



# **Interaction entre douleur et plasticité dans le système nerveux central et périphérique**

**Mémoire**

**Maxime Huot Lavoie**

**Maîtrise en neurobiologie - avec mémoire**  
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

# **Interaction entre douleur et plasticité dans le système nerveux central et périphérique**

**Mémoire de maîtrise**

**Maxime Huot-Lavoie**

Sous la direction de :

Dr Christian Éthier, directeur de recherche

## Résumé

La douleur ainsi que l'apprentissage moteur sont deux éléments importants à considérer en contexte de réadaptation. Même s'ils sont souvent abordés de manière isolée, des interactions ont été identifiées entre ces deux phénomènes. En effet, de nombreuses études montrent que les exercices de réadaptation musculaire pourraient réduire le développement de douleur pathologique. D'autre part, il semble que l'activité nociceptive pourrait altérer la plasticité du système moteur, une composante essentielle dans l'apprentissage d'une tâche motrice. Des recherches récentes ont aussi montré que la douleur pouvait interférer avec la plasticité du système moteur, même après que les signaux de douleurs se soient dissipés. Toutefois, ces observations ont été faites chez l'animal à la suite d'une lésion de la moelle épinière. De ce fait, la compréhension de cette interaction entre le système nociceptif et la plasticité motrice est assez limitée. Dans ce mémoire, l'effet d'un épisode de douleur passé sur la capacité d'apprentissage d'une tâche motrice a été évalué, chez le rat intact. Pour ce faire, nous avons élaboré une tâche dans laquelle les rats devaient apprendre à se déplacer d'un côté à l'autre d'un couloir sur des barres métalliques dont l'espacement pouvait être modifié. L'injection de substances inflammatoires à différentes durées d'action a permis d'identifier l'impact d'un épisode de douleur récent sur la capacité d'apprentissage d'une tâche motrice. Nos résultats montrent que, tout comme chez l'animal ayant une lésion de la moelle épinière, la douleur peut interférer avec l'apprentissage d'une tâche motrice même lorsque le système nerveux est intact. De plus, il semble que les déficits d'apprentissage moteur puissent également être influencés par la durée de l'épisode douloureuse antérieure.

## **Abstract**

Pain and motor learning are two important elements in rehabilitation context. Despite being mostly studied independently, important interactions exist between them in the context of spinal cord injury. Indeed, many studies show that rehabilitation exercises could reduce the development of pathological pain. On the other hand, it seems that the nociceptive activity could alter motor system plasticity. Recent studies have also shown that pain can interfere with motor plasticity, even when the acute pain signals have dissipated. However, these observations have mostly been made in animals following a spinal cord injury. As a result, this interaction between the nociceptive system and motor plasticity is poorly understood. In this master's thesis, the effect of a prior pain episode on the motor learning ability was evaluated in neurologically intact rats. To do this, we trained rodents to walk on a custom-made horizontal ladder. After initial training, the rats underwent a week-long rest, during which they were randomly assigned to a control group, or one out of two pain conditions. Nociceptive stimuli were then used to identify the impact of a prior pain episode on the motor learning ability. Our results show that pain can interfere with motor learning even in neurologically intact animals. Motor learning deficits also appear to be influenced by the duration of the previous pain episode. Taken together, these results suggest that previous pain episodes may negatively influence motor learning, and that the amplitude and duration of the learning disability is proportional to the duration of the prior pain episode.

# Table des matières

|  |                  |
|--|------------------|
| <i>Résumé</i> .....  | <i>ii</i>        |
| <i>Abstract</i> .....  | <i>iii</i>       |
| <i>Table des matières</i> .....  | <i>iv</i>        |
| <i>Liste des figures</i> .....   | <i>vi</i>        |
| <i>Liste des abréviations, sigles, acronymes</i> .....   | <i>vii</i>       |
| <i>Avant-propos</i> .....  | <i>viii</i>      |
| <i>Introduction</i> .....  | <i>1</i>         |
| <b><i>Chapitre 1 : Apprentissage moteur et nociception, implication de la métaplasticité</i></b> ..... | <b><i>3</i></b>  |
| <b>1.1 L'apprentissage moteur</b> .....  | <b>3</b>         |
| 1.1.2 Les étapes de l'apprentissage moteur .....   | 7                |
| 1.1.4 Plasticité des circuits moteurs en contexte de réadaptation .....                                | 16               |
| <b>1.2 Douleur</b> .....   | <b>20</b>        |
| 1.2.2 L'influence de la douleur sur le système moteur.....   | 23               |
| 1.2.4 L'influence de la douleur sur la plasticité du système moteur et l'apprentissage moteur .....    | 26               |
| <b>1.3 Métaplasticité : une compétition entre la douleur et la réadaptation motrice</b> <b>28</b>      |                  |
| 1.3.2. Métaplasticité en contexte de douleur .....   | 29               |
| <b>1.4 Objectifs</b> .....   | <b>31</b>        |
| <b>1.5 Hypothèse</b> .....   | <b>31</b>        |
| <b><i>Chapitre 2: Impaired motor learning following a pain episode in intact rats</i></b> .....        | <b><i>32</i></b> |
| 2.1 Résumé .....   | 32               |
| 2.2 Abstract.....  | 33               |
| 2.3 Introduction .....   | 34               |
| 2.6 Discussion .....   | 47               |
| 2.7 Conclusion.....  | 51               |
| 2.8 Conflict of interest .....   | 51               |
| 2.9 Authors contributions.....   | 52               |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.10 Funding .....   | 52        |
| 2.11 Acknowledgments .....   | 52        |
| <b>Chapitre 3: Discussion.....</b>   | <b>53</b> |
| 3.1 Impact des épisodes de douleur passés sur l'apprentissage d'une tâche motrice..... | 53        |
| 3.2 Implication clinique.....  | 55        |
| 3.2 Limites du projet de recherche.....  | 56        |
| 3.3 Interrogations et directions futures.....  | 57        |
| <b>Conclusion.....</b>   | <b>59</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>  | <b>60</b> |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1: Tâche de rotation visuomotrice.....                       | 4  |
| Figure 2: Les différentes phases de l'apprentissage moteur .....    | 8  |
| Figure 3: Phase de consolidation de l'apprentissage moteur .....    | 12 |
| Figure 4: Experimental Timeline.....                                | 39 |
| Figure 5: Mechanical Sensitivity.....                               | 42 |
| Figure 6: Transit time during large gaps pattern learning task..... | 45 |
| Figure 7: Paw positioning errors. ....                              | 46 |

## Liste des abréviations

|              |   |
|--------------|---|
| <b>SMT</b>   | Stimulation magnétique transcranienne           |
| <b>NMDA</b>  | N-méthyl-D-asparate                             |
| <b>NMDAR</b> | Récepteurs NMDA                                 |
| <b>LTP</b>   | Potentialisation à long terme                   |
| <b>LTD</b>   | Dépression à long terme                         |
| <b>TMS</b>   | Stimulation magnétique transcranienne           |
| <b>M1</b>    | Cortex moteur primaire                          |
| <b>BDNF</b>  | Facteurs neurotrophique issus du cerveau        |
| <b>IRMf</b>  | Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle |

## Avant-propos

Ce mémoire avec insertion d'un article est divisé en trois chapitres. Le chapitre 1 présente une introduction générale du sujet d'étude ainsi que de l'état actuel de la compréhension scientifique qui y est associée. Ce chapitre mène à la description des objectifs et des hypothèses du projet. Par la suite, le chapitre 2 expose les résultats sous la forme d'un article scientifique qui a été publié dans le journal *Frontiers in Neurology* le 27 août 2019. Je suis l'auteur principal de cet article qui résume mes travaux à la maîtrise en neurobiologie sous la direction du Dr Christian Éthier. J'ai participé à toutes les parties du projet soit la recension des écrits, la collecte des données, l'analyse des résultats et la rédaction. Le Dr Ethier est co-auteurs de l'article présenté. Il a aussi pris part à toutes les étapes menant à la rédaction de cet article. Windsor Kwan Chun Ting PhD (c), Maxime Demers, ainsi que la Dr Catherine Mercier ont aussi pris part à la rédaction de cet article. Le troisième chapitre met en relation les principaux résultats de l'étude avec les recherches antérieures, avant de conclure sur l'implication de ce mémoire dans l'avancement des connaissances scientifiques.

# Introduction

La quête d'un traitement optimal pour contrer la douleur intéresse le monde scientifique depuis plusieurs années. William Morton faisait déjà fleurir l'espoir d'un avenir dans lequel la douleur serait aisément contrôlée, lors de la première démonstration de l'utilisation d'analgésique en 1846 (Mannion and Woolf, 2000). Bien que de nombreux progrès devront être faits pour accomplir cet objectif, plusieurs découvertes ont été réalisées dans ce domaine au cours des dernières décennies.

Tout d'abord, la douleur a été classifiée en deux principales catégories qui comportent chacune leurs particularités. La douleur nociceptive qui résulte d'un traumatisme, est la conséquence de l'activation des nocicepteurs et est généralement bien traitée par des agents pharmacologiques (Mannion and Woolf, 2000). Celle-ci agit principalement comme signal d'alarme visant à protéger les tissus d'éventuelles blessures. La douleur dite pathologique ou chronique résulte quant à elle d'une altération à l'intérieur même du système nerveux (Mannion and Woolf, 2000). Des symptômes comme l'augmentation de la sensibilité à un stimulus douloureux (Hyperalgésie) ou encore la sensation de douleur provenant d'un stimulus normalement non nociceptif (Allodynie) sont des phénomènes souvent observés de ces conditions (Mannion and Woolf, 2000). Certains analgésiques sont utilisés pour ce type de douleur et d'autres pharmacologies sont parfois adoptées, comme les antidépresseurs (H. et al., 2005) et les médicaments antiépileptiques (Rowbotham et al., 1998). Cependant, la douleur pathologique demeure un problème très important et peu de traitements efficaces et durables ont été proposés pour cette condition (Mannion and Woolf, 2000; Harald et al., 2006). Son développement peut être le résultat de multiples facteurs (Mannion and Woolf, 2000), incluant la douleur aiguë ou encore une lésion de la moelle épinière. En effet, en plus de la diminution de l'autonomie engendrée par la paralysie, 80 % des personnes atteintes ressentiront de la douleur dans les mois suivant la lésion et la moitié d'entre elles en souffriront de manière chronique (Finnerup et al., 2014b; Gorp et al., 2015).

En clinique ainsi qu'en recherche fondamentale, la nociception et la récupération motrice sont souvent adressées comme des phénomènes indépendants. Pourtant, des études

récentes ont montré que l'activité des voies nociceptives peut interférer avec les mécanismes de neuroplasticité impliqués dans la réadaptation motrice (Ferguson et al., 2012a; Bouffard et al., 2014). À l'inverse, les exercices de réadaptation pourraient diminuer l'occurrence ou l'intensité de la douleur pathologique (Dugan and Sagen, 2015). Il existerait donc une compétition entre les circuits moteurs et nociceptifs lors de la réadaptation. De plus, des études récentes ont montré que l'activité nociceptive pouvait altérer la récupération motrice, et ce, même lorsque les signaux de douleur étaient dissipés (Crown et al., 2002a; Crown et al., 2002b; Joynes et al., 2003; Grau et al., 2014). Toutefois, ces observations ont été faites chez les rats dans des conditions très restreintes dans lesquelles ils étaient soumis à une lésion de la moelle épinière. De ce fait, la compréhension de ce phénomène dans le système nerveux intact est assez limitée. Ce mémoire vise à mieux détailler cette interaction entre la douleur et la malléabilité des circuits neuronaux dans un contexte d'apprentissage moteur. Plus précisément, le projet de recherche qui y est détaillé avait pour objectif d'identifier l'impact d'un épisode de douleur passée sur l'apprentissage moteur chez des rats dont le système nerveux était intact. En utilisant deux agents inflammatoires, il a aussi été possible de détailler l'influence de la durée de l'épisode de douleur sur l'apprentissage moteur. Une meilleure compréhension de ces éléments pourrait permettre d'améliorer l'efficacité des traitements offerts aux patients.

Dans les prochains paragraphes, les processus d'apprentissage du mouvement seront adressés, afin de mieux comprendre les étapes nécessaires à la réadaptation motrice. Par la suite, l'emphase sera mise sur l'importance de la plasticité du système nerveux dans ce processus. La nociception sera ensuite adressée de façon générale et une attention particulière sera apportée sur l'impact de celle-ci sur le mouvement et l'apprentissage d'une tâche motrice. Finalement, la plasticité dans les circuits nociceptifs et moteurs sera mise en relation, afin de mieux comprendre l'interaction possible entre ces systèmes, ayant mené aux questions de recherches du présent mémoire.

# Chapitre 1 : Apprentissage moteur et nociception, implication de la métaplasticité

## 1.1 L'apprentissage moteur

L'apprentissage moteur est le procédé par lequel la précision spatiale et temporelle d'un mouvement est améliorée en raison de la pratique (Willingham, 1998; Krakauer and Mazzoni, 2011). Cette forme d'apprentissage est essentielle pour la réalisation des activités quotidiennes comme la conduite automobile (Willingham, 1998), mais est aussi très importante en contexte de réadaptation (Boudreau et al., 2010a; Kitago and Krakauer, 2013b). Dans la littérature scientifique, l'apprentissage moteur est un terme qui englobe trois principaux phénomènes soit l'adaptation motrice, l'acquisition de nouvelles compétences et la prise de décision (Kitago and Krakauer, 2013a). L'adaptation et l'acquisition de nouvelles compétences motrices seront les deux éléments abordés dans ce présent texte afin de favoriser la compréhension de l'apprentissage sous ses différentes formes.

### 1.1.1 Les différents types d'apprentissages moteurs

L'adaptation motrice réfère à l'apprentissage nécessaire pour contrer une perturbation qui entrave l'exécution du mouvement préalablement maîtrisé. Cette forme d'apprentissage permet d'atteindre des performances similaires à celles initialement observées en l'absence de perturbation (Kitago and Krakauer, 2013a). Plusieurs procédés expérimentaux ont permis de détailler ce phénomène, incluant le modèle de rotation visuomotrice (**Figure 1**). Cette tâche, dans laquelle le participant doit contrôler un pointeur à l'aide d'un mouvement du bras, est fréquemment utilisée dans la littérature scientifique. Tel que décrite par Krakauer (2009) celle-ci repose sur la contradiction entre les informations proprioceptives qui proviennent du membre en mouvement et la rétroaction visuelle. Par exemple, si un mouvement du bras vers la droite provoque le déplacement vers le haut du curseur d'un écran, le participant doit apprendre la nouvelle relation entre ce mouvement et la destination du curseur. Il pourra ainsi améliorer ses performances à la tâche en diminuant les erreurs de positionnement et le temps d'exécution. Ces améliorations ne résultent

toutefois pas de l'apprentissage d'un nouveau patron d'activation musculaire, car le déplacement du bras vers la droite est un geste familier. Elles seront plutôt la conséquence d'une association entre le mouvement préalablement appris et les nouvelles conditions environnementales (Krakauer, 2009). L'adaptation motrice permet donc de réduire graduellement la divergence entre l'effet attendu du mouvement et les conséquences réelles observées (Kitago and Krakauer, 2013b).

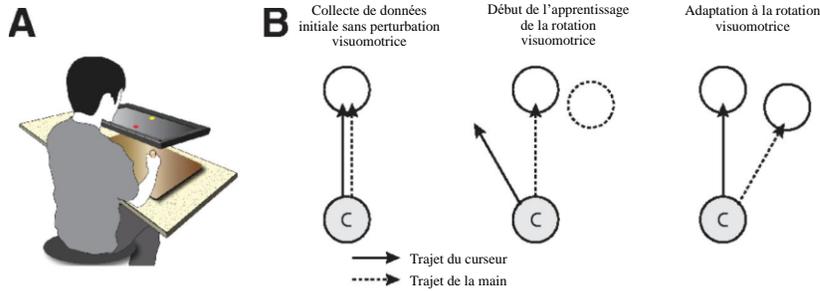


Figure 1: Tâche de rotation visuomotrice A, Appareil d'évaluation de l'adaptation motrice. B, Apprentissage de la rotation visuomotrice. Au moment de la collecte de données initiale, le trajet du curseur et de la main est agencé. Lors de l'exposition à la rotation visuomotrice, le curseur se déplace dans un angle différent de celle de la main du participant. Le sujet apprend alors graduellement à modifier l'exécution de son mouvement de manière à ce que le curseur atteignent la cible Adapté de : (Wu and Smith, 2013)

L'adaptation motrice est un phénomène implicite, c'est-à-dire qu'il ne nécessite pas une compréhension des modifications nécessaires à apporter pour atteindre le nouvel objectif. Toutefois, comme il a été montré par Mazzoni et Krakauer (2006), l'explication préalable de la perturbation auquel le participant devra adapter son mouvement peut améliorer la performance dans les tout premiers essais de la session d'apprentissage. Par contre, après quelques essais, on observe une augmentation de l'erreur de positionnement par une exagération du mouvement en fonction des explications préalablement reçues (Mazzoni and Krakauer, 2006). Ce phénomène permet d'exposer un modèle d'apprentissage qui est très utilisé dans la littérature scientifique. La théorie du modèle interne considère que lorsqu'une commande motrice est envoyée vers les motoneurones, une copie efférente est transmise à différentes régions du système nerveux central, dont le cervelet, les ganglions de la base et le cortex pariétal (Kawato and Wolpert, 1998). Cette copie efférente permet alors d'estimer la conséquence sensorielle attendue du mouvement. Lors de l'adaptation motrice, les commandes motrices ainsi que les modèles de prédictions contenus dans le système nerveux sont alors actualisés afin d'atteindre les objectifs de la tâche, sans qu'une activité consciente particulière ne soit nécessaire de la part du participant (Kawato and

Wolpert, 1998). En somme, dans des conditions d'adaptation motrice, le système moteur tente de résoudre les contradictions entre les prédictions proprioceptives résultant de la commande motrice et une rétroaction sensorielle.

Une autre caractéristique importante de l'adaptation motrice est qu'elle perdure dans le temps. En effet, un sujet qui sera exposé à des conditions identiques à celles préalablement apprises pourra se réadapter plus rapidement à la condition, même si cette exposition se fait plusieurs jours après l'apprentissage (Krakauer et al., 2005). Les répercussions de ces adaptations peuvent aussi être observées lors du retrait de la perturbation. Fernandez-Riuz et Diaz (1999) ont fait la démonstration de ce phénomène, il y a déjà plusieurs années, à l'aide d'un prisme qui engendre le déplacement horizontal du champ visuel. Le retrait de la perturbation visuelle était alors accompagné par une déviation spatiale du geste moteur, dans la direction opposée à celle imposée par le prisme (Fernández-Ruiz and Díaz, 1999). Par cette observation, il est possible de comprendre que l'adaptation motrice ne résulte pas simplement d'une réaction immédiate à la perturbation. Il s'agit plutôt d'un apprentissage par lequel les sujets parviennent à modifier la planification et l'exécution des mouvements pour les adapter aux contraintes auxquels ils sont soumis (Kitago and Krakauer, 2013b).

Bien que dans les derniers paragraphes l'adaptation motrice ait été détaillée en utilisant que quelques modèles expérimentaux, une caractéristique importante de ce processus est la capacité de transfert des apprentissages à des tâches connexes. Il a en effet été démontré que l'adaptation motrice unilatérale peut faciliter l'apprentissage lorsque la tâche est réalisée du côté controlatéral (Wang and Sainburg, 2006). De plus, les phénomènes d'adaptation motrice ont été observés dans de multiples tâches (Wolpert et al., 2011) et peuvent aussi être appliqués à des activités de la vie quotidienne (Kitago and Krakauer, 2013b). Pour ces raisons, cette forme d'apprentissage moteur est un élément important à considérer dans un contexte de réadaptation dans des conditions où les mouvements préalablement maîtrisés ne peuvent plus être exécutés de manière identique en raison de la présence de douleur ou à la suite d'une lésion.

L'adaptation motrice résulte donc de l'apprentissage des mouvements nécessaires pour répondre à des contraintes environnementales ainsi qu'à des perturbations internes qui empêchent l'exécution normale du mouvement (Kitago and Krakauer, 2013a). Cette modification de l'activité musculaire se fait de manière implicite (Mazzoni and Krakauer, 2006) et s'applique à de nombreuses tâches (Wolpert et al., 2011); (Kitago and Krakauer, 2013b). En considérant que de multiples conditions cliniques sont associées à des modifications du contrôle moteur (Cauraugh et al., 2000; Kitago and Krakauer, 2013b), l'adaptation motrice permettrait donc, dans ces conditions, d'améliorer l'exécution de tâche de la vie quotidienne.

Dans un autre ordre d'idée, l'apprentissage d'une nouvelle habileté motrice résulte de la création de séquences d'activation musculaire préalablement inexistante (Kitago and Krakauer, 2013a). Cette forme d'apprentissage peut s'échelonner sur plusieurs séances d'entraînement, voir même plusieurs années (Dayan and Cohen, 2011a; Kitago and Krakauer, 2013b). Ceci mène au concept de conflit vitesse-précision, qui réfère à l'interaction entre la vitesse de mouvement et la précision de celui-ci. Dans une tâche de pointage semblable à celle illustrée à la Figure 1, cette relation a été mise en lumière il y a plusieurs années, par Paul Morris Fitts (1954), qui avait alors démontré que le temps de mouvement est une fonction linéaire entre l'amplitude de mouvement à réaliser et la taille de la cible (Fitts, 1954). Bien que cette loi ait été conçue suite à l'observation d'une tâche simple, elle permet d'illustrer clairement le conflit entre la vitesse et la précision dans le cadre de l'exécution d'un geste moteur. Dans un contexte d'acquisition d'une habileté motrice plus globale, la précision du mouvement est inversement proportionnelle à sa vitesse d'exécution. On quantifie donc l'apprentissage d'une nouvelle habileté motrice par un changement dans cette interaction qui se manifeste soit par l'augmentation de la vitesse pour une précision donnée, ou encore pas l'augmentation de la précision pour une vitesse donnée (Kitago and Krakauer, 2013b).

Bien que les derniers paragraphes se soient fortement inspirés d'expériences réalisées chez l'homme, de nombreuses tâches ont été développées afin de quantifier l'apprentissage moteur chez des modèles animaux. Chez le rongeur, par exemple, l'utilisation d'une

échelle horizontale dans laquelle l'espacement entre les barres peut être modifié permet d'évaluer la capacité de l'animal à s'adapter à un nouveau patron de marche (Bickford, 1993; Sathyanesan and Gallo, 2018; Sathyanesan et al., 2018). Cette méthode de quantification de l'apprentissage a été utilisée dans le projet lié au présent mémoire (Figure 4). Celle-ci permet de quantifier l'apprentissage moteur qui est fait au fil de la pratique en mesurant les temps de passage d'un côté à l'autre de l'appareil ainsi que les erreurs de positionnement des pattes lors de la réalisation du parcours (Bickford, 1993; Metz and Whishaw, 2009).

### 1.1.2 Les étapes de l'apprentissage moteur

L'apprentissage moteur se présente donc sous deux formes. L'une d'entre elles est caractérisée par l'apprentissage d'une séquence de mouvements nécessaires à la réalisation d'une nouvelle tâche motrice (Apprentissage d'une habileté motrice). Tandis que l'autre reflète la capacité d'apprendre une activation motrice permettant de compenser une perturbation (Adaptation motrice) (Doyon and Benali, 2005b). Malgré les particularités de chacun des types d'apprentissages, le cheminement nécessaire à l'amélioration des performances en fonction de la pratique est similaire. Comme le résume la (**Figure 2**), ces deux types d'apprentissages moteurs sont constitués d'une succession d'étapes menant de la réalisation initiale du geste à la rétention de l'activation motrice optimale. De nombreux paradigmes ont été utilisés afin d'étudier ce phénomène. Des tâches motrices telles que la jonglerie (Voelcker-Rehage and Willimczik, 2006), la production de force isométrique (Vander Linden et al., 1993) et l'adaptation à des perturbations externes (Gandolfo et al., 1996; Shadmehr et al., 2010), ont permis de distinguer trois principales phases de l'apprentissage moteur, soit l'acquisition, la consolidation et la rétention (Dayan and Cohen, 2011a).

Dans un premier temps, la phase d'acquisition comporte deux principales composantes. La phase initiale se manifeste par une amélioration rapide des performances au sein d'une même session d'entraînement (apprentissage rapide). Celle-ci est suivie d'une amélioration plus graduelle des performances menant ensuite à la stabilisation et à l'automatisation des compétences (apprentissage lent) (Yin et al., 2009; Dayan and Cohen, 2011b). La durée

des phases d'apprentissage rapide et lent est liée à la complexité de la tâche (Dayan and Cohen, 2011a). Par exemple, l'apprentissage d'une tâche simple, comme le fait d'appuyer sur une touche à la suite d'un signal sonore, peut prendre quelques essais. Toutefois l'apprentissage nécessaire afin de jouer d'un instrument de musique peut s'échelonner sur plusieurs années.



Figure 2: Les différentes phases de l'apprentissage moteur (tiré de (Dayan and Cohen, 2011a).

L'apprentissage moteur rapide est associé à des changements dans l'activité corticale et sous corticale. En effet, certaines zones comme le cortex préfrontal dorsolatéral montrent une diminution de l'activité au fil de l'apprentissage, tandis qu'une augmentation de celle-ci est observée dans le noyau dentelé, le putamen et le thalamus (Floyer-Lea and Matthews, 2005a). L'apprentissage de l'environnement, ainsi que du déplacement du membre dans celui-ci résulte aussi à l'activation de zones cérébrales distinctes qui interagissent ensemble lors de l'acquisition d'une tâche motrice (Doyon and Benali, 2005a; Dayan and Cohen, 2011b).

L'un des principaux acteurs de l'apprentissage moteur rapide est le cortex moteur primaire (M1). Des enregistrements corticaux de M1, chez la souris, ont permis de montrer une activité importante de ces neurones dans la phase initiale d'apprentissage d'une tâche de locomotion (Costa et al., 2004). Cette activation soutenue semble toutefois diminuer au fil de l'apprentissage, laissant croire à des modifications dans les circuits neuronaux (Karni et al., 1995). Cette réorganisation de M1 a aussi été étudiée à l'aide d'expériences utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), dans une tâche motrice nécessitant l'apprentissage d'une série de temps de réaction. En effet, Pascual-Leone et al. (1994) ont observé que durant la phase initiale de l'apprentissage moteur, la représentation corticale des muscles activés était augmentée jusqu'à ce que la tâche soit maîtrisée, après quoi la topographie semblait revenir à des valeurs initiales (Pascual-Leone et al., 1994). La diminution de l'activité du réseau de neurones serait expliquée par la capacité du circuit à

réduire les ressources nécessaires à la réalisation de la tâche motrice, reflétant ainsi une meilleure efficacité (Kelly and Garavan, 2004; Dayan and Cohen, 2011a).

L'ampleur des améliorations de performance qui résulte de la phase lente de l'apprentissage moteur est moins importante que celle qui est observable lors de l'apprentissage rapide (Dayan and Cohen, 2011a). Toutefois, cette phase est aussi liée à une réorganisation fonctionnelle du système nerveux central (Dayan and Cohen, 2011b). En effet, l'apprentissage moteur lent se caractérise par des modifications progressives de l'activation des zones corticales. Initialement, ce sont les régions corticales antérieures qui sont activées durant cette phase d'apprentissage (p. ex. cortex préfrontal dorsolatéral). Par la suite, ce sont plutôt les régions postérieures du cerveau (p.ex. M1) qui s'activent de façon marquée lorsque la tâche est mieux maîtrisée. Des études impliquant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont montré une activation marquée dans le cortex somatosensoriel primaire, M1 et le putamen sensorimoteur lors de cette phase d'apprentissage (Ungerleider et al., 2002; Floyer-Lea and Matthews, 2005b). L'apprentissage moteur se reflète donc par l'activation de différentes régions corticales, qui varient en fonction de la phase d'apprentissage moteur (Floyer-Lea and Matthews, 2005b; Dayan and Cohen, 2011a).

Le cortex moteur primaire (M1) joue aussi un rôle important dans la phase lente de l'apprentissage moteur. Tout comme l'apprentissage moteur rapide, qui survient à l'intérieur d'une même séance d'entraînement, l'apprentissage d'une tâche motrice sur une période prolongée amène à une augmentation de la représentation corticale des muscles activés dans la tâche (Pascual-Leone et al., 1995). L'entraînement à une tâche motrice nécessitant l'acquisition d'une séquence de mouvement des doigts a en effet permis d'observer une augmentation graduelle de l'activation de M1 (Karni et al., 1995; Ungerleider et al., 2002; Kleim et al., 2004). Ces changements ont été interprétés comme étant une conséquence du recrutement additionnel des neurones responsables de la séquence de mouvement acquise (Nader et al., 2000; Raineteau and Schwab, 2001; Ungerleider et al., 2002; Joynes et al., 2003). Cette modification de l'activité dans les structures du système nerveux central peut être directement liée à l'apprentissage, car la

simple répétition de mouvements sans séquence particulière n'engendrait pas ce type de modification dans M1 (Dayan and Cohen, 2011a).

La modification du patron d'activation des zones corticales spécifiques est accompagnée de la synthèse de nouvelles protéines. En effet, des études réalisées lors de l'apprentissage d'une tâche de jonglerie d'une durée de trois mois ont permis d'observer une augmentation de la matière grise au niveau du sillon intrapariétal (Draganski et al., 2004), une région impliquée dans la planification de certains types de mouvements nécessitant le traitement d'information visuomotrices (Kaas, 2012). Une augmentation de la quantité de matière blanche dans certaines aires du système nerveux central a aussi été observée à la suite de l'apprentissage de tâches motrices complexes. Bengtsson et al. (2005) ont en effet montré que la pratique d'un instrument de musique, comme le piano, pouvait augmenter la matière blanche dans les circuits moteurs, lorsque l'apprentissage est réalisé alors que le système nerveux est encore dans une période de maturation. La comparaison entre des pianistes de haut niveau et un groupe contrôle a permis d'identifier une corrélation entre l'apprentissage de la tâche motrice à un jeune âge et la quantité de matière blanche dans certaines régions du système nerveux, incluant un changement en ce qui concerne les voies pyramidales qui font partie intégrante du système moteur (Bengtsson et al., 2005).

En somme, la période d'acquisition de l'apprentissage moteur se résume en deux phases, soit l'apprentissage rapide et lent. Celles-ci sont caractérisées par des modifications de l'activité du système nerveux central ainsi que de l'efficacité des connexions entre les neurones. Les mécanismes responsables de ce phénomène, mieux connu sous le nom de plasticité, seront détaillés dans la section suivante du présent mémoire.

La progression de la phase d'apprentissage rapide vers la phase d'apprentissage lente requiert que les compétences soient maintenues dans le temps. Une étape importante de l'apprentissage moteur prend donc tout son sens. En effet, durant la phase de consolidation, les nouvelles aptitudes acquises durant la séance de pratique sont intégrées sous une forme de mémoire à long terme qui permet de maintenir un niveau de performance similaire lors de la réalisation ultérieure de la tâche (Doyon and Benali, 2005b; Romano et al., 2010;

Dayan and Cohen, 2011a). Ce mécanisme induit aussi une amélioration des performances sans qu'aucune pratique supplémentaire ne soit nécessaire (« Offline learning » dans la **Figure 3**). Le temps nécessaire à la consolidation de l'apprentissage n'est pas clairement établi dans la littérature scientifique. Toutefois, certaines études ont montré qu'un minimum de quatre heures était nécessaire afin de consolider les apprentissages et d'éviter que les performances soient perturbées par l'apprentissage d'une autre tâche similaire (Brashers-Krug et al., 1996). D'autres études ont aussi montré que la phase de consolidation impliquant de nouvelles séquences de mouvements est dépendante du sommeil (Doyon and Benali, 2005b; Fischer et al., 2005; Debas et al., 2010). Toutefois, la consolidation de l'adaptation motrice, telle que lors d'une tâche de poursuite d'un pointeur, serait possible par l'entremise d'une période de repos, sans nécessiter une période de sommeil (Cauraugh et al., 2000; Doyon and Benali, 2005b; Debas et al., 2010).

Les processus spécifiques pour cette phase de l'apprentissage moteur ne sont pas encore tout à fait élucidés. Par contre, il est défini que les mécanismes neuronaux impliqués dans la consolidation de l'apprentissage moteur commencent à agir durant la pratique et se poursuivent suite à l'arrêt de la séance d'entraînement. Des modifications dans l'activation de nombreuses régions du système nerveux central ont été observées. Entre autres, des études chez l'animal ont permis de démontrer l'importance du cortex moteur primaire (M1) et du striatum dans ce processus (Doyon and Benali, 2005b).

L'étape de la consolidation permet donc de stabiliser les connexions neuronales responsables du geste moteur nouvellement acquis. Néanmoins, la réactivation de ces circuits neuronaux après la consolidation les rend susceptibles aux interférences (Walker et al., 2003; Dayan and Cohen, 2011a). En effet, l'exécution de la tâche motrice après la période de consolidation nécessite un processus de reconsolidation, dans lequel les éléments préalablement mémorisés sont rendus plus volatils. Ce phénomène a été observé chez l'animal dans des conditions de peur (Nader et al., 2000), mais aussi chez l'Homme dans des tâches d'apprentissage moteur (Censor et al., 2010). Considérant cela, l'apprentissage moteur est un processus continu et non linéaire, dans lequel les compétences perdurent dans le temps sans pouvoir être modifiées.

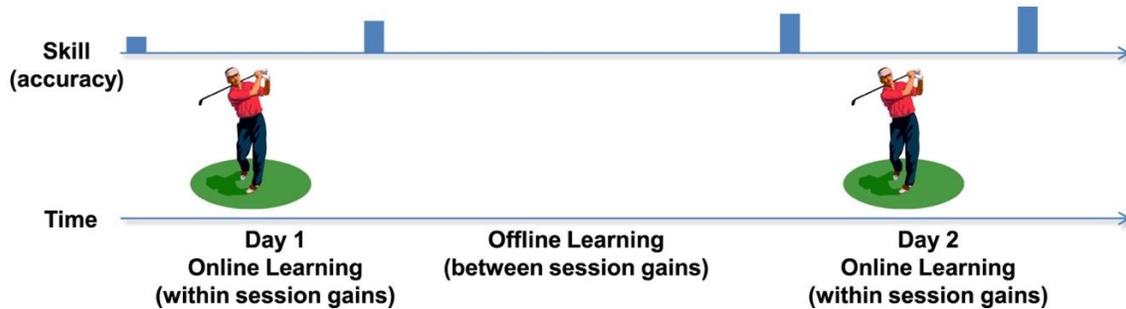


Figure 3: Les différentes phases de l'apprentissage moteur (Tiré de (Doyon and Benali, 2005b))

Une fois les étapes d'acquisition et de consolidation complétées, les apprentissages réalisés peuvent être maintenus sur une période de temps prolongée. Cette dernière phase de l'apprentissage est nommée rétention. Malgré que le maintien des performances soit possible, la rétention n'est pas un phénomène permanent et la performance à la tâche diminue au fil du temps lorsque le mouvement n'est pas pratiqué. Dans la même tâche de jonglerie que celle précédemment décrite, Graganski et al. (2004) ont montré que suite à une période d'inactivité de trois mois à la suite de l'apprentissage moteur, on pouvait observer une diminution de la matière grise au niveau du sillon intrapariétal (Draganski et al., 2004). Les changements de l'activité corticale lors de l'apprentissage d'une tâche motrice découlent donc de mécanismes réversibles. Malgré que ce phénomène soit éphémère, la durée de la rétention peut être influencée par de multiples facteurs. Par exemple, le fait d'associer la performance motrice à une récompense améliore la rétention à long terme de la tâche (Abe et al., 2011; Chen et al., 2018). La rétention est aussi influencée par le contexte dans lequel la tâche est apprise. Par exemple, la variation des horaires d'entraînement permet de bonifier la rétention de l'habileté motrice dans le temps (Jarus and Goverover, 1999; Schmidt et al., 2018)

Dans des conditions expérimentales, la rétention d'une compétence motrice peut être mesurée de deux façons. Les tâches de rappel permettent d'observer les performances dans une tâche similaire à celle qui a initialement été apprise. Une tâche de transfert reflète quant à elle la capacité de généralisation du geste moteur préalablement acquis dans une tâche différente. Ces variations du contexte sont un facteur très important en réadaptation afin d'évaluer le transfert des apprentissages fait lors de la thérapie vers les tâches de la vie quotidienne (Lundy-Ekman, 2018; Schmidt et al., 2018).

### 1.1.3 Apprentissage moteur et plasticité

Tels que décrit plus haut, l'ensemble des étapes de l'apprentissage moteur est associé à des modifications de l'activité dans plusieurs régions corticales. Ces changements résultent d'un phénomène nommé plasticité, dans lequel l'activité et la structure des neurones sont modifiées pour permettre l'amélioration des performances des circuits neuronaux. Des recherches utilisant une tâche d'apprentissage moteur du membre antérieur chez le rat (Rioult-Pedotti et al., 2000), ainsi que l'utilisation de stimulation magnétique transcrânienne (SMT) chez l'homme ont en effet montré que l'apprentissage moteur faisait appel au phénomène de potentialisation à long terme (LTP). Celui-ci consiste en un renforcement persistant des synapses produisant un accroissement durable de la transmission entre les neurones. Son opposé, la dépression à long terme (LTD), fait aussi partie intégrante du phénomène d'apprentissage moteur dans le cortex moteur primaire et d'autres régions du système nerveux central (Rioult-Pedotti et al., 2000; Ziemann et al., 2004; Doyon and Benali, 2005b).

Ces modifications de l'efficacité synaptique résultent de l'interaction de molécules impliquées dans la plasticité du système nerveux ainsi que dans la synthèse de nouvelles protéines (Rocamora et al., 1996; Kleim et al., 2003). Des études électrophysiologiques ont en effet démontré l'importance de protéines comme le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) dans la plasticité synaptique de M1 en contexte d'apprentissage moteur (Dayan and Cohen, 2011a). En combinant la stimulation par courant continu à des activations synaptiques à basse fréquence visant à induire la LTP, Fritsch et al. (2010) ont observé une augmentation de la concentration de BDNF ainsi que de l'activation de son récepteurs TrKB, sur des tranches du cortex moteur primaire, chez le rongeur (Fritsch et al., 2010). L'utilisation du même protocole de stimulation chez les souris ayant une mutation du gène BDNF, qui empêche la sécrétion de la protéine du même nom, n'a toutefois pas mené à la potentialisation des synapses (Fritsch et al., 2010). Ces expériences, et bien d'autres, démontrent l'importance de protéine comme BDNF dans la plasticité du cortex moteur primaire, qui est grandement impliqué dans l'apprentissage moteur (Balkowiec and Katz, 2002; Fritsch et al., 2010). La sécrétion de cette molécule nécessite,

entre autres, l'interaction de récepteurs N-méthyl-D-asparate (NMDAR) dont les mécanismes d'activation seront détaillés dans les prochains paragraphes.

Tout comme la TMS, la stimulation transcrânienne en courant continu (tDCS) de M1 permet d'induire une augmentation persistante de l'apprentissage moteur chez l'humain (Reis et al., 2009). Toutefois, il a été montré que la stimulation seule de M1 ne mène pas à l'apprentissage moteur. En effet, l'activation de synapses spécifiques est nécessaire dans le processus d'apprentissage moteur (Reis et al., 2009). Le même phénomène est observable dans les tranches du cortex moteur chez la souris. L'absence de stimulation électrique à basse fréquence (qui induit la LTP) n'engendre pas d'activité plastique à long terme, même en présence de stimulation électrique continue (Reis et al., 2009). En plus de mettre en lumière l'importance de la plasticité dans M1 lors de l'apprentissage moteur, ces observations montrent que l'activation de neurones spécifiques à la tâche motrice est nécessaire pour induire de la plasticité dans le cortex moteur primaire. La plasticité d'autres régions corticales a bien sûr été confirmée (Dayan and Cohen, 2011a; Kitago and Krakauer, 2013b), cependant, l'importance de M1 dans l'apprentissage moteur a mené plusieurs chercheurs à s'intéresser à cette région du système nerveux.

Malgré le fait que de nombreux mécanismes aient été identifiés responsables de la plasticité, la prépondérance des transmissions glutamatergiques dans le système nerveux a mené à la découverte de l'importance des récepteurs glutamatergiques NMDA (NMDAR) dans les processus d'apprentissage et de mémoire (Citri and Malenka, 2008). En effet, Bliss et Collingridge (1993) avaient déjà à l'époque combiné des résultats de recherche qui permettaient d'attribuer un rôle essentiel à ces récepteurs dans la modulation de la force des connexions synaptiques (Bliss and Collingridge, 1993). De plus, des études récentes ont montré l'importance de ces récepteurs dans la plasticité du cortex moteur chez la souris. En effet, l'inactivation des récepteurs NMDA par des manipulations génétiques amenait à une diminution de la LTP dans les connexions synaptiques de M1 qui est essentielle à l'apprentissage moteur (Riout-Pedotti et al., 2000; Ziemann et al., 2004; Doyon and Benali, 2005b; Hasan et al., 2013).

Les NMDAR sont aussi considérés comme des détecteurs de coïncidence entre les neurones. L'activité présynaptique nécessaire à leur activation doit être couplée à la dépolarisation de la cellule postsynaptique permettant ainsi de repousser les ions de magnésium qui empêchent le passage des ions au potentiel de repos (Ruppersberg et al., 1994; Furukawa et al., 2005; Purves et al., 2015). La coïncidence entre l'activation des NMDAR par le glutamate et la dépolarisation de la membrane post synaptique par l'entremise d'autres récepteurs (AMPA) permettent donc la circulation des ions de sodium et de calcium vers le neurone postsynaptique (Ruppersberg et al., 1994; Furukawa et al., 2005). Ces éléments sont consistants avec la nécessité de l'activation de neurones spécifiques pour induire la plasticité en contexte d'apprentissage. L'influx de calcium peut alors se produire à travers les NMDAR ce qui permet l'activation de plusieurs voies de signalisation responsables de la plasticité synaptique qui mène à la synthèse de nouvelles protéines, incluant BDNF (Morris et al., 1986; Hardingham and Bading, 2010; Purves et al., 2015).

Les changements de l'activité des neurones de M1 dans les différentes phases de l'apprentissage moteur résultent donc de la plasticité synaptique (Rioult-Pedotti et al., 2000). De nombreux mécanismes permettent de réguler ce phénomène qui augmente (LTP) ou diminue (LTD) la transmission synaptique entre les neurones. L'importance des NMDAR dans la modulation de l'activité synaptique, ainsi que la coïncidence de l'activité neuronale nécessaire à leurs activations font de ces récepteurs des acteurs importants dans l'apprentissage moteur (Hasan et al., 2013). En plus de permettre l'amélioration des performances dans une tâche précise, la réorganisation des circuits neuronaux dans le système nerveux central est grandement impliqué lors de traitements de réadaptation dans des cas comme les accidents vasculaires cérébraux ou les lésions de la moelle épinière, dans lesquels les connexions synaptiques existantes sont altérées (Johansson, 2000). Les prochains paragraphes permettront de mieux comprendre l'implication de la plasticité dans un contexte de réadaptation.

#### 1.1.4 Plasticité des circuits moteurs en contexte de réadaptation

L'amélioration des performances motrice qui résulte d'un protocole de réadaptation est la conséquence du rétablissement des fonctions altérées ou de compensations motrices permettant de réaliser la tâche. Le rétablissement des fonctions consiste à restaurer la capacité d'exécuter les mouvements comme elle l'était précédemment la blessure. La compensation consiste quant à elle à l'exécution de stratégies motrices alternatives qui permettent l'exécution de la tâche par une activation musculaire différente (Torres-Espin et al., 2018). Ces améliorations de la performance motrice requièrent la réorganisation des activités dans le système nerveux ce qui met en lumière l'importance de la plasticité dans le contexte de réadaptation (Lundy-Ekman, 2018).

Comme le démontrent les précédents paragraphes, l'étude de la plasticité du système nerveux moteur s'est concentrée sur le cortex cérébral pendant de nombreuses années. Durant cette période, il était convenu que la plasticité était un phénomène présent strictement au niveau du cortex. Le potentiel de réadaptation dans des conditions de lésion de la moelle épinière était alors considéré comme limité. En effet, les blessures médullaires perturbent la propagation de l'influx nerveux du cortex vers les régions de la moelle épinière qui sont situées sous la lésion (Purves, 2005). La restriction spatiale du phénomène de plasticité aux régions corticales limitait donc grandement le potentiel de récupération dans des cas de lésion de la moelle épinière. Cependant, il y a environ 30 ans, des scientifiques ont commencé à étudier la malléabilité des circuits de la moelle épinière (Wolpaw and Carp, 1990). Depuis, un nombre exponentiel d'études ont détaillé la plasticité dans cette région du système nerveux central, dans des modèles animaux (Crown et al., 2002a; Joynes et al., 2003; Grau et al., 2014) et humains (Raineteau and Schwab, 2001). Les prochains paragraphes se concentreront sur la plasticité de cette région du système nerveux central. Dans un premier temps, les mécanismes de plasticité des circuits moteurs en contexte de lésion de la moelle épinière incomplète seront adressés. Par la suite, les changements observés en contexte de lésion médullaire complète permettront de mieux comprendre la réorganisation des circuits neuronaux au sein même de la moelle épinière. Ces détails vont ensuite mener à l'introduction du concept d'interaction entre l'activité sensorielle et la plasticité des circuits moteurs qui est primordiale en contexte de

réadaptation et qui est très pertinente pour la suite du présent mémoire (Lundy-Ekman, 2018).

Dans un premier temps, la récupération des fonctions motrices, suite à une lésion de la moelle épinière, peut être influencée par les activités de la vie quotidienne. En effet, une forme de récupération spontanée peut être observable dans les semaines qui suivent la lésion. Chez les rats ayant été soumis à une contusion de la moelle épinière thoracique, il a été montré que ceux-ci étaient en mesure d'améliorer leurs performances à la marche, sans entraînement spécifique, dans les semaines suivant la blessure médullaire. Toutefois, cette amélioration n'était pas observable lorsque les mouvements de l'animal étaient restreints par l'usage d'un appareil semblable à une chaise roulante, qui avait été adapté pour les rats (Caudle et al., 2011). Chez l'homme, l'amélioration des performances motrices, à la suite d'une lésion de la moelle épinière, dépend largement de l'amplitude de la lésion. En effet, l'entraînement à la marche avec support du poids corporel, chez une personne ayant subi une lésion médullaire complète, n'engendrerait pas l'amélioration des performances au point de permettre l'activité motrice de façon volontaire des régions paralysées (Multon et al., 2003). Cette intervention fait toutefois partie intégrante du protocole de réadaptation à la suite d'une blessure de la moelle épinière (Smith and Knikou, 2016). Comme les cas de lésions incomplètes de la moelle épinière constituent la majorité de ce type d'atteinte (Raineteau and Schwab, 2001), cette forme d'intervention semble mener à des bénéfices importants. Des recherches chez l'homme (Angeli et al., 2018) et le rongeur (Multon et al., 2003; van den Brand et al., 2012; Asboth et al., 2018) ont permis de démontrer qu'un protocole d'entraînement des membres inférieurs favorisait la réorganisation des circuits neuronaux résiduels et permettait d'améliorer les performances à la marche dans cette condition. La combinaison de ce type d'entraînements à des stimulations électriques de la moelle épinière permettrait aussi de bonifier cet accroissement des performances motrices. À titre d'exemple, Wagner et al. (2018) ont utilisé la stimulation électrique épидurale de la moelle épinière afin de favoriser l'activation des motoneurones par l'entremise des circuits proprioceptifs situés dans la partie dorsale de la moelle épinière. En coordonnant la stimulation électrique à l'intention volontaire de mouvements, ils ont été en mesure de montrer que l'amélioration des performances

motrices, suite à une lésion de la moelle épinière, était le résultat d'une réorganisation des projections résiduelles entre les aires motrices supérieures et les neurones se trouvant sous la lésion. Cette réorganisation permettait ainsi un renforcement du contrôle supraspinal des circuits de la moelle épinière (van den Brand et al., 2012; Wagner et al., 2018). Ces améliorations étaient aussi associées à une réorganisation des circuits de la moelle épinière qui facilitait le transfert des informations sensorielles provenant de neurones situés dans la corne dorsale, vers les neurones moteurs associés à la réalisation de la tâche motrice (Wagner et al., 2018). L'amélioration des performances motrices suite à une lésion incomplète de la moelle épinière résulte donc de l'accroissement de l'efficacité des connexions résiduelle entre le cortex et la moelle épinière (van den Brand et al., 2012; Wagner et al., 2018). La plasticité des circuits au sein même de la moelle épinière constitue également un élément important qui favorise l'amélioration des fonctions motrice dans ces conditions (van den Brand et al., 2012; Wagner et al., 2018).

Pour poursuivre, l'étude de la locomotion chez le chat a montré qu'il était possible d'améliorer la performance à la marche suite à une lésion complète de la moelle épinière (Barbeau and Rossignol, 1987; Edgerton et al., 1997). La base de cette observation provient d'études pionnières dans lesquelles il a été observé que le chat était en mesure de maintenir la capacité à marcher sur un tapis roulant, suite à une lésion complète de la moelle épinière dans la région thoracique (Forssberg et al., 1980). Des travaux plus récents ont ensuite montré qu'en suivant un protocole d'entraînement sur tapis roulant, durant lequel le poids des animaux était supporté, il était possible d'améliorer la performance locomotrice en réduisant graduellement les différences entre le patron de marche de l'animal spinalisé et de l'animal intact (Barbeau and Rossignol, 1987; Edgerton et al., 1997). Ces expériences ont mis en lumière que l'amélioration des performances suite à l'entraînement serait liée à la plasticité dans les circuits locaux de la moelle épinière, dans laquelle les connexions neuronales existantes seraient optimisées (Multon et al., 2003). Plusieurs études ont donc permis d'identifier que des modifications de l'activité au sein même de la moelle épinière permettent d'améliorer les performances motrices suite à une lésion complète de la moelle épinière chez le chat.

Ces observations ont ensuite mené à différents paradigmes expérimentaux qui ont détaillé des phénomènes pouvant influencer la plasticité des circuits moteurs dans la moelle épinière, chez des modèles animaux. Entre autres, il a été observé que l'optimisation des performances à la marche, suite à une lésion médullaire complète, serait influencée par les activités sensorielles. En effet, l'inhibition expérimentale des afférences sensorielles perturbe l'amélioration des performances (Bouyer and Rossignol, 1998). D'autres recherches ont aussi montré que la plasticité des circuits moteurs de la moelle épinière isolée est influencée par des activités nociceptives. En effet, des études chez le rat ayant subi une lésion complète de la moelle épinière ont permis de détailler ce phénomène dans lequel la douleur interfère avec la plasticité des circuits moteurs (Crown et al., 2002a; Ferguson et al., 2012a; Grau et al., 2014). Différentes modalités sensorielles peuvent donc interagir avec la malléabilité des circuits moteurs, à la suite d'une lésion spinale. Par contre, le projet de recherche associé à ce mémoire se concentre principalement sur l'influence de l'activité nociceptive sur l'apprentissage moteur. La section suivante détaillera ce phénomène pour faciliter la compréhension des questions qui ont été adressées dans le projet de recherche.

Pour poursuivre, le potentiel réadaptation à la suite d'une lésion de la moelle épinière, semble être influencée par le délai qui sépare la blessure et le début des interventions thérapeutiques. En effet, la récupération des fonctions motrices est principalement observable dans les semaines suivant la lésion. À la suite de cette période, l'amplitude des gains de performance est réduite (Hicks et al., 2003; Dietz et al., 2009; Torres-Espin et al., 2018). Ces observations laissent croire que le potentiel de plasticité du système nerveux central, suite à une lésion, diminue en fonction du temps. De manière plus spécifique, l'introduction d'un entraînement de réadaptation physique dans les 16 jours suivant la lésion favoriserait l'accroissement des performances motrices résultantes de la plasticité (Battistuzzo et al., 2012). Par contre, un entraînement trop hâtif (dans les 5 premiers jours suivants la lésion) pourrait perturber la réadaptation motrice en causant l'augmentation des processus inflammatoires qui accompagnent la lésion (Smith et al., 2009; Battistuzzo et al., 2012). La durée de l'entraînement physique peut aussi jouer un rôle important dans la récupération des fonctions motrices suivant une lésion de la moelle épinière. En effet, il a

été démontré que la pratique d'exercices physiques devait être maintenue pendant un minimum de six semaines afin d'augmenter son efficacité (Battistuzzo et al., 2012). Les améliorations de la performance motrice qui découle de la plasticité des circuits moteurs ne sont donc optimales que dans une courte fenêtre de temps suivant la lésion de la moelle épinière.

En somme, la plasticité neuronale, telle qu'elle est décrite plus haut, est un concept bien défini dans la littérature scientifique qui permet de renforcer ou de diminuer l'activité de certains neurones (Purves et al., 2015). En effet, de nombreuses études ont permis de montrer que le système nerveux avait la capacité d'apprentissage et de mémorisation. L'importance du cortex moteur primaire et des structures supraspinales pour l'apprentissage moteur est bien définie dans la littérature. Au niveau de la moelle épinière, il existe maintenant plusieurs démonstrations expérimentales de ce phénomène (Buerger and Fennessy, 1970; Ferguson et al., 2006). Ces observations ont fait naître un espoir important dans le domaine de la réadaptation (Grau et al., 2014). En effet, la capacité d'apprentissage de la moelle épinière permet d'envisager un avenir dans lequel il serait possible de bonifier les traitements en augmentant les effets plastiques, favorisant ainsi la récupération motrice à la suite d'une lésion de la moelle épinière. Il est donc maintenant connu que la plasticité du système moteur peut être observée dans plusieurs régions de l'axe neuronale. Cependant, des études récentes montrent que ce phénomène peut être influencé par une multitude de facteurs, incluant la douleur (Grau et al., 2014). En considérant que les quelques semaines suivant la lésion de la moelle épinière ont une grande importance pour l'amélioration des performances motrices (Battistuzzo et al., 2012), une meilleure compréhension de la douleur et de son impact sur la plasticité du système moteur permettra probablement d'accroître les améliorations possibles dans cette fenêtre temporelle limitée.

## **1.2 Douleur**

En plus de l'apprentissage moteur nécessaire à l'amélioration des fonctions motrices, plusieurs autres éléments doivent être considérés, en contexte de réadaptation. Entre autres, la douleur accompagne de multiples conditions cliniques ainsi que la grande majorité des

cas de lésion de la moelle épinière (Finnerup et al., 2014b; Gorp et al., 2015; Lundy-Ekman, 2018). Les prochains paragraphes favoriseront une meilleure compréhension de ce phénomène ainsi que de son impact sur le système moteur. Les interactions entre ces deux systèmes seront ensuite adressées, afin de mettre en évidence les impacts de la douleur en contexte de réadaptation.

Malgré la sensation désagréable qu'ils provoquent, les signaux de douleur remplissent un rôle important. En effet, dans des conditions non pathologiques, la douleur aiguë agit comme un signal d'alarme qui indique la présence d'un danger potentiel ou réel pour l'organisme. Les stimuli aversifs sont alors détectés puis induisent une contremesure permettant de limiter ou d'éviter les dommages (McMahon, 2013; Lundy-Ekman, 2018).

Le système nociceptif est constitué de trois voies principales qui comportent chacune leurs particularités. Les terminaisons nerveuses desquelles immerge la sensation de douleur sont nommées nocicepteurs. Ceux-ci permettent la transduction d'un stimulus pour générer un potentiel d'action qui sera acheminé vers la moelle épinière. Les fibres nociceptives périphériques (de premier ordre) répondent à des stimuli thermiques, chimiques ou mécaniques. Certains nocicepteurs répondent même à plusieurs types de stimuli nociceptifs; pour cette raison ils sont qualifiés de polymodaux. D'autres nocicepteurs non spécifiques répondent aussi à différentes modalités non nociceptives (Purves et al., 2014; Nix and SpringerLink, 2017). L'activité des nocicepteurs permet donc d'acheminer l'information concernant la localisation et l'intensité du stimulus aversif, vers la moelle épinière. La vitesse de transmission de l'influx nerveux varie en fonctions du type de fibres auxquelles il est associé. En effet, les nocicepteurs peuvent être associés à des fibres non myélinisées de type C qui transmettent l'information à une vitesse inférieure à 2 mètres par seconde (m/sec) ou encore à des fibres de type A $\delta$  dont la vitesse de conduction varie entre 5 et 30 m/sec. Ces différentes vitesses de transmission amènent deux types de douleurs, soit la douleur primaire (rapide) ou la douleur secondaire (tardive) (McMahon, 2013; Purves et al., 2014).

La dépolarisation des neurones associés aux nocicepteurs mène donc à la propagation d'un potentiel d'action qui se propage dans le neurone de premier ordre jusqu'à la moelle épinière. Les corps cellulaires des fibres de premier ordre se retrouvent dans les ganglions de la racine dorsale et dans les ganglions trigéminaux pour les stimuli provenant de la tête et du visage. Dès leur entrée dans la moelle épinière, les neurones de premier ordre se divisent pour monter et descendre vers d'autres segments spinaux. Les fibres A $\delta$  et C font alors de multiples connexions avec les neurones de second ordre, dans les couches I à VI de la colonne dorsale de la moelle épinière. Le potentiel d'action résultant de l'activation du nocicepteur mène à la libération de neurotransmetteurs sur les neurones de second ordre. La fréquence d'activation est déterminée en fonction de l'intensité du stimulus douloureux. Le potentiel d'action est donc transmis aux neurones de second ordre qui décussent avant de rejoindre la région supraspinale du système nerveux central (Cohen, 1999).

Les neurones de deuxième ordre sont aussi appelés neurones de projections, car ils permettent la transmission de l'information d'une partie du système nerveux à une autre. Les signaux nociceptifs sont acheminés par l'entremise de la voie spinothalamique controlatérale au thalamus et plusieurs régions corticales (Cohen, 1999). Au niveau du thalamus, ces neurones fournissent l'information concernant la localisation, l'intensité, et la durée du stimulus nociceptif (Cohen, 1999). Les cortex somatosensoriel primaire et secondaire sont aussi impliqués dans la discrimination de l'activité nociceptive (Brasseur et al., 1997). D'autres composantes du système nerveux comme le cortex insulaire rendent possible l'expérience de la douleur, qui inclut l'aspect émotif et motivationnel (Brasseur et al., 1997; Cohen, 1999; Purves et al., 2014). Le présent texte se concentre toutefois sur la nociception, qui réfère à l'ensemble des processus chimioélectriques permettant à l'organisme de détecter des stimuli potentiellement néfastes (McMahon, 2013).

Une particularité importante du système nociceptif est sa capacité à modifier les seuils d'activation et ainsi mener à l'amplification de son activité (Latremoliere and Woolf, 2009). Ce phénomène, connu sous le nom de sensibilisation, survient normalement à la suite de stimulations nociceptives répétées ou particulièrement intenses (Latremoliere and Woolf, 2009). Celui-ci réfère à une augmentation de l'activité des neurones des circuits

nociceptifs engendrée par l'accroissement de l'excitabilité membranaire et de l'efficacité synaptique, ainsi qu'à la diminution de l'activité inhibitrice (Latremoliere and Woolf, 2009; Ruthirago et al., 2017). Ceci amène alors à une diminution des seuils de réponses des nocicepteurs et augmente le champ récepteur des neurones (Ruthirago et al., 2017). Les processus de sensibilisation peuvent découler de modifications dans l'activité des neurones de premier ordre (sensibilisation périphérique) et peuvent aussi toucher le système nerveux central (sensibilisation centrale). Ces changements sont le résultat de la plasticité dans le système nerveux somatosensoriel en réponse à l'activité de ce même système, à l'inflammation ou à une lésion nerveuse (Latremoliere and Woolf, 2009). Dans des conditions non pathologiques, la sensibilité des circuits nociceptifs retourne à des valeurs de base au fil de la guérison de la blessure. La sensibilisation est donc un phénomène réversible, causée par l'activité préalable des neurones. Dans des conditions pathologiques, les modifications de l'activité dans ces circuits peuvent toutefois être maintenues dans le temps (Lederman, 2014). Ces modifications partagent des mécanismes semblables à la potentialisation à long terme (LTP), qui a préalablement été évoquée dans la section traitant de l'apprentissage moteur.

### 1.2.2 L'influence de la douleur sur le système moteur

Les interactions entre les systèmes nociceptif et moteur peuvent être observées dans des activités très simple comme celle du réflexe de retrait. Celui-ci consiste en une contraction musculaire en réponse à un stimulus aversif (Purves et al., 2015). Par exemple, à la suite d'une pique sous le pied, les motoneurones responsables de l'activation des muscles fléchisseurs de la jambe sont activés par l'entremise d'interneurones situés dans la moelle épinière. Ces interneurones sont préalablement stimulés par les neurones nociceptifs primaires. Les muscles extenseurs de la même jambe sont simultanément relâchés suite à l'action inhibitrice d'un interneurone sur leurs neurones moteurs. Ceci permet de faciliter la flexion du genou (Purves et al., 2015).

En plus de l'activité réflexe induite par la douleur sur le système moteur, de nombreuses études ont montré que la douleur musculaire pouvait avoir une influence importante sur l'exécution de mouvements. Deux théories principales ont été présentées afin d'expliquer

cette interaction entre la douleur et l'activation musculaire. Tout d'abord, la théorie du cercle vicieux propose que l'activité musculaire augmente de manière prédictible en contexte de douleur. Cette augmentation de l'activation musculaire induit alors une ischémie locale qui mène à l'augmentation de la douleur (Johansson and Sojka, 1991). L'accumulation de métabolite induit par cette contraction mènerait donc à une modification de l'activité des fuseaux neuromusculaires qui favoriserait l'accroissement de la contraction ainsi qu'à l'augmentation de métabolites induisant la sensation de douleur (Johansson and Sojka, 1991)

La théorie de l'adaptation à la douleur propose quant à elle que l'activité des muscles agonistes à un mouvement douloureux serait diminuée en présence de douleur alors que celle des muscles antagonistes serait augmentée. L'amplitude, la force, ainsi que la vitesse d'exécution des mouvements seraient donc diminuées. En effet, il a été montré que l'induction de douleur expérimentale chez l'homme pouvait diminuer la force maximale produite lors de l'extension du genou (Graven-Nielsen et al., 2002). D'autre part, l'induction de douleur dans les muscles des joues engendre une diminution de l'amplitude et de la vitesse du mouvement (Svensson et al., 1997). La théorie de l'adaptation à la douleur est basée sur l'activité excitatrice et inhibitrice des neurones de la moelle épinière, ainsi que du tronc cérébral (Hodges and Tucker, 2011b).

Ces deux conceptualisations de l'impact de la douleur sur l'activité musculaire sont assez contradictoires. Plus récemment, Hodges et al. ont suggéré une théorie selon laquelle les changements de l'activité musculaire en présence de douleur n'étaient pas toujours similaires (Hodges and Tucker, 2011b). Une composante importante de cette théorie est la redistribution de l'activité musculaire plutôt qu'une inhibition ou une augmentation de celle-ci. Ces changements seraient liés à une interaction entre l'activité nociceptive et les commandes motrices à différents niveaux du système nerveux incluant la moelle épinière et le cortex. Ceci entraîne également des modifications dans l'exécution des mouvements qui permet de réduire la douleur à court terme, mais qui pourrait aussi mener à des problématiques à long terme dans les régions qui sont plus fortement activées (Hodges and Tucker, 2011b).

L'activation musculaire peut donc être influencée par la douleur de plusieurs façons. Que ce soit par une augmentation de l'activité d'un muscle ou encore par son inhibition, on observe une redistribution de l'activité musculaire qui vise à limiter la sensation douloureuse (Hodges and Tucker, 2011b). Ces changements sont induits par des interactions entre les signaux nociceptifs et moteurs, dans plusieurs régions du système nerveux. Comme le présente la théorie du cercle vicieux, l'excitabilité des motoneurons pourrait être augmentée, facilitant ainsi l'activation des muscles. D'autre part, des expériences dans lesquelles une douleur musculaire était induite par l'injection de saline hypertonique ont montré que l'excitabilité du cortex moteur primaire était réduite en présence de douleur (Schabrun and Hodges, 2012). En étudiant le potentiel moteur évoqué suite à la TMS, Martin et al. (2008) ont aussi pu constater que l'excitabilité de M1 était atténuée en présence de douleur. Toutefois, la stimulation électrique de la moelle épinière, dans ces mêmes conditions, a permis de montrer une augmentation de l'excitabilité des motoneurons de la moelle épinière (Martin et al., 2008). Ces observations proposent donc que l'activité nociceptive aurait des conséquences différentes en fonction de la région du système nerveux qui est évalué. Ces observations ont été faites dans des conditions de douleur musculaire, mais des expériences similaires ont été réalisées suite à l'application d'un agent nociceptif sur la surface de la peau. En effet, la capsaïcine, un agent inflammatoire fréquemment utilisé dans les recherches sur la nociception, diminue la réponse musculaire à la TMS de 20 à 30 minutes suivant son application (Farina et al., 2001). Les effets de la douleur sur le système moteur sont donc le résultat des changements observés au niveau cortical en combinaison avec ceux qui se font dans les circuits de la moelle épinière. L'activation musculaire serait donc dépendante de l'impact relatif de chacune des régions du système moteur qui varie en fonction de la tâche effectuée (Hodges and Tucker, 2011b).

La douleur expérimentale semble donc avoir un effet inhibiteur sur le cortex moteur, ainsi qu'une modification de l'excitabilité des motoneurons de la moelle épinière (Mercier and Léonard, 2011). En raison de l'importance de ces structures dans l'apprentissage d'une

tâche motrice, de multiples recherches se sont intéressées à ce phénomène et ont montré que la douleur pouvait influencer de manière considérable l'apprentissage moteur.

#### 1.2.4 L'influence de la douleur sur la plasticité du système moteur et l'apprentissage moteur

Comme il est détaillé plus haut, l'amélioration des performances motrices induite lors de l'apprentissage ou l'exécution d'exercices de réadaptation implique la plasticité du système moteur (Lundy-Ekman, 2018). D'autre part, l'activité nociceptive peut aussi mener à des adaptations du système nerveux nommé sensibilisation centrale (Mannion and Woolf, 2000). En utilisant des modèles de lésion de la moelle épinière chez le rongeur, Ferguson et al (2012) ont observé que ces deux formes de plasticité pouvaient interférer entre-elles (Ferguson et al., 2012b). En effet, l'activité nociceptive résultant de stimulations électriques (Grau et al., 2004; Ferguson et al., 2012b) ou de l'injection d'agents inflammatoires (Grau et al., 2014) a permis d'inhiber l'apprentissage d'une tâche motrice chez les rats ayant une lésion complète de la moelle épinière.

Jusqu'à présent, le nombre d'études visant à détailler les effets de la douleur sur l'apprentissage moteur chez l'homme est assez limité. L'utilisation de capsaïcine comme modèle de douleur expérimentale, lors de l'apprentissage d'une tâche de protrusion de la langue, a permis de conclure que l'amélioration des performances à l'intérieur d'une même session était moins importante en présence de douleur. De plus, l'activité nociceptive inhibe l'augmentation de la réponse motrice évoquée par la TMS de M1, qui est normalement observée dans cette condition (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010a). Des résultats contradictoires ont toutefois été montrés par Ingham et al. (2011). En effet ceux-ci n'ont pas mesuré d'effet inhibiteur de la douleur lors de l'apprentissage d'une tâche de mouvement du doigt (Ingham et al., 2011). Dans cette condition l'activité nociceptive était induite par l'injection de saline hypertonique dans un muscle de la main. Des résultats récents ont aussi montré que l'adaptation motrice suite à la perturbation mécanique d'une tâche de locomotion n'était pas affectée par la présence de douleur expérimentale (Bouffard et al., 2014). Selon ces observations, l'impact de la douleur dans la phase

d'acquisition de l'apprentissage moteur pourrait être différent en fonction de la tâche ou encore du type de douleur.

Du point de vue clinique, la phase de rétention de l'apprentissage moteur est considérée comme étant la plus importante (Lundy-Ekman, 2018). En effet, celle-ci permet que les apprentissages perdurent dans le temps afin de faire partie intégrante des activités de la vie quotidienne. De ce fait, des études récentes réalisées chez l'homme se sont intéressées à ce phénomène. Dans un premier temps, Bouffard et al. (2014) ont montré que malgré le fait que la présence de douleur lors de l'adaptation motrice n'ait pas affecté l'amélioration des performances dans une même session lors de leurs expériences de locomotion, la rétention de cet apprentissage avait toutefois été altérée (Bouffard et al., 2014). D'autres études s'intéressant aussi à l'impact de la douleur sur la rétention de l'apprentissage moteur ont toutefois montré des résultats contradictoires. En effet, l'évaluation de l'adaptation du mouvement d'un bras à un champ de force, ainsi que l'apprentissage d'une séquence de mouvement des doigts ont montré que la rétention des acquis n'était pas affectée par la présence d'activité nociceptive durant la période d'acquisition (Lamothe et al., 2014; Bilodeau et al., 2016). Il semblerait toutefois que la présence de douleur mène à des stratégies de mouvement différentes, qui seraient maintenues dans le temps (Lamothe et al., 2014). Il a entre autres été montré que la rétention de l'apprentissage moteur était similaire entre les deux groupes (douleur et contrôle) lorsque la tâche de rétention était réalisée en présence d'activité nociceptive similaire à celle de l'acquisition. Dans ces conditions, la performance motrice lors de la réalisation d'une tâche de rétention était identique à celle du groupe contrôle qui n'avait jamais été soumis à la douleur expérimentale (Bouffard et al., 2016). En d'autres mots, il semble qu'aucune interférence ne soit observable dans une tâche de rétention lorsque celle-ci est évaluée en présence de douleur expérimentale. Ces résultats laissent croire que la douleur permet l'apprentissage de stratégies motrices différentes, malgré le fait que le même objectif soit atteint (Bouffard et al., 2016). Cette conclusion est consistante avec la théorie préalablement détaillée, selon laquelle l'activité nociceptive menait à une réorganisation de l'activation musculaire (Hodges and Tucker, 2011a).

En somme, l'impact direct de la douleur sur l'apprentissage moteur n'est pas clairement établi dans la littérature scientifique. Que ce soit par la perturbation de l'acquisition motrice, par la diminution de la rétention, ou encore par l'apprentissage de stratégies différentes, il est évident que la présence d'activité nociceptive peut nuire à la récupération motrice suite à une blessure. Récemment, des études récentes se sont intéressées à l'impact des épisodes de douleur passés sur la capacité d'apprentissage d'une tâche motrice. En effet, certains phénomènes comme la douleur semblent influencer l'activité neuronale de manière durable, même lorsque cette condition n'est plus présente. Cette interaction reflète un phénomène important sur lequel un nombre exponentiel de recherches se concentre: la métaplasticité.

### **1.3 Métaplasticité : une compétition entre la douleur et la réadaptation motrice**

La métaplasticité a initialement été décrite par Abraham et Bear (1996) comme étant la modification de la sensibilité du système nerveux à induire la LTP et la LTD (Abraham and Bear, 1996). Trois critères permettent de distinguer la métaplasticité des autres formes de plasticité: 1) l'effet observé doit être maintenu pour une durée plus importante que l'intervention elle-même; 2) Celle-ci influence la capacité à changer et n'est pas limitée à la modification des performances synaptiques; 3) Le phénomène est réversible et ne découle pas de dysfonction permanente (Grau et al., 2014). En somme, la métaplasticité ne modifie pas directement l'efficacité de la transmission synaptique. Ce phénomène permet plutôt de réguler la capacité des synapses à induire la plasticité.

Initialement observées dans des expériences sur une seule synapse (Abraham and Bear, 1996), les recherches montrent maintenant que la métaplasticité peut influencer le système nerveux à plusieurs niveaux (Abraham and Richter-Levin, 2018). En effet, il a été défini que le phénomène de métaplasticité pouvait améliorer la performance dans des tâches comportementales, comme la reconnaissance d'objets chez le rongeur, qui est fréquemment utilisée pour quantifier la mémoire à court terme. L'exposition à différents environnements, avant la réalisation de la tâche, peut en effet favoriser la mémorisation

des objets, dans ces conditions (Hulme et al., 2013). D'autre part, des travaux récents laissent croire que les pertes de mémoire observées dans les phases initiales de troubles neuropsychiatriques comme la maladie d'Alzheimer pourraient être le résultat d'une inhibition de la potentialisation à long terme par des mécanismes de métaplasticité (Zorumski and Izumi, 2012). La métaplasticité peut donc contribuer au déficit lié à certaines pathologies, ainsi qu'à la l'accroissement des apprentissages. Une régulation optimale de celle-ci pourrait donc être une stratégie thérapeutique potentiellement efficace dans des conditions où la malléabilité du système nerveux est essentielle (Hulme et al., 2013; Abraham and Richter-Levin, 2018). En contexte de réadaptation, des études récentes ont permis d'identifier l'impact de la métaplasticité induite par l'activité nociceptive. En effet, il semblerait qu'en plus des conséquences immédiates de la douleur sur l'activité corticale et musculaire, celle-ci pourrait influencer de manière négative l'apprentissage moteur, et ce, même si l'activité la douleur n'est plus présente.

### 1.3.2. Métaplasticité en contexte de douleur

Des expériences chez le rat ayant subi une lésion complète de la moelle épinière ont permis d'identifier une forme d'apprentissage au sein même des circuits de la moelle épinière, par laquelle l'animal pouvait apprendre à maintenir sa patte en position fléchie pour éviter un stimulus douloureux (Burger and Fennessy, 1970). En utilisant le même modèle expérimental, il a été possible de voir que même des épisodes de douleur passés pouvaient interférer avec cette forme d'apprentissage (Crown et al., 2002a; Crown et al., 2002b; Joynes et al., 2003; Grau et al., 2014). En effet, l'utilisation de stimulation électrique pour stimuler l'activité des circuits nociceptifs mène à un déficit d'apprentissage de la tâche motrice pendant 48 heures (Crown et al., 2002b), tandis que l'injection de capsaïcine perturbe l'apprentissage dans les 24 heures suivant l'injection (Hook et al., 2008). Ces expériences révèlent une forme de métaplasticité par laquelle les activités nociceptives passées interfèrent avec la plasticité des circuits moteurs dans la moelle épinière isolée.

De nombreux mécanismes ont été proposés afin d'expliquer cette interaction entre la douleur et plasticité du système moteur. Tout d'abord, Fergusson et al. (2006) ont montré que l'injection un antagoniste du récepteur NMDA (MK-801) pendant un stimulus

nociceptif était suffisante pour empêcher le déficit ultérieur d'apprentissage moteur dans la moelle épinière. Des concentrations élevées de cytokines TNF $\alpha$  intrathécales, normalement libérées par les cellules gliales en condition inflammatoire, pourraient aussi interférer avec l'apprentissage moteur. En effet, le TNF $\alpha$  augmente la perméabilité du Ca $^{++}$  et crée un état de suractivation qui limiterait le potentiel de plasticité des cellules du système moteur (Ferguson et al., 2006). Ceci pourrait aussi jouer un rôle essentiel dans le développement de la sensibilisation centrale ainsi que dans la mort cellulaire à la suite d'une blessure (Beattie et al., 2002).

Malgré l'inhibition de l'apprentissage moteur, qui a été observée en présence d'activité nociceptive à la suite d'une lésion de la moelle épinière, des mécanismes supraspinaux pourraient moduler ces effets dans des conditions où le système nerveux serait intact. En comparant l'induction de l'activité nociceptive immédiatement avant ou après une lésion complète de la moelle épinière, Crown et Grau (2005) ont observé un déficit d'apprentissage uniquement chez les rats ayant reçu la stimulation nociceptive à la suite de la lésion. Ils soupçonnaient alors que les fibres sérotoninergiques d'origine supraspinale projetant via le funicule dorsolatéral pourraient neutraliser l'effet répressif de l'épisode de douleur antérieur sur la plasticité du système moteur. Cette hypothèse a été confirmée par des expériences dans lesquelles on pouvait mesurer un déficit d'apprentissage lorsqu'une lésion des neurones du funicule dorsolatéral était réalisée avant l'induction de l'activité nociceptive (Crown et Grau 2005). D'autre part, des injections intrathécales de sérotonine avant l'épisode de douleur ont permis de restaurer l'apprentissage moteur normalement observé, même si la lésion complète de la moelle épinière était réalisée préalablement à la stimulation nociceptive (Crown et Grau, 2005). Les expériences décrites ci-dessus suggéraient que l'apport sérotoninergique provenant des projections d'origine supraspinale pourrait suffire à contrecarrer l'effet négatif d'un épisode de douleur sur la malléabilité du circuit moteur de la moelle épinière.

Cependant, comme ces observations ont été faites dans des conditions contraignantes, il est difficile de savoir si ces résultats s'appliquent à un animal intact dans un contexte comportemental. L'écart entre les études sur la moelle épinière isolée et les études sur des

animaux intacts soulève donc de nombreuses questions concernant l'impact des épisodes de douleurs passées sur les conditions de douleur clinique. En considérant que les lésions médullaires sont majoritairement incomplètes (Raineteau and Schwab, 2001) une meilleure compréhension de l'influence de l'activité nociceptive sur la plasticité du système nerveux pourrait mener au développement d'interventions visant la récupération motrice optimale.

En considérant l'impact de la douleur sur le cortex moteur (Hodges and Tucker, 2011a; Schabrun and Hodges, 2012), ainsi que l'importance de l'activité corticale dans l'amélioration des performances motrices résultant de l'apprentissage (Reis et al., 2009; Fritsch et al., 2010), il est probable qu'un épisode de douleur puisse influencer l'apprentissage d'une tâche motrice lorsque le système nerveux est intact.

#### **1.4 Objectifs**

L'objectif général du projet est d'évaluer l'impact de la douleur passée sur l'apprentissage moteur chez le rat mâle intact. Pour ce faire, les rats ont été entraînés à traverser une échelle horizontale selon un protocole qui sera détaillé dans le prochain chapitre. Le temps de passage d'un côté à l'autre de l'échelle a été mesuré et des enregistrements vidéo ont permis de quantifier les erreurs de positionnement des pattes lors de la réalisation de la tâche. Les objectifs spécifiques de l'étude étaient 1) de quantifier l'apprentissage de la tâche motrice et évaluer les différences entre les groupes ayant été soumis à la douleur expérimentale et un groupe contrôle, et 2) d'évaluer les différences entre les groupes douleur afin de déterminer l'impact de la durée de l'épisode de douleur dans une tâche d'adaptation motrice.

#### **1.5 Hypothèse**

Selon les observations qui ont été faites chez le rat suite à une lésion complète de la moelle épinière (Crown et al., 2002b; Crown and Grau, 2005; Ferguson et al., 2006; Hook et al., 2008; Ferguson et al., 2012a; Grau et al., 2014), l'apprentissage de la tâche motrice devrait être perturbé chez les rats ayant été soumis à la douleur inflammatoire. Ceux-ci auront donc besoin d'un plus long apprentissage avant d'atteindre une performance similaire au groupe contrôle.

# Chapitre 2: Impaired motor learning following a pain episode in intact rats

**Maxime Huot-Lavoie<sup>1\*</sup>, Windsor Kwan-Chun Ting<sup>1</sup>, Maxime Demers<sup>1</sup>, Catherine Mercier<sup>2</sup>, Christian Ethier<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> CERVO Research Center, Psychiatry and Neurosciences department, Faculty of Medicine, Université Laval, 2601 Ch. de la Canardière, Québec, QC G1J 2G3 Canada

<sup>2</sup> Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation and Social Integration, Department of Rehabilitation, Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec City, 525 boul. Hamel, Québec QC Quebec, Canada, G1M 2S8

## 2.1 Résumé

L'apprentissage moteur et la douleur sont des composantes importantes en contexte de réadaptation. Bien qu'ils soient principalement étudiés de manière indépendante, il existe des interactions importantes entre ces deux phénomènes. En effet, des études récentes ont montrées qu'une compétition entre la douleur et les signaux moteurs permettrait de gouverner la plasticité neuronale dans les circuits de la moelle épinière. Par exemple, des exercices de réadaptation musculaire pourrait réduire ou prévenir le développement de douleurs pathologiques. D'autre part, l'activité nociceptive diminuerait la malléabilité des circuits moteurs pourrait empêcher l'apprentissage moteur chez les rats ayant subi une lésion complète de la moelle épinière. Dans le système nerveux intact, l'augmentation de la concentration de sérotonine dans la moelle épinière par des projection d'origine supra spinale pourraient contrer l'effet répressif des épisodes de douleur antérieurs sur la plasticité du système moteur. Par contre, ces observations ont été faites dans un nombre très limités de condition ou l'animal était soumis à des lésions de la moelle épinière Le but de notre étude est donc de clarifier l'impact d'un épisode douloureux sur l'apprentissage moteur chez le rat intact.

À cette fin, nous avons entraîné des rats à traverser sur une échelle horizontale. Après une phase d'entraînement initiale, les rats étaient soumis à une période de repos d'une semaine durant laquelle ils ont été assignés au hasard à l'un des trois groupes suivants, qui est défini

en fonction du produit injecté : Capsaïcine, Complete Freund's adjuvant et Saline. Nous avons ensuite évalué la capacité des animaux à s'adapter à une version modifiée de l'échelle horizontale. Le temps de passage, ainsi que les erreurs de positionnement des pattes étaient alors comptabilisés lors de deux séances quotidiennes de 30 minutes.

Nos résultats montrent que des épisodes de douleur antérieurs affectent l'apprentissage moteur chez des rats n'ayant subi aucune lésion du système nerveux. Les déficits d'apprentissage moteur semblent également être influencés par la durée de l'épisode douloureux antérieur. En effet, l'injection sous-cutanée de capsaïcine engendre un déficit d'apprentissage qui perdure jusqu'à 24h suivant l'injection. L'injection de Complete Freund's adjuvant, qui entraîne une douleur inflammatoire d'une durée supérieure à la capsaïcine, induit un déficit d'apprentissage qui peut se prolonger durant quelques jours. Nos résultats suggèrent donc que les épisodes de douleur antérieurs peuvent influencer négativement l'apprentissage moteur, et que l'amplitude et la durée du trouble d'apprentissage sont proportionnelles à la durée de l'épisode de douleur. Nos résultats pourraient mener à une réorganisation des soins en contexte de réadaptation.

## 2.2 Abstract

Motor learning and pain are important factors influencing rehabilitation. Despite being mostly studied independently from each other, important interactions exist between them in the context of spinal cord injury, whether to the spinal cord or the body. Ongoing or recent past episodes of nociceptive activity can prevent motor learning in spinalized rats. In intact animals, it has been proposed that supraspinal activity could counter the repressive effect of nociception on motor system plasticity, but this has not yet been verified in behavioral conditions. The aim of this study was to test whether a recent episode of nociception affects subsequent motor learning in intact animals.

We trained rodents to walk on a custom-made horizontal ladder. After initial training, the rats underwent a week-long rest, during which they were randomly assigned to a control group, or one out of two pain conditions. Nociceptive stimuli of different durations were induced through capsaicin or Complete Freund's Adjuvant injections and timed so that the mechanical hypersensitivity had entirely subsided by the end of the resting period. Training then resumed on a modified version of the horizontal ladder. We evaluated the animals'

ability to adapt to the modified task by measuring their transit time and paw misplacements over four days.

Our results show that prior pain episodes do affect motor learning in neurologically intact rats. Motor learning deficits also seem to be influenced by the duration of the pain episode. Rats receiving a subcutaneous injection of capsaicin displayed immediate signs of mechanical hypersensitivity, which subsided rapidly. Nonetheless, they still showed learning deficits 24h after injection. Rats who received a Complete Freund's Adjuvant injection displayed mechanical hypersensitivity for up to seven days during the resting period. When trained on the modified ladder task upon returning to normal sensitivity levels, these rats exhibited more prolonged motor learning deficits, extending over three days. Our results suggest that prior pain episodes can negatively influence motor learning, and that the duration of the impairment relates to the duration of the pain episode. Our results highlight the importance of addressing pain together with motor training after injury.

### 2.3 Introduction

The influence of pain on motor learning is relevant in many contexts, such as rehabilitation after spinal cord injury (SCI) or recovery of athletic sport performance after injury. Almost 80% of people with a SCI will face neuropathic pain, of which more than half will continue to experience chronic pain (Finnerup et al., 2014a; van Gorp et al., 2015). Professional athletes frequently have to deal with sport injuries and pain, and their significant impact on immediate or long-term motor performance (Hainline et al., 2017).

Motor activity adapts in many ways during acute pain phases, including decrease (Farina et al., 2005; Del Santo et al., 2007) and increase (Svensson et al., 1997) of voluntary electromyographic activity (Parker et al., 2016). A recent theory proposes a redistribution of muscle activity in the context of pain in order to reduce the inconvenience induced by movement (Hodges and Tucker, 2011a). In addition to the direct modulation of motor activity, acute nociceptive signals may also impair the ability to learn a novel motor task. Nociceptive activity during the acquisition phase of a locomotor task can result in motor

learning deficits (Bouffard et al., 2014). Capsaicin was also used to demonstrate that intra-oral nociceptive signals can interfere with motor acquisition and associated with modulation of corticospinal excitability in a tongue protraction task in humans (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010b).

Besides the acute effects of pain on motor activity and plasticity, an increasing body of evidence points to long-term bidirectional interactions between nociception and motor activity. Animal studies have shown that motor activity may decrease the occurrence or intensity of pathological pain after neurological injury (Detloff et al., 2014; Ward et al., 2014). Studies in spinally lesioned rats showed that activity in the nociceptive pathways interferes with future neuroplasticity mechanisms involved in motor learning and rehabilitation (Grau et al., 2004; Ferguson et al., 2012a). This interaction between pain and motor learning suggests an important form of metaplasticity. Metaplasticity is “the plasticity of plasticity”, or the idea that a number of factors, including past activity, influences not only the current synaptic strength, but also its propensity for future changes (Abraham and Bear, 1996). Metaplasticity is characterized by three main criteria: 1- the changes in neuronal activity need to persist beyond the treatment duration, 2- they have to impact the capacity to induce plasticity, not only the responsiveness of the system, and 3- the metaplasticity requires that the effects on the malleability of the nervous system are not due to a permanent alteration (Abraham and Bear, 1996). In the cases described above, nociception-induced metaplasticity reflects a competition between motor and nociceptive signals to take over control of plasticity in the central nervous system.

Using a validated spinal motor learning paradigm, it has been shown that rats with complete spinal cord transection can learn to maintain their hindlimb in a flexed position to avoid a conditioned nociceptive stimulus (Buerger and Fennessy, 1970). This experiment clearly illustrated the possibility of motor learning and plasticity in isolated spinal cord circuits. Using the same paradigm, it was demonstrated more recently that prior pain episodes can reduce the plasticity of spinal cord motor circuits in spinalized rats (Crown et al., 2002a; Crown et al., 2002b; Joynes et al., 2003; Grau et al., 2014). In fact, nociceptive electrical stimulation impairs instrumental learning for 48 hours (Crown et al., 2002b). In addition,

capsaicin-induced nociceptive activity causes motor learning deficits for at least 24h after the injection (Hook et al., 2008). These observations revealed a form of nociception-induced metaplasticity, by which past painful stimuli prevented plasticity in motor circuits of the isolated spinal cord.

The inhibitory effect of pain-induced metaplasticity on motor circuit has mostly been observed in spinally transected rats (Grau et al., 2004; Crown and Grau, 2005; Grau et al., 2014). However, it has been proposed that in intact conditions, descending modulation mechanisms could limit the influence of nociceptive signals on spinal motor learning. Using electrical nociceptive stimuli, Crown and Grau confirmed that brain-dependent processes can counter spinal learning impairment (Crown and Grau, 2005). They compared the effect of a nociceptive stimulus applied immediately before or after complete spinal lesion and found spinal motor learning deficits only in animals that received the nociceptive stimulation after lesion. They suspected that supraspinal serotonergic fibers projecting through the dorsolateral funiculus could counteract the negative effect of prior pain episodes on motor system plasticity. Indeed, lesions to the dorsolateral funiculus led to learning impairment in animals with partial transection of their spinal cord (Crown and Grau 2005), but intrathecal injections of serotonin before nociceptive stimulation in completely transected rats restored motor learning (Crown and Grau, 2005). The experiments described above suggested that brain-derived serotonergic input could be sufficient to counter the negative effect of pain plasticity on motor circuit malleability. However, this effect was observed in highly constrained conditions, and it is unclear whether these findings apply to intact animal in behavioral context.

Acute pain has been shown to hinder motor learning in neurologically intact humans (Bouffard et al., 2014) and animals (Grau et al., 2004; Ferguson et al., 2012a). It was also shown, in isolated spinal cord models, that prior nociceptive episodes could interfere with subsequent motor learning (Crown and Grau, 2005; Grau et al., 2014). Indeed, a number of studies have shown that inflammatory agents (capsaicin) or electrical nociceptive stimuli could cause some form of metaplasticity, by which nociceptive signals hinders plasticity in the spinal motor circuits (Crown et al., 2002b; Joynes et al., 2003; Crown and Grau,

2005; Ferguson et al., 2012a; Grau et al., 2014; Dugan and Sagen, 2015). However, this has been exclusively shown in lesioned models. Consequently, very little is known about the influence of recent pain episodes on motor adaptation and learning in behaving intact animals.

The aim of our study is to clarify the impact of prior pain episodes on motor learning. We designed an experimental paradigm in which we trained rats to cross an horizontal ladder with moveable rungs. After an initial training, we subjected the rats to a pain episode using inflammatory agents, waited for mechanical sensitivity to subside, and then measured their motor learning abilities by evaluating their performance on a modified version of the ladder with larger gaps. Moreover, we tested both capsaicin and complete Freund's adjuvant (CFA) as inflammatory agents, in order to investigate if short term (hours) and long term (~8 days) inflammatory pain could have a differential effect on subsequent motor learning. This design allowed us to conclude that prior pain episodes do affect motor learning in neurologically intact rats, and that learning deficits were influenced by the duration of the pain episode. Our results provide a better understanding of the interaction between past pain episodes and subsequent motor learning, and highlight the importance of considering the negative effect of nociceptive metaplasticity on motor learning to guide rehabilitation programs.

## 2.4 Méthods

### *Summary*

All experiments were approved by Université Laval's Animal Care Committee (CPAUL). We aimed to investigate the effect of a prior pain episode on subsequent motor learning. For this purpose, we trained rats to walk on a custom horizontal ladder, using food rewards sequentially delivered on platforms located at both ends (Figure 1). After an initial training period, the rats underwent a week-long rest period, during which they were randomly assigned to a control group, or one of two pain conditions. Nociceptive stimuli of different durations, mediated by either capsaicin or CFA injections, were timed so that mechanical hypersensitivity had entirely subsided by the end of the resting period (see animals and groups below). Training then resumed on a modified version of the horizontal ladder,

where gaps between rungs were made to be twice as wide as in the training session (4 cm instead of 2 cm). We evaluated the animals' ability to learn a new locomotor pattern and adapt to the modified task by measuring their transit time and paw misplacements for two 30-minute daily sessions over four days and compared these measurements between groups.

### Animals and groups

Subjects were 19, 200g to 300g Long Evans male rats. They were individually housed in a temperature-controlled room following a food restriction protocol, with ad libitum access to water and maintained on an inverted 12h light/dark cycle for the full duration of the experiment. Rats were divided into three groups: SAL (saline; n=6), CAP (capsaicin; n=7) and CFA (Complete Freund's Adjuvant; n=6). All rats received two subcutaneous injections on the dorsum of the right hindlimb under isoflurane sedation, on days 15 (injection 1) and 22 (injection 2, Figure 1A). This corresponded respectively to 9 days and 16 hours before their first training session in the novel large gap task. SAL rats received 100uL of 0.9% saline for injection 1 and 50uL of saline for injection 2. CAP rats received 100uL of saline for injection 1 and 50uL of capsaicin 2% (dissolved in a vehicle of 7% Tween 80 and 93% saline 0.9%) for injection 2, therefore timing the onset of the short-duration pain episode 16 hours before the first session on the modified horizontal ladder. CFA rats received 100uL of CFA solution (50uL of 0.9% saline mixed with 50uL of 0.25mg/ml mycobacterium emulsion; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) for injection 1 (nine days before the first large gap session) and 50uL of saline for injection 2.

This double injection protocol was used instead of single injections in order to standardize the treatment timeline in each group. All rats thus received two injections with the same volume of fluids (100uL and 50uL), 9 days and 16 hours respectively before the first session on the modified horizontal ladder. This ensured that injection volumes or their timing with respect to the motor test could be excluded as influencing factor. Additionally, for the two pain groups (CAP and CFA), the timing of the injections was such that mechanical sensitivity returned to normal shortly before the beginning of the motor learning phase with the larger gaps.

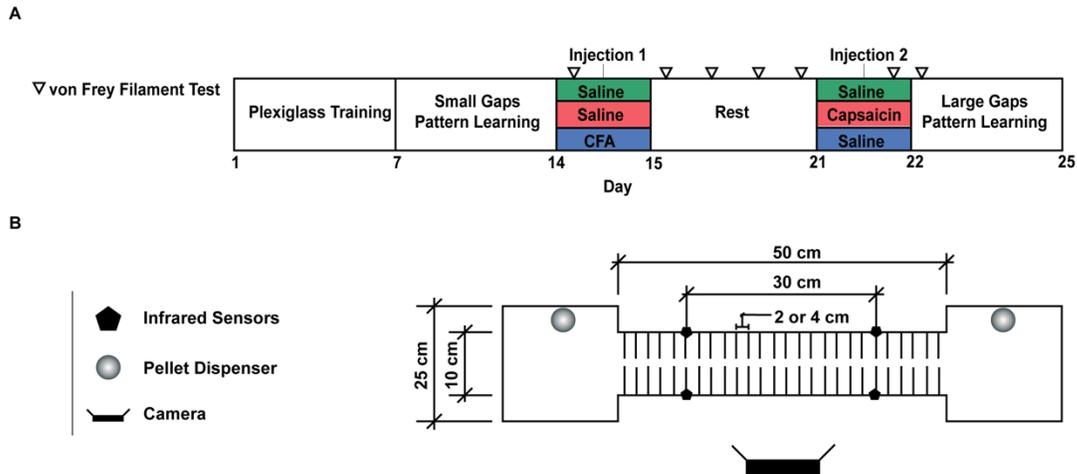


Figure 4: A) Experimental Timeline. B) Motor Learning Task. For the first week of the experiment, animals were trained to run back and forth on the runway to obtain a food reward. A plexiglass sheet was placed on the metal rods to allow rats to become familiar with the task. On the second week of training, the plexiglass floor was removed, and the animals were required to cross the runway by stepping on the metal rods, 2 cm apart. Larger gaps (4 cm between rods) were used to assess motor learning on the fourth week of the experiment. Each rat crossed the runway for a total of 50 times per session and two sessions were completed per day. Transit time was measured by pairs of infrared beam sensors and video recordings were used to detect paw misplacements.

### Automated horizontal ladder task

The animals were trained to a locomotor task, which involved crossing an elevated runway made of metal rods (Figure 1B). Rats were food-restricted 12 hours before the initial training began. When rats reached the platforms, located at either end of the runway, a food pellet (Bioserv, Dustless Precision Pellets®, 45 mg) and an audio tone were delivered on the opposite platform in order to reinforce alternate runway crossing to the other side.

As shown in Figure 1A, the total experiment duration was four weeks. During the first week of training, the runway was covered with a piece of plexiglass placed on top of the rods to provide a flat and continuous floor. This “plexiglass” training period was performed for 30 minutes per day over five consecutive days. The objective was to familiarize the animals with the task: repeatedly crossing the runway back and forth to obtain food rewards. For the second week of training, the plexiglass was removed, exposing the metal rods positioned 2 cm apart. The rats easily learned to perform this “small gap” task while

walking directly on the metal rods. By the end of the week, rats had become proficient as illustrated by stable transit times (FIGURE 3C). On the third week, the rats entered a rest period, with *ad libitum* access to food and water. Injections were performed at the beginning and end of this period (see animals and groups above), and mechanical sensitivity was assessed throughout (see tactile testing below). At the beginning of the fourth week, the horizontal ladder training resumed, with larger gaps between rods (4 cm between metal rods). We then required all animals to cross the runway for an exact number of 50 times per session.

#### *Behavioral measures and analyses*

During the large gaps learning phase, rats underwent two training sessions per day, separated by approximately six hours, for four consecutive days. We assessed the rats' ability to learn a new locomotor pattern by measuring their transit time and evaluating foot faults. The transit time was obtained using a pair of break beam sensors located 30 cm apart on the runway. Video recordings were used to quantify the number of trials containing paw positioning errors. An evaluator blinded to the animals' treatment group scored the videos.

Rats sometimes stopped on the runway, seemingly to explore the environment. To avoid including outliers in our data, trials during which the rats interrupted their course for reasons other than misplacing their paws on the ladder rungs were excluded from the transit time analyses. Because the number of uninterrupted trials per rat differed for each session, we decided to quantify transit times by including only the first 20 uninterrupted trials for each rat. However, all rats performed exactly 50 trials per session, and all the trials were included in the paw positioning analysis. The data for runway transit times were normalized with respect to each rat's performance over the last two sessions of the small gaps training before the pain episode (FIGURE 3C).

$$T = (T_0 - P) * \exp(-K * Trials) + P$$

The extra sum-of-squares F test was used to compare different regression models (linear, exponential) and led us to choose the exponential model for both runway transit time and

positioning errors. Replication tests also confirmed the adequacy of this model. The non-linear regression fit equation is frequently used in the motor learning literature (Buitrago et al., 2004; Dayan and Cohen, 2011a), and in our case serves as a measure of motor performance (transit time,  $T$ ), which decreases from an initial  $T_0$  value to an asymptotic plateau ( $P$ ) by the way of a negative exponential learning rate  $K$  (a higher  $K$  representing a faster learning rate). We fit the  $T_0$  and  $K$  parameters for each group independently. As the Dunnett's multiple comparisons test following a mixed analysis did not show statistically significant differences in the transit times between groups for the last session of the week (Figure 3B), the final performance parameter (Plateau,  $P$ ) was fixed at the mean transit time of the two SAL group last sessions, for all the animals (0.678).

Foot misplacements were evaluated from video recordings taken from a sagittal plane relative to the horizontal ladder. A binary notation was used and a score of 0 was assigned to each trial in which the animal made no mispositioning of the paw during an entire crossing. A score of 1 was assigned to any trials containing paw positioning errors (misalignment, slippage). All 50 trials were used for the analysis of positioning errors in each session, regardless of whether or not the animals paused.

#### Tactile testing

Mechanical sensitivity is a commonly used measure of allodynia and hyperalgesia in animal and human pain models (Gregory et al., 2013; Bonin et al., 2014b). Von Frey filaments are a well-established method to detect paw withdrawal threshold in rodents (Dixon, 1980), which allows for accurate measurement of cutaneous sensitivity associated with several pathological conditions (Baumgartner et al., 2002; Gregory et al., 2013). We use a simplified up-down (SUDO) method to measure mechanical sensitivity of the injected paw using Von Frey filament (Bonin et al., 2014b). This technique offers an accurate quantification of mechanical nociception in pain models (Bonin et al., 2014b; Detloff et al., 2016). Withdrawal thresholds were measured seven times in total (Figure 2), which ensured we had a measure of the evolution of tactile hyperreactivity and that we could verify return to normal mechanical sensitivity before the onset of the large gap training phase. The observed motor learning deficits were therefore not caused by

mechanical hypersensitivity per se, but rather by long-term changes induced by the nociceptive activity.

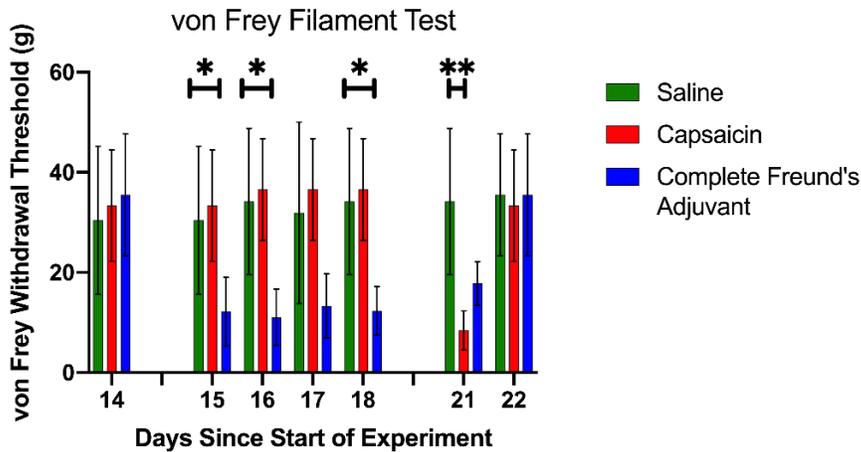


Figure 5: Mechanical Sensitivity. The von Frey filament test was used for a total of seven times prior to the beginning of the motor learning data collection (see also Figure 1A). Baseline data was collected on day 14, before the first injection. At this point, the three groups had a similar paw withdrawal threshold. Following the first injection (day 15 to day 18), CFA group had a lower threshold than the two other groups. Day 21 data shows that CAP group had a significant lower withdrawal threshold 30 minutes after injection 2. Day 22 von Frey filament test shows that all groups had a similar threshold before the beginning of the large gaps pattern learning task, and that the sensitivity had returned to baseline.

### Statistics

All motor learning data were analyzed using two main statistical procedures. First, the extra sum of squares F test allowed us to test the adequacy of the exponential fit for our data. Replicate tests for lack of fit also confirmed the adequacy of the model. The extra sum of squares F test was also used to compare multiple parameters (K, T<sub>0</sub>, Plateau) of the exponential fit for the three different conditions. Additionally, two mixed model analysis with transit time and paw positioning errors respectively were evaluated. In these models, subject was considered as a random factor and treatment (Saline, CAP and CFA) was considered as a fixed factor. *Post hoc* comparisons were made using Dunnett's multiple comparison tests. In all cases, a criterion of  $p < 0.05$  was used to determine statistical significance. Data analysis was performed using GraphPad Prism version 8.1.0 for Mac, GraphPad Software, La Jolla California USA.

## 2.5 Results

We found that motor learning was negatively affected by a prior episode of nociception induced with both capsaicin and CFA. Rats previously subjected to an injection of inflammatory agents were slower to adapt to the novel ladder pattern with larger gaps, even though hindpaw sensitivity was back to normal. They displayed slower runway crossing times and misplaced their feet on the rungs more often. Learning deficits were more prominent for the CFA group, in which the duration of the nociceptive episode was also longer.

### *Pain and mechanical sensitivity*

Capsaicin and CFA injections both induced a predictable drop in paw withdrawal threshold, which lasted several minutes and approximately 8 days, respectively. The duration of mechanical hypersensitivity was in line with other studies using similar volumes and concentrations (*Willis, 2001; Gregory et al., 2013*). Figure 2 shows the evolution of the paw withdrawal threshold for each group throughout the resting period, including the time around both injections. A significant and prolonged decrease in sensitivity threshold was observed for rats subjected to CFA injection. The CAP group exhibited a significant acute decrease in sensitivity threshold only for the tactile assessment occurring 30 minutes after capsaicin injection. Saline control injections had no observable effect on paw withdrawal thresholds. Withdrawal thresholds were also measured just prior to the onset of the motor task with large gaps. At that point, all three groups displayed a similar sensitivity threshold. We also performed a mixed-effect analysis followed by Tukey's multiple comparison test to verify each group's sensitivity compared to baseline. It showed, as expected from across-groups comparisons (Figure 2), significant decreases in sensitivity threshold relative to baseline for the CFA group from days 15 to 21 inclusively. CAP rats displayed a significant decrease in threshold only for the test performed on day 21. There were no significant changes in sensitivity for the control group on any days. On day 22, immediately before the large gaps test began, the von Frey fiber test did not show any difference in threshold compare to baseline for any of the groups (Figure 2). In addition, visual inspection did not show any sign of swelling in the injected paw before the beginning of the evaluation. We conclude that the motor learning deficits

observed in our experiment were not caused by ongoing nociception per se, but rather by changes in the malleability of neuronal circuits induced by a prior pain episode, which reflect a form of metaplasticity.

### Runway transit time

Figure 3 shows transit times for the first 20 uninterrupted runway crossings of each session for rats from the three groups. This data is normalized for each rat to its own average transit time achieved over the last two sessions of the small gaps training. The three groups showed an initial increase in transit time with respect to the small gap performance, followed by a gradual adaptation and increase in performance. By the end of the test week, all the groups had retrieved or surpassed their initial performance. However, rats in the SAL group improved their performance rapidly, whereas CAP and CFA rats took longer to reach the same speed on the new ladder pattern.

We fit exponential decay equations to transit time data pooled for each group (Figure 3A) to compare the three groups' motor performance and learning rates (Equation 1). Extra sum of squares comparisons revealed several differences in performance between groups in the exponential fit model. The SAL group had the lowest value at  $T_0=1.52$  (CAP,  $T_0 = 2.47$ ; CFA  $T_0 = 2.07$ ). The K parameter, which captured the learning rate, was also significantly different between each group ( $p<0.0001$ ). It also showed that the SAL group learned significantly faster ( $K=0.023$ , 95% confidence interval (CI) 0.020 to 0.027) than the CAP ( $K=0.017$  CI 0.016 to 0.020) and the CFA group ( $K=0.010$  (CI 0.008 to 0.011)). The half-life, representing the number of trials required to reach the middle level of performance between the initial and the final performance levels, also differed for each data set ( $p<0.0001$ ). The SAL group (half-life= 30.08 trials CI 25.86 to 34.98) was followed by the CAP group (half-life=39.80 trials CI 35.53 to 44.70) and then by the CFA group (half-live = 71.55 trials CI 61.56 to 84.48). Taken together, these results show that the SAL group learned faster than the pain groups and provide quantitative evidence that the capsaicin-induced learning deficit is smaller than the one evoked by CFA.

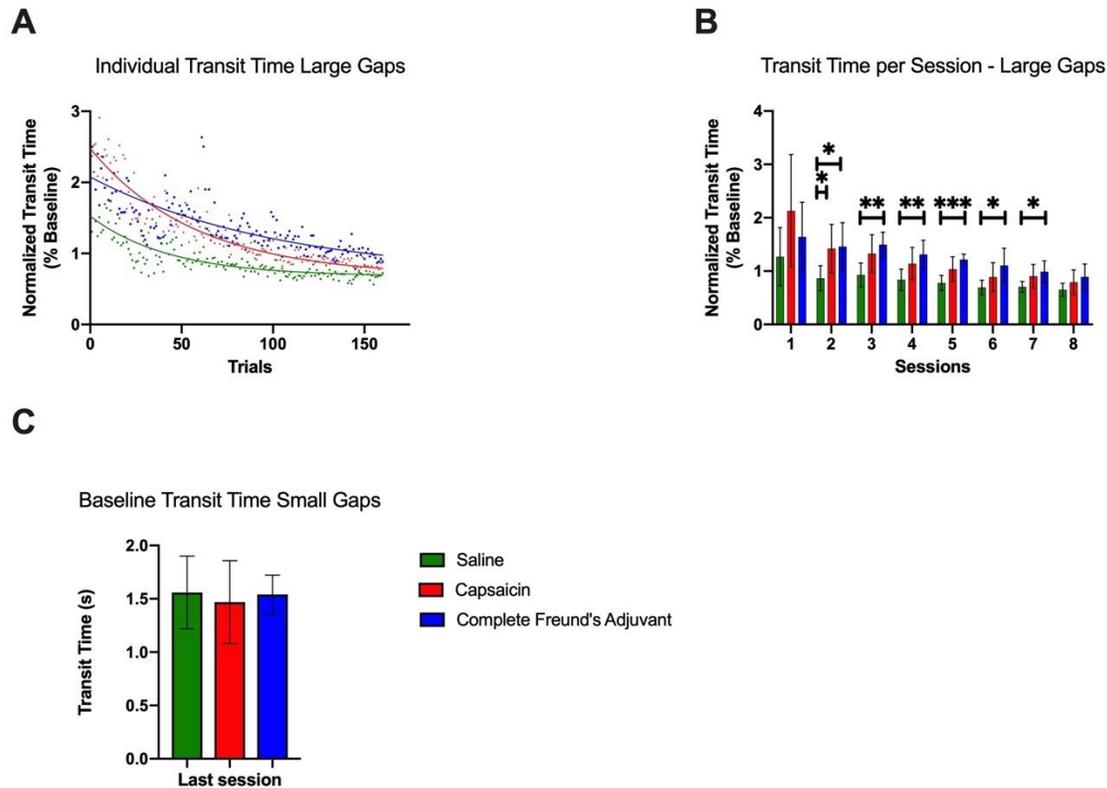


Figure 6: Transit time during large gaps pattern learning task (A) Exponential decay fits of the transit times for the first 20 uninterrupted trials of each session. The trial times are averaged across all rats among each group. All curves were significantly different from each other ( $p < 0.0001$ ). The initial performance ( $Y_0$ , equation 1), the learning rate ( $K$ ) and the half-life (number of trials needed to reach 50% of plateau) were found to be significantly different for each condition (B) Bar plot representing the median transit time of all uninterrupted trials for each session (two sessions per day over four days). Capsaicin injection induced a significant motor learning deficit 24 hours after Injection 2 ( $p = 0.0434$ ). The CFA treated group had a prolonged learning deficit that lasted for 72 hours. (C) Bar plot representing the baseline median transit time for the last session of the small gaps training week. Transit times show no significant differences between the groups. Error bars show the 95% confidence interval.

Figure 3B shows the median normalized transit times for the first 20 uninterrupted trials for each session. The variability of transit times was very high for the very first session on the large gaps, which prevented statistical tests from confirming any significant differences between groups. However, Dunnett multiple comparisons tests performed on individual sessions show that capsaicin treated rats took more time to cross the runway 24 hours after the inflammation agent injection compared with SAL group ( $p = 0.0434$ ). Starting on day 2 (session #3), the difference in transit times between CAP and SAL groups were not significant. On the other hand, except for the first session, the CFA group's performance was significantly lower than the saline treated group for every single session, until the

penultimate session. No statistical differences between groups could be observed for the last session. The impact of inflammatory pain on motor learning was thus different depending on the treatment used (CAP or CFA). This suggests that the duration of nociceptive episodes could be a determining factor for learning deficits induced by inflammatory pain.

### Positioning error

Figure 4 shows the paw positioning errors that occurred over the 50 runway crossings of each session for each group. This data combines bilateral paw positioning errors identified through video analysis. We found that this measure, which more directly quantifies motor learning and impairment, was significantly dependent on the type of treatment ( $p=0.0309$ ).

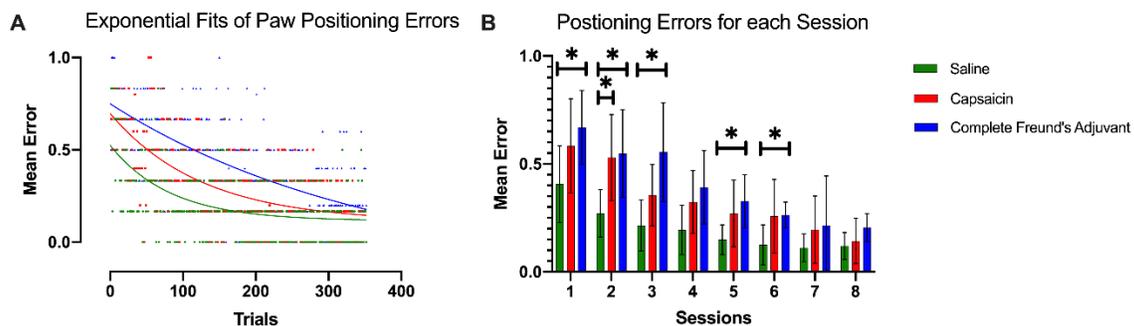


Figure 7: Paw positioning errors. (A) Exponential decay fits of paw positioning scores for all trials. The score is averaged across all rats among each group. This model revealed a different curve for each data set ( $p < 0.0001$ ). All curves were significantly different from each other ( $p < 0.0001$ ). The initial performance ( $Y_0$ , equation 1), the learning rate ( $K$ ) and the half-life (number of trials needed to reach 50% of plateau) were found to be significantly different for each condition (B) Bar plot representing the mean error in paw positioning. Dunnett's multiple comparisons show that the capsaicin group had a significant learning impairment that was observable 24 hours after Injection 2 compared with saline ( $p=0.0370$ ). On the other hand, learning impairment induced by CFA seems to persist longer and is significantly different from the saline group, up to 72 h after the second injection. Error bars show the 95% confidence interval.

Again, we used the exponential decay equation to fit our data and to examine differences between groups (Figure 4A). The  $K$  (half-life) parameter showed that the SAL group improved its performance faster than the other groups (Saline  $K = 0.012$  CI 0.006 to 0.019), and that the CAP group was able to learn faster than CFA group (CAP:  $K=0.008$  CI 0.005 to 0.011; CFA:  $K=0.003$  CI 0.00 to 0.006). The significantly different observations from the extra sum of squares F test ( $p=0.0033$ ) were consistent with the results from runway transit time analysis and suggested that prior pain episodes could interfere with motor learning. The half-life of the SAL group fit (57.67 trials CI 36.34 to 100.7) was shorter

than the one of the CAP group (87.25 trials 60.52 to 144.2), and these two were followed by the CFA group (235.20 trials CI 122.1 to 400.0), indicating a longer time to adapt to the new locomotor pattern. The initial rate of foot misplacements also differed significantly between groups ( $p=0.0017$ ). It was lower for SAL animals ( $Y_0 = 0.524$  CI 0.446 to 0.615) than for the CAP group ( $Y_0 = 0.697$  CI 0.624 to 0.776) and the CFA group ( $Y_0 = 0.750$  CI 0.685 to 0.820).

Mixed effect modelling demonstrated that the results from the mean paw positioning error were consistent with the transit time data described above (Figure 4B). Dunnett's multiple comparison test showed that CAP group had significantly more paw misplacements 24 hours after injection ( $p=0.0374$ ) (session #2), but not for the very first session, possibly again because of large variance. The CFA-induced impairment was observable up to 72h post injection. The three groups also reached comparable performance after multiple sessions.

## 2.6 Discussion

Our results show that prior episodes of nociceptive activity induced by inflammatory agents affected motor learning in neurologically intact rats. The motor learning deficits were related to the duration of the nociceptive episodes. These findings demonstrate the importance of considering nociceptive-induced metaplasticity in the context of rehabilitation.

We showed that rats which experienced previous nociceptive episodes learned locomotor tasks significantly slower than the control group. The SAL animals were the fastest learners, followed by the CAP and CFA-treated animals. The mixed model analysis demonstrated a significant difference between each group, for both runway transit time and positioning errors. For the last session, no differences could be detected between groups, suggesting that pain-induced metaplasticity could interfere with motor learning without affecting ultimate performance. The alteration of plasticity induced by nociceptive inputs in the present experiment meet the previously described metaplasticity criteria. First, the motor learning impairment persists even if the mechanical sensitivity has reached baseline

values. Second, as motor learning is a consequence of plasticity in the motor system, the prior pain episode does not only affect the responsiveness of the system but also its ability to change. Finally, the alteration in plasticity seems to be reversible considering the fact that each group reach a similar performance at the end of each sessions. Meeting all these criteria, we consider that the motor learning deficit induced by a prior pain episode reflect a form of metaplasticity and not just a form of transient modulation of neuronal activity.

Previous studies have revealed that pain-induced metaplasticity could lead to deficits in spinal motor learning in spinalized preparations (Crown et al., 2002b; Joynes et al., 2003; Grau et al., 2014). It has been proposed that brain-derived serotonergic efferent projections could counter this repressive effect in neurologically intact conditions (Crown and Grau, 2005). However, our results show that a learning deficit is observable in neurologically intact animals, and suggest that in behaving animals, brain-mediated efferences are not sufficient to counter the repressive effect of recent nociceptive signals on motor learning and plasticity. Our observations do not necessarily contradict previous results observed in isolated spinal cord experiments. Rather, they highlight the fact that nociceptive stimuli could influence the malleability of motor circuits at multiple levels of the neural axis. Indeed, as serotonergic efference do prevent the inhibition of motor plasticity in the spinal cord (Crown, 2005), our results point to metaplastic mechanisms occurring at the supraspinal level. One potential target would be the motor cortex, where evidence suggests a relationship between chronic pain and motor-cortex reorganization (Mercier and Léonard, 2011; Moseley and Flor, 2012), and where aberrant metaplasticity has been linked to neurological and psychiatric diseases (Müller-Dahlhaus and Ziemann, 2014).

The runway transit time analyses indicated that CAP-treated rats had a higher transit time than the other groups during the early learning phase, while the positioning errors showed that the CFA group had higher initial performance. Transit times can be influenced by motivational and cognitive factors related to stress. This could be particularly true for the very first session of the CAP rats who had more recently experienced a pain episode. In addition to the novelty of the task, this could explain the larger variance seen in the transit time results and the apparent discrepancy between transit time and positioning errors for

the first session. There is also a possibility that the CAP rats still showed an acute sensitivity during the first session that was not reflected in the von Frey tests. The quantification of paw positioning errors represents a more direct assessment of motor learning than transit times, which could be also influence by cognitive factors. The quantification of paw positioning errors may be less affected by cognitive factors and may represent a more direct assessment of motor learning. However, both measures showed similar trends and taken together, they suggest that recent inflammatory pain can lead to motor learning impairment. This confirms the importance of the interference of nociception-induced metaplasticity on learning in the motor system of intact rodents.

Previous evidence of nociception-induced metaplasticity come from studies showing that noxious electrical stimulation prior to denervation in rats (as a model of pre-amputation pain) increases self-mutilation after denervation (thought to reflect the development of neuropathic pain). These experiments suggest that some **sensory** effect of nociceptive stimulation is sustained in the absence of further inputs and clearly outlasts the duration of noxious stimulation (Katz et al., 1991; Seltzer et al., 1991). To our knowledge, no studies have looked at the duration of previous pain episodes in the context of metaplasticity in the **motor** domain. In fact, the interaction between pain-induced metaplasticity and motor system plasticity have mostly been studied investigating short-term pain conditions in animals (Crown et al., 2002b; Crown and Grau, 2005; Ferguson et al., 2006; Hook et al., 2008; Ferguson et al., 2012a; Grau et al., 2014) and humans (Magerl et al., 2018). Although CFA and capsaicin both lead to inflammatory responses, they differ in the details of their mechanisms of action (Xu and Yaksh, 2011). Capsaicin's effects are mainly mediated by TRPv1 fibers, whereas CFA has a more global inflammatory action, recruiting not only C fibers, but also providing a complex set of signals to the immune system (Billiau and Matthys, 2001). Nonetheless, both agents have been repeatedly observed to cause transient increases in mechanical sensitivity and inflammation (Gregory, 2013). Therefore, it is possible that the difference in their duration of action be the determining factor for the longer motor learning deficits that we observed in our experiment. The CFA treated group, which was subject to prolonged inflammation, required more trials to reach the same level of performance than the other groups. In fact, the learning deficit was observed up to 72

hours after the injection. On the other hand, capsaicin, which generates nociceptive activity for a few hours, leads to a learning deficit that was observable only for 24h in our experimental paradigm. Without ruling out that differences in mechanisms of action between capsaicin and CFA could explain the differences in motor learning, our results suggest that nociceptive-induced motor learning impairment increases with the duration of the prior pain episode.

This first study shows an effect of nociceptive signals on motor learning, but further investigation will be needed to identify the precise mechanisms mediating that effect. An interesting parallel could be drawn between nociception-induced metaplasticity and the vast body of literature on learned helplessness, where uncontrolled aversive stimuli have been shown to disrupt the future ability to learn escaping similar, but controllable stimuli (Maier and Seligman, 1976; Maier and Seligman, 2016). This work has led to the identification a central role for the inhibitory control of the medial prefrontal cortex over brainstem and limbic structures in mediating this metaplasticity effect (Maier and Watkins, 2010). Moreover, emerging knowledge in the nociception field has highlighted the importance of glial activation in the multisystemic effect of pain. It has been proposed that activation of glial cells by multiple treatments, including inflammation, can alter learning and memory (Wieseler-Frank et al., 2004; Eto et al., 2018). For instance, memory consolidation, involving neuronal plasticity, is disrupted by increased brain proinflammatory cytokine released by glial cells in response to stressors (Pugh et al., 1999). Activation of glia following an immune response or direct injection of glial activator in several brain regions have led to the idea that glial cells could regulate neuronal plasticity in the central nervous system (Wieseler-Frank et al., 2004). Even if those observations were not directly related to motor learning, recent studies have shown that astrocytic activity is an important determinant for motor-skill learning (Padmashri et al., 2015). Considering that the brain-mediated efference should be sufficient to counter spinal learning deficits in the spinal cord (Crown, 2005), future work should look at the impact of supraspinal glial cells activations as a potential mediator of the motor learning deficit following a nociceptive episode in intact nervous system.

This possibility emphasizes the importance of treating pain rapidly for rehabilitation after neurological injury. The first three months after a neurological injury such as a stroke or spinal cord injury are determinant for the long-term prospects of recovery (Zeiler and Krakauer, 2013). Because of this limited “window of opportunity” during which plasticity is enhanced, interference from pain-induced metaplasticity could have lasting consequences for the recovery of motor function. This could also apply to the fields of sports and human performance. Rapid control of pain induced by peripheral injury should be considered to promote an earlier return to initial performance.

## 2.7 Conclusion

Taken together, our results suggest that motor learning can be detrimentally impacted by prior pain episodes. More specifically, the extent and duration of learning impairment could be related to the duration of prior pain episodes. The clinical corollary would be that prompt control of pain following trauma could lead to faster recovery of motor functions. Importantly however, it has been shown that treatment with systemic morphine can eliminate behavioral signs of pain without necessarily protecting from learning deficits induced by nociceptive inputs (Hook et al., 2007; Hook et al., 2009). A better understanding of how pain-induced metaplasticity interferes with motor learning in neurologically intact systems can guide efforts to develop more effective therapeutic interventions. Research studies too often consider motor recovery and pain as separate issues, whereas there are clearly important interactions between them (Mercier et al., 2017).

## 2.8 Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## 2.9 Authors contributions

Planned experiments: MHL, CE; performed experiments: MHL, MD; analyzed data: MHL, CE; wrote the manuscript: MHL, CE; Critical revisions to the manuscript for intellectual content: CM, WT; Approved the final version of the paper for submission: all authors.

## 2.10 Funding

Maxime Huot Lavoie was supported by the Canada Graduate Scholarships-Master's Program and Master's Fellowship Program of the FRQS, as well as the Fonds Wilbrod-Bhérier from the Faculty of Medicine of Université Laval. These experiments were supported by funding from Merck-FMed, FRQS, NSERC and the CERVO research center. Catherine Mercier is an FRQS Emeritus Research Scholar. Christian Ethier is an FRQS Junior 1 Scholar.

## 2.11 Acknowledgments

We thank Dr Martin Deschênes for his advice and discussions.

## Chapitre 3: Discussion

### 3.1 Impact des épisodes de douleur passés sur l'apprentissage d'une tâche motrice

Les résultats du projet de recherche montrent que les épisodes de douleur passés peuvent influencer l'apprentissage d'une tâche motrice chez les rats n'ayant subi aucune lésion de la moelle épinière. L'analyse des temps de passage ainsi que des erreurs de positionnement permettent en effet de conclure que l'apprentissage des rats ayant été assignés à l'un des groupes douleurs était moins efficace que celui du groupe témoin. Ces résultats concordent avec ceux des recherches effectuées chez le rongeur suite à une lésion complète de la moelle épinière (Crown et al., 2002b; Joynes et al., 2003; Grau et al., 2014). Par contre, ceux-ci peuvent sembler contradictoires avec les observations réalisées par Crown & Grau (2005) qui ont montrées que la sérotonine provenant des projections d'origine supraspinale serait suffisante pour contrer l'effet aversif de la douleur sur la plasticité des circuits moteurs spinaux dans des conditions où la moelle épinière serait intacte (Crown and Grau, 2005).

Dans le même ordre d'idée, l'expérience réalisée par Crown et Grau (2005) montre l'importance des structures supraspinales dans la régulation de la plasticité des circuits de la moelle épinière. Considérant cela, la plasticité de la moelle épinière, qui est impliquée dans l'apprentissage d'une tâche motrice, ne devrait pas être altérée par la présence antérieure d'un épisode de douleur, en absence de lésion du système nerveux. Les résultats de notre étude laissent donc croire que les déficits d'apprentissage, qui ont été observés dans notre expérience, pourraient plutôt être expliqués par une altération de la plasticité dans les circuits moteurs supraspinaux. En considérant les conséquences directes de la douleur sur le cortex moteur (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010a), il serait effectivement probable que la douleur passée puisse modifier certaines fonctions motrices par des mécanismes de métaplasticité dans les régions supraspinales. Des études récentes laissent croire que l'activité des cellules gliales suite à un stimulus aversif comme l'inflammation pourrait influencer la plasticité dans le cortex moteur et ainsi avoir un impact significatif sur l'apprentissage (Padmashri et al., 2015). Des recherches futures

visant à observer les effets de la douleur passée sur le cortex moteur permettraient de lever le voile sur ce phénomène qui semblait au départ être réservé aux circuits de la moelle épinière (Crown et al., 2002b; Joynes et al., 2003; Grau et al., 2014).

Des travaux récents réalisés par Lopes et al. (2019) ont mis en lumière une intervention thérapeutique potentielle qui pourrait augmenter la plasticité du système moteur, suite à des épisodes de douleur. Ils ont en effet montré que des stimulations électriques du cortex moteur permettaient d'activer les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal, qui sont impliqués dans la modulation des signaux nociceptifs (Wang and Nakai, 1994; Lopes et al., 2019). Considérant l'importance de la sérotonine dans la modulation de l'effet aversif de la douleur sur l'apprentissage moteur (Crown & Grau, 2005), l'accroissement de la concentration de ce neurotransmetteur par l'entremise de stimulation corticale pourrait possiblement faciliter la récupération motrice.

Jusqu'à présent, les recherches traitant de métaplasticité en contexte de douleur se sont majoritairement concentrées sur l'effet de la douleur à court terme (Crown et al., 2002b; Crown and Grau, 2005; Ferguson et al., 2006; Hook et al., 2008; Ferguson et al., 2012a; Grau et al., 2014; Magerl et al., 2018). En utilisant des agents algésiques chimiques de durées d'action différentes, il a été possible d'évaluer ce paramètre qui semble maintenant important dans la régulation de la métaplasticité. En effet, l'injection de CFA, qui induit une douleur inflammatoire prolongée (Gregory et al., 2013), a engendré un déficit d'apprentissage qui persiste jusqu'à 88 heures suivant le début de la période d'apprentissage. En revanche, l'injection de capsaïcine, qui provoque une réponse nociceptive de quelques heures, peut induire un déficit d'apprentissage jusqu'à 24 heures après l'injection. Malgré le fait que les mécanismes d'action de la capsaïcine et du CFA diffèrent (Xu and Yaksh, 2011), ces deux substances sont fréquemment utilisées pour induire une douleur inflammatoire en contexte expérimental (Gregory, 2013). Les résultats de notre étude montrent donc que la perturbation de l'apprentissage moteur semble proportionnelle à la durée de l'épisode de douleur passé. Malgré la nécessité d'un entraînement prolongé pour induire une amélioration des performances motrices suite à un épisode de douleur, il semble que les rats de chacun des groupes aient atteint des

performances similaires à la fin des multiples séances d'entraînement. Les épisodes de douleur passés pourraient donc altérer la vitesse à laquelle l'apprentissage est réalisé, mais l'amplitude des améliorations de la performance ne serait pas influencée par ce phénomène. Des recherches visant à mesurer l'impact de stimuli nociceptifs de différentes durées sur la plasticité du système nerveux permettraient de détailler ce phénomène et pourraient potentiellement influencer la planification des thérapies de réadaptation.

Dans la présente étude, les données provenant de la première session d'entraînement suivant l'épisode de douleur sont contradictoires (Figure 6). L'analyse des temps de passage montre en effet que le groupe ayant subi une injection de capsaïcine nécessite plus de temps pour compléter un passage lors des premiers essais. En revanche les données provenant des erreurs de positionnement montrent que le groupe CFA atteint des performances inférieures aux autres groupes, lors de ces premiers essais. Notre hypothèse est que les temps de passage, dans la période initiale de l'expérience, sont grandement influencés par le comportement du rat. En effet, l'injection de capsaïcine 16 heures avant le début de la période d'évaluation aurait pu mener à une augmentation du stress chez les animaux lors du retour dans l'appareil d'évaluation, à la suite une période de repos prolongée. Par contre, l'injection de CFA, plusieurs jours avant le début de l'entraînement moteur, ne cause pas de nouvelle perturbation dans les heures qui précèdent la réalisation de la tâche. La combinaison du stimulus douloureux et le retour dans l'appareil d'évaluation peuvent avoir causé une plus grande variabilité dans la performance du groupe capsaïcine. Comme l'évaluation des erreurs de positionnement est moins influencée par des facteurs comportementaux, la combinaison des deux mesures permet une meilleure interprétation des résultats. En considérant les problématiques décrites plus haut, les résultats de la première session d'apprentissage du nouveau patron locomoteur devraient être interprétés avec prudence.

### 3.2 Implication clinique

Une conclusion intéressante qui découle de notre expérience est que chacun des groupes semble atteindre une performance similaire à la suite de quelques sessions. Selon ces résultats, il serait possible que les épisodes de douleur passés affectent la rapidité

d'adaptation motrice mais ne diminuent pas l'amplitude d'apprentissage possible. Ces constatations mettent en évidence l'importance de la gestion rapide de la douleur suite à une lésion du système nerveux. En effet, les trois premiers mois suivants une lésion neurologique sont primordiaux pour déterminer le niveau de récupération potentiel à long terme des fonctions motrices (Zeiler and Krakauer, 2013). Considérant cela, l'effet répressif de la douleur passée sur la malléabilité des circuits neuronaux pourrait avoir des conséquences à long terme sur la réadaptation en diminuant l'apprentissage possible durant cette période critique. Un contrôle optimal de la douleur dans les phases aiguës d'une blessure pourrait donc favoriser un retour rapide aux performances initiales dans un contexte de réadaptation et optimiser l'apprentissage moteur dans la courte fenêtre d'opportunité qui suit une blessure.

### 3.2 Limites du projet de recherche

Malgré les résultats intéressants qui découlent du projet de recherche détaillé plus haut, il est important de noter que celui-ci comporte certaines limitations. Dans un premier temps, la nociception peut être le résultat d'une multitude de stimuli, incluant la température qui n'a pas été évaluée dans le présent projet. De nombreux modèles ont effectivement été développés afin d'évaluer le niveau de douleur (Gregory et al., 2013). Pour des raisons d'accessibilité au matériel, les fibres de Von Frey ont été l'unique outil utilisé dans notre étude. Malgré le fait que cette mesure est très efficace pour quantifier les changements de seuils de sensibilité mécanique (Chaplan et al., 1994; Bonin et al., 2014a), l'évaluation des seuils de sensibilité à plusieurs paramètres pouvant induire un réflexe de douleur, comme la chaleur et le froid, aurait permis de s'assurer que la douleur était entièrement dissipée avant le début de la phase d'expérimentation. Cependant, de nombreuses études traitant du phénomène de métaplasticité en contexte de douleur se sont limitées à l'utilisation des seuils mécaniques de sensibilité pour inférer les activités nociceptives chez le rat (Ferguson et al., 2012a; Grau et al., 2014).

Dans un autre ordre d'idée, la perturbation de l'apprentissage moteur qui a été observée dans notre expérience ne peut être expliquée de manière très précise en raison du modèle expérimental utilisé. Par l'entremise de différentes techniques de laboratoire comme la RT-

PCR, il aurait été possible de quantifier l'expression génétique dans différentes régions du système nerveux, afin de déterminer les structures dans lesquelles les activités nociceptives perturbent la plasticité motrice chez le rat intact (Ferguson et al., 2012a). De cette manière, il aurait été plus facile d'expliquer les résultats observés dans notre expérience. Malgré cela, il est possible de conclure que les épisodes de douleur passés peuvent avoir un effet répressif sur l'apprentissage d'une tâche motrice. Une étude plus approfondie des mécanismes serait cependant nécessaire pour en expliquer la cause.

### 3.3 Interrogations et directions futures

Bien que les résultats de notre étude aient permis l'avancement des connaissances dans le domaine de la douleur et de l'apprentissage moteur, ceux-ci ont mené à de nombreux questionnements qui pourront être adressés dans des recherches futures. Dans un premier temps, il semble que la métaplasticité nociceptive, initialement observée suite à la lésion de la moelle épinière chez le rat (Crown et al., 2002a; Krakauer et al., 2005; Ferguson et al., 2012a; Grau et al., 2014), soit aussi possible dans le système nerveux intact. Cependant, les mécanismes responsables de ce phénomène devront être explorés davantage, car plusieurs structures pourraient être impliquées dans ce phénomène. Entre autres, des études récentes ont mis en évidence l'importance de l'activité gliale dans la composante multisystémique de la douleur. Il a en effet été montré que l'activation de ces cellules par des processus inflammatoires pouvait altérer l'apprentissage et la mémoire, qui reflète tous deux une forme de plasticité (Wieseler-Frank et al., 2004; Eto et al., 2018). Il est donc possible que les cellules gliales puissent réguler la plasticité neuronale dans le système nerveux central (Wieseler-Frank et al., 2004). Bien que ces recherches ne soient pas en lien direct avec l'apprentissage moteur, des études récentes ont montré que l'activité des astrocytes est un facteur déterminant de l'apprentissage des compétences motrices (Padmashri et al., 2015). En considérant que les efférences corticales seraient suffisantes pour contrer le déficit d'apprentissage dans la moelle épinière (Crown, 2005), l'évaluation de l'impact des cellules gliales en tant que médiateur potentiel du déficit d'apprentissage moteur, à la suite d'un épisode nociceptif, devrait faire partie intégrante des projets de recherches futures.

D'autre part, il a été montré, dans plusieurs recherches, que la douleur aiguë pouvait avoir une influence différente dans chacune des phases de l'apprentissage moteur (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010a; Ingham et al., 2011; Bouffard et al., 2014). L'évaluation de l'impact d'un épisode de douleur passée sur les différentes étapes de l'apprentissage d'une tâche motrice pourrait donc faire partie intégrante de futurs projets de recherche. Finalement, aucune étude ne s'était intéressée à la durée de l'épisode de douleur passée dans un contexte d'apprentissage d'une tâche motrice. Nos résultats montrent toutefois que cette composante influence de manière significative la vitesse d'apprentissage. L'évaluation de la métaplasticité nociceptive en utilisant des stimuli aversifs de durée variable pourrait favoriser la compréhension de ce phénomène. L'usage de différents types de stimuli nociceptifs pourrait aussi permettre de détailler cette interaction entre la plasticité du système moteur et l'activité nociceptive. Une meilleure compréhension de l'impact de ces différents facteurs pourrait certainement mener au développement de thérapie efficace dans le but de limiter l'influence de la douleur sur l'apprentissage d'une tâche motrice.

## Conclusion

Les résultats du présent projet montrent que la douleur antérieure peut interférer avec l'apprentissage moteur chez le rat n'ayant subi aucune lésion de la moelle épinière. La durée de l'épisode douloureux semble aussi être liée de manière proportionnelle à l'amplitude et la durée du déficit d'apprentissage. Le fait que les trois groupes (Capsaïcine, CFA et saline) aient atteint des performances similaires à la suite des sessions d'entraînement laisse croire que la métaplasticité induite par la douleur pourrait diminuer la vitesse d'apprentissage, sans toutefois affecter la performance optimale qui peut être atteinte. D'autre part, des expériences réalisées chez des rats ayant subi une lésion complète de la moelle épinière laissent croire que l'augmentation de la sérotonine par des stimulations électriques du cortex moteur pourrait diminuer l'effet répressif de la douleur sur la malléabilité des circuits moteurs de la moelle épinière (Dayan and Cohen, 2011a; Lopes et al., 2019). Une meilleure compréhension des structures responsables de cette métaplasticité dans un système nerveux intact permettra certainement le développement de nouvelles interventions thérapeutiques et pourrait potentiellement mener à une restructuration des soins, afin de favoriser la réadaptation optimale tout en diminuant la douleur.

# Bibliographie

- Abe, M., Schambra, H., Wassermann, E.M., Luckenbaugh, D., Schweighofer, N., and Cohen, L.G. (2011). Reward improves long-term retention of a motor memory through induction of offline memory gains. *Current Biology* 21(7), 557-562.
- Abraham, W.C., and Bear, M.F. (1996). Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 19(4), 126-130.
- Abraham, W.C., and Richter-Levin, G. (2018). From Synaptic Metaplasticity to Behavioral Metaplasticity. *Neurobiol Learn Mem* 154, 1-4. doi: 10.1016/j.nlm.2018.08.015.
- Angeli, C.A., Boakye, M., Morton, R.A., Vogt, J., Benton, K., Chen, Y., et al. (2018). Recovery of Over-Ground Walking after Chronic Motor Complete Spinal Cord Injury. *N Engl J Med* 379(13), 1244-1250. doi: 10.1056/NEJMoa1803588.
- Asboth, L., Friedli, L., Beuparlant, J., Martinez-Gonzalez, C., Anil, S., Rey, E., et al. (2018). Cortico-reticulo-spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion. *Nature Neuroscience* 21(4), 576-588. doi: 10.1038/s41593-018-0093-5.
- Balkowiec, A., and Katz, D.M. (2002). Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience* 22(23), 10399-10407.
- Barbeau, H., and Rossignol, S. (1987). Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* 412(1), 84-95.
- Battistuzzo, C.R., Callister, R.J., Callister, R., and Galea, M.P. (2012). A Systematic Review of Exercise Training To Promote Locomotor Recovery in Animal Models of Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma* 29(8), 1600-1613. doi: 10.1089/neu.2011.2199.
- Baumgartner, U., Magerl, W., Klein, T., Hopf, H.C., and Treede, R.D. (2002). Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 96(1-2), 141-151.
- Beattie, E.C., Stellwagen, D., Morishita, W., Bresnahan, J.C., Ha, B.K., Von Zastrow, M., et al. (2002). Control of Synaptic Strength by Glial TNF $\alpha$ . *Science* 295(5563), 2282-2285. doi: 10.1126/science.1067859.
- Bengtsson, S.L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forsberg, H., and Ullén, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nature Neuroscience* 8(9), 1148-1150. doi: 10.1038/nn1516.
- Bickford, P. (1993). Motor learning deficits in aged rats are correlated with loss of cerebellar noradrenergic function. *Brain Res* 620(1), 133-138.
- Billiau, A., and Matthys, P. (2001). Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 70(6), 849-860.
- Bilodeau, M.C., Roosink, M., and Mercier, C. (2016). Effect of local versus remote tonic heat pain during training on acquisition and retention of a finger-tapping sequence task. *Exp Brain Res* 234(2), 475-482. doi: 10.1007/s00221-015-4478-3.
- Bliss, T.V., and Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361(6407), 31-39. doi: 10.1038/361031a0.
- Bonin, R.P., Bories, C., and De Koninck, Y. (2014a). A simplified up-down method (SUDO) for measuring mechanical nociception in rodents using von Frey filaments. *Mol Pain* 10, 26. doi: 10.1186/1744-8069-10-26.
- Bonin, R.P., Bories, C., and De Koninck, Y. (2014b). A simplified up-down method (SUDO) for measuring mechanical nociception in rodents using von Frey filaments. *Molecular Pain* 10(1), 26. doi: 10.1186/1744-8069-10-26.
- Boudreau, S., Romaniello, A., Wang, K., Svensson, P., Sessle, B.J., and Arendt-Nielsen, L. (2007). The effects of intra-oral pain on motor cortex neuroplasticity associated with short-term novel tongue-protrusion training in humans. *Pain* 132(1-2), 169-178. doi: 10.1016/j.pain.2007.07.019.
- Boudreau, S.A., Farina, D., and Falla, D. (2010a). The role of motor learning and neuroplasticity in designing rehabilitation approaches for musculoskeletal pain disorders. *Manual therapy* 15(5), 410-414.

- Boudreau, S.A., Hennings, K., Svensson, P., Sessle, B.J., and Arendt-Nielsen, L. (2010b). The effects of training time, sensory loss and pain on human motor learning. *Journal of Oral Rehabilitation* 37(9), 704-718. doi: 10.1111/j.1365-2842.2010.02103.x.
- Bouffard, J., Bouyer, L.J., Roy, J.-S., and Mercier, C. (2016). Pain induced during both the acquisition and retention phases of locomotor adaptation does not interfere with improvements in motor performance. *Neural plasticity* 2016.
- Bouffard, J., Bouyer, L.J., Roy, J.S., and Mercier, C. (2014). Tonic pain experienced during locomotor training impairs retention despite normal performance during acquisition. *J Neurosci* 34(28), 9190-9195. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5303-13.2014.
- Bouyer, L., and Rossignol, S. (1998). The Contribution of Cutaneous Inputs to Locomotion in the Intact and the Spinal Cata. *Annals of the New York Academy of Sciences* 860(1), 508-512. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09090.x.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., and Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature* 382(6588), 252-255. doi: 10.1038/382252a0.
- Brasseur, L., Chauvin, M., and Guilbaud, G. (1997). *Douleurs : bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*. Paris: Maloine.
- Buerger, A.A., and Fennessy, A. (1970). Learning of leg position in chronic spinal rats. *Nature* 225(5234), 751-752.
- Buitrago, M.M., Schulz, J.B., Dichgans, J., and Luft, A.R. (2004). Short and long-term motor skill learning in an accelerated rotarod training paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory* 81(3), 211-216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.01.001>.
- Caudle, K.L., Brown, E.H., Shum-Siu, A., Burke, D.A., Magnuson, T.S., Voor, M.J., et al. (2011). Hindlimb immobilization in a wheelchair alters functional recovery following contusive spinal cord injury in the adult rat. *Neurorehabil Neural Repair* 25(8), 729-739. doi: 10.1177/1545968311407519.
- Cauraugh, J., Light, K., Kim, S., Thigpen, M., and Behrman, A. (2000). Chronic Motor Dysfunction After Stroke. *Stroke* 31(6), 1360-1364. doi: doi:10.1161/01.STR.31.6.1360.
- Censor, N., Dimyan, M.A., and Cohen, L.G. (2010). Modification of Existing Human Motor Memories Is Enabled by Primary Cortical Processing during Memory Reactivation. *Current Biology* 20(17), 1545-1549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.07.047>.
- Chaplan, S.R., Bach, F.W., Pogrel, J.W., Chung, J.M., and Yaksh, T.L. (1994). Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of Neuroscience Methods* 53(1), 55-63. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(94\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(94)90144-9).
- Chen, X., Holland, P., and Galea, J.M. (2018). The effects of reward and punishment on motor skill learning. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 20, 83-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.11.011>.
- Citri, A., and Malenka, R.C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33(1), 18.
- Cohen, H.S. (1999). *Neuroscience for rehabilitation*. Philadelphia: Lippincott.
- Costa, R.M., Cohen, D., and Nicoletis, M.A. (2004). Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice. *Curr Biol* 14(13), 1124-1134. doi: 10.1016/j.cub.2004.06.053.
- Crown, E.D., Ferguson, A.R., Joynes, R.L., and Grau, J.W. (2002a). Instrumental learning within the spinal cord: II. Evidence for central mediation. *Physiology & Behavior* 77(2), 259-267. doi: [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00859-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00859-4).
- Crown, E.D., Ferguson, A.R., Joynes, R.L., and Grau, J.W. (2002b). Instrumental learning within the spinal cord: IV. Induction and retention of the behavioral deficit observed after noncontingent shock. *Behavioral neuroscience* 116(6), 1032.
- Crown, E.D., and Grau, J.W. (2005). Evidence that descending serotonergic systems protect spinal cord plasticity against the disruptive effect of uncontrollable stimulation. *Experimental Neurology* 196(1), 164-176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.07.016>.
- Dayan, E., and Cohen, L.G. (2011a). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72(3), 443-454. doi: 10.1016/j.neuron.2011.10.008.

- Dayan, E., and Cohen, L.G. (2011b). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72(3), 443-454.
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., et al. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(41), 17839-17844. doi: 10.1073/pnas.1013176107.
- Del Santo, F., Gelli, F., Spidalieri, R., and Rossi, A. (2007). Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Res* 1128(1), 91-98. doi: 10.1016/j.brainres.2006.09.039.
- Detloff, M.R., Quiros-Molina, D., Javia, A.S., Daggubati, L., Nehlsen, A.D., Naqvi, A., et al. (2016). Delayed Exercise Is Ineffective at Reversing Aberrant Nociceptive Afferent Plasticity or Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury in Rats. *Neurorehabil Neural Repair* 30(7), 685-700. doi: 10.1177/1545968315619698.
- Detloff, M.R., Smith, E.J., Molina, D.Q., Ganzer, P.D., and Houlié, J.D. (2014). Acute exercise prevents the development of neuropathic pain and the sprouting of non-peptidergic (GDNF-and artemin-responsive) c-fibers after spinal cord injury. *Experimental neurology* 255, 38-48.
- Dietz, V., Grillner, S., Trepp, A., Hubli, M., and Bolliger, M. (2009). Changes in spinal reflex and locomotor activity after a complete spinal cord injury: a common mechanism? *Brain* 132(Pt 8), 2196-2205. doi: 10.1093/brain/awp124.
- Dixon, W.J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 20, 441-462. doi: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301.
- Doyon, J., and Benali, H. (2005a). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current opinion in neurobiology* 15(2), 161-167.
- Doyon, J., and Benali, H. (2005b). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 15(2), 161-167. doi: 10.1016/j.conb.2005.03.004.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., and May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427(6972), 311-312. doi: 10.1038/427311a.
- Dugan, E.A., and Sagen, J. (2015). An Intensive Locomotor Training Paradigm Improves Neuropathic Pain following Spinal Cord Compression Injury in Rats. *J Neurotrauma* 32(9), 622-632. doi: 10.1089/neu.2014.3692.
- Edgerton, V.R., de Leon, R.D., Tillakaratne, N., Recktenwald, M.R., Hodgson, J.A., and Roy, R.R. (1997). Use-dependent plasticity in spinal stepping and standing. *Adv Neurol* 72, 233-247.
- Eto, K., Kim, S.K., Takeda, I., and Nabekura, J. (2018). The roles of cortical astrocytes in chronic pain and other brain pathologies. *Neurosci Res* 126, 3-8. doi: 10.1016/j.neures.2017.08.009.
- Farina, D., Arendt-Nielsen, L., and Graven-Nielsen, T. (2005). Experimental muscle pain decreases voluntary EMG activity but does not affect the muscle potential evoked by transcutaneous electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 116(7), 1558-1565. doi: 10.1016/j.clinph.2005.03.009.
- Farina, S., Valeriani, M., Rosso, T., Aglioti, S., Tamburin, S., Fiaschi, A., et al. (2001). Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* 314(1), 97-101. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02297-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02297-2).
- Ferguson, A.R., Crown, E.D., and Grau, J.W. (2006). Nociceptive plasticity inhibits adaptive learning in the spinal cord. *Neuroscience* 141(1), 421-431. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.03.029.
- Ferguson, A.R., Huie, J.R., Crown, E.D., Baumbauer, K.M., Hook, M.A., Garraway, S.M., et al. (2012a). Maladaptive spinal plasticity opposes spinal learning and recovery in spinal cord injury. *Front Physiol* 3, 399. doi: 10.3389/fphys.2012.00399.
- Ferguson, A.R., Huie, J.R., Crown, E.D., and Grau, J.W. (2012b). Central nociceptive sensitization vs. spinal cord training: opposing forms of plasticity that dictate function after complete spinal cord injury. *Frontiers in Physiology* 3, 396. doi: 10.3389/fphys.2012.00396.
- Fernández-Ruiz, J., and Díaz, R. (1999). Prism adaptation and aftereffect: specifying the properties of a procedural memory system. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 6(1), 47-53.
- Finnerup, N.B., Norrbrink, C., Trok, K., Piehl, F., Johannesen, I.L., Sorensen, J.C., et al. (2014a). Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain* 15(1), 40-48. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.008.

- Finnerup, N.B., Norrbrink, C., Trok, K., Piehl, F., Johannesen, I.L., Sørensen, J.C., et al. (2014b). Phenotypes and Predictors of Pain Following Traumatic Spinal Cord Injury: A Prospective Study. *The Journal of Pain* 15(1), 40-48. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.008.
- Fischer, S., Nitschke, M.F., Melchert, U.H., Erdmann, C., and Born, J. (2005). Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *Journal of Neuroscience* 25(49), 11248-11255.
- Fitts, P.M. (1954). The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *J Exp Psychol* 47(6), 381-391.
- Floyer-Lea, A., and Matthews, P.M. (2005a). Distinguishable Brain Activation Networks for Short- and Long-Term Motor Skill Learning. *Journal of Neurophysiology* 94(1), 512-518. doi: 10.1152/jn.00717.2004.
- Floyer-Lea, A., and Matthews, P.M. (2005b). Distinguishable brain activation networks for short-and long-term motor skill learning. *Journal of neurophysiology* 94(1), 512-518.
- Forsberg, H., Grillner, S., and Halbertsma, J. (1980). The locomotion of the low spinal cat. I. Coordination within a hindlimb. *Acta Physiol Scand* 108(3), 269-281. doi: 10.1111/j.1748-1716.1980.tb06533.x.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H.M., Ji, Y., Cohen, L.G., et al. (2010). Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning. *Neuron* 66(2), 198-204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>.
- Furukawa, H., Singh, S.K., Mancusso, R., and Gouaux, E. (2005). Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 438, 185. doi: 10.1038/nature04089  
<https://www.nature.com/articles/nature04089#supplementary-information>.
- Gandolfo, F., Mussa-Ivaldi, F.A., and Bizzi, E. (1996). Motor learning by field approximation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93(9), 3843. doi: 10.1073/pnas.93.9.3843.
- Gorp, S., Kessels, A.G., Joosten, E.A., Kleef, M., and Patijn, J. (2015). Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: A systematic review. *European Journal of Pain* 19(1), 5-14. doi: doi:10.1002/ejp.522.
- Grau, J.W., Huie, J.R., Lee, K.H., Hoy, K.C., Huang, Y.J., Turtle, J.D., et al. (2014). Metaplasticity and behavior: how training and inflammation affect plastic potential within the spinal cord and recovery after injury. *Front Neural Circuits* 8, 100. doi: 10.3389/fncir.2014.00100.
- Grau, J.W., Washburn, S.N., Hook, M.A., Ferguson, A.R., Crown, E.D., Garcia, G., et al. (2004). Uncontrollable stimulation undermines recovery after spinal cord injury. *Journal of neurotrauma* 21(12), 1795-1817.
- Graven-Nielsen, T., Lund, H., Arendt-Nielsen, L., Danneskiold-Samsøe, B., and Bliddal, H. (2002). Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: A centrally mediated mechanism. *Muscle & Nerve* 26(5), 708-712. doi: 10.1002/mus.10225.
- Gregory, N.S., Harris, A.L., Robinson, C.R., Dougherty, P.M., Fuchs, P.N., and Sluka, K.A. (2013). An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures. *J Pain* 14(11), 1255-1269. doi: 10.1016/j.jpain.2013.06.008.
- H., S.S., Marit, O., B., F.N., and S., J.T. (2005). Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 96(6), 399-409. doi: doi:10.1111/j.1742-7843.2005.pto\_96696601.x.
- Hainline, B., Turner, J.A., Caneiro, J.P., Stewart, M., and Lorimer Moseley, G. (2017). Pain in elite athletes- neurophysiological, biomechanical and psychosocial considerations: a narrative review. *Br J Sports Med* 51(17), 1259-1264. doi: 10.1136/bjsports-2017-097890.
- Harald, B., Beverly, C., Vittorio, V., Rob, C., and Derek, G. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 10(4), 287-287. doi: doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- Hardingham, G.E., and Bading, H. (2010). Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 11(10), 682-696. doi: 10.1038/nrn2911.

- Hasan, M.T., Hernández-González, S., Dogbevia, G., Treviño, M., Bertocchi, I., Gruart, A., et al. (2013). Role of motor cortex NMDA receptors in learning-dependent synaptic plasticity of behaving mice. *Nature Communications* 4, 2258. doi: 10.1038/ncomms3258  
<https://www.nature.com/articles/ncomms3258#supplementary-information>.
- Hicks, A.L., Martin, K.A., Ditor, D.S., Latimer, A.E., Craven, C., Bugaresti, J., et al. (2003). Long-term exercise training in persons with spinal cord injury: effects on strength, arm ergometry performance and psychological well-being. *Spinal Cord* 41(1), 34-43. doi: 10.1038/sj.sc.3101389.
- Hodges, P.W., and Tucker, K. (2011a). Moving differently in pain: A new theory to explain the adaptation to pain. *PAIN* 152(3), S90-S98. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.020.
- Hodges, P.W., and Tucker, K. (2011b). Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain* 152(3 Suppl), S90-98. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.020.
- Hook, M.A., Huie, J.R., and Grau, J.W. (2008). Peripheral inflammation undermines the plasticity of the isolated spinal cord. *Behavioral neuroscience* 122(1), 233-249. doi: 10.1037/0735-7044.122.1.233.
- Hook, M.A., Liu, G.T., Washburn, S.N., Ferguson, A.R., Bopp, A.C., Huie, J.R., et al. (2007). The impact of morphine after a spinal cord injury. *Behavioural brain research* 179(2), 281-293.
- Hook, M.A., Moreno, G., Woller, S., Puga, D., Hoy Jr, K., Balden, R., et al. (2009). Intrathecal morphine attenuates recovery of function after a spinal cord injury. *Journal of neurotrauma* 26(5), 741-752.
- Hulme, S.R., Jones, O.D., and Abraham, W.C. (2013). Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci* 36(6), 353-362. doi: 10.1016/j.tins.2013.03.007.
- Ingham, D., Tucker, K.J., Tsao, H., and Hodges, P.W. (2011). The effect of pain on training-induced plasticity of the corticomotor system. *European Journal of Pain* 15(10), 1028-1034. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.04.006.
- Jarus, T., and Goyerover, Y. (1999). Effects of contextual interference and age on acquisition, retention, and transfer of motor skill. *Percept Mot Skills* 88(2), 437-447. doi: 10.2466/pms.1999.88.2.437.
- Johansson, B.B. (2000). Brain plasticity and stroke rehabilitation: the Willis lecture. *Stroke* 31(1), 223-230.
- Johansson, H., and Sojka, P. (1991). Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes: a hypothesis. *Med Hypotheses* 35(3), 196-203.
- Joyes, R.L., Ferguson, A.R., Crown, E.D., Patton, B.C., and Grau, J.W. (2003). Instrumental learning within the spinal cord: V. Evidence the behavioral deficit observed after noncontingent nociceptive stimulation reflects an intraspinal modification. *Behavioural Brain Research* 141(2), 159-170. doi: [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00372-8](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00372-8).
- Kaas, J.H. (2012). "Chapter 30 - Somatosensory System," in *The Human Nervous System (Third Edition)*, eds. J.K. Mai & G. Paxinos. (San Diego: Academic Press), 1074-1109.
- Karni, A., Meyer, G., Jezard, P., Adams, M.M., Turner, R., and Ungerleider, L.G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377(6545), 155-158. doi: 10.1038/377155a0.
- Katz, J., Vaccarino, A.L., Coderre, T.J., and Melzack, R. (1991). Injury Prior to Neurectomy Alters the Pattern of Autotomy in Rats Behavioral Evidence of Central Neural Plasticity.
- Kawato, M., and Wolpert, D. (Year). "Internal models for motor control", in: *Novartis Foundation Symposium: Wiley Online Library*), 291-303.
- Kelly, A.M.C., and Garavan, H. (2004). Human Functional Neuroimaging of Brain Changes Associated with Practice. *Cerebral Cortex* 15(8), 1089-1102. doi: 10.1093/cercor/bhi005.
- Kitago, T., and Krakauer, J.W. (2013a). "Chapter 8 - Motor learning principles for neurorehabilitation," in *Handbook of Clinical Neurology*, eds. M.P. Barnes & D.C. Good. Elsevier), 93-103.
- Kitago, T., and Krakauer, J.W. (2013b). Motor learning principles for neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol* 110, 93-103. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00008-3.
- Kleim, J.A., Bruneau, R., Calder, K., Pocock, D., VandenBerg, P.M., MacDonald, E., et al. (2003). Functional Organization of Adult Motor Cortex Is Dependent upon Continued Protein Synthesis. *Neuron* 40(1), 167-176. doi: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00592-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00592-0).

- Kleim, J.A., Hogg, T.M., VandenBerg, P.M., Cooper, N.R., Bruneau, R., and Remple, M. (2004). Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *Journal of Neuroscience* 24(3), 628-633.
- Krakauer, J.W. (2009). Motor learning and consolidation: the case of visuomotor rotation. *Advances in experimental medicine and biology* 629, 405-421. doi: 10.1007/978-0-387-77064-2\_21.
- Krakauer, J.W., Ghez, C., and Ghilardi, M.F. (2005). Adaptation to Visuomotor Transformations: Consolidation, Interference, and Forgetting. *The Journal of Neuroscience* 25(2), 473. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4218-04.2005.
- Krakauer, J.W., and Mazzoni, P. (2011). Human sensorimotor learning: adaptation, skill, and beyond. *Curr Opin Neurobiol* 21(4), 636-644. doi: 10.1016/j.conb.2011.06.012.
- Lamothe, M., Roy, J.-S., Bouffard, J., Gagné, M., Bouyer, L.J., and Mercier, C. (2014). Effect of tonic pain on motor acquisition and retention while learning to reach in a force field. *PLoS One* 9(6), e99159.
- Latremoliere, A., and Woolf, C.J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain* 10(9), 895-926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>.
- Lederman, E. (2014). "Chapter 9 - Pain Management and ROM Desensitization," in *Therapeutic Stretching*, ed. E. Lederman. Churchill Livingstone), 127-151.
- Lopes, P.S.S., Campos, A.C.P., Fonoff, E.T., Britto, L.R.G., and Pagano, R.L. (2019). Motor cortex and pain control: exploring the descending relay analgesic pathways and spinal nociceptive neurons in healthy conscious rats. *Behav Brain Funct* 15(1), 5. doi: 10.1186/s12993-019-0156-0.
- Lundy-Ekman, L. (2018). *Neuroscience : fundamentals for rehabilitation*. St. Louis, Mo.: Elsevier.
- Magerl, W., Hansen, N., Treede, R.-D., and Klein, T. (2018). The human pain system exhibits higher-order plasticity (metaplasticity). *Neurobiology of Learning and Memory* 154, 112-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.04.003>.
- Maier, S.F., and Seligman, M.E. (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology: General* 105(1), 3-46. doi: 10.1037/0096-3445.105.1.3.
- Maier, S.F., and Seligman, M.E. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychol Rev* 123(4), 349-367. doi: 10.1037/rev0000033.
- Maier, S.F., and Watkins, L.R. (2010). Role of the medial prefrontal cortex in coping and resilience. *Brain Research* 1355, 52-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.039>.
- Mannion, R.J., and Woolf, C.J. (2000). Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain* 16(3 Suppl), S144-156.
- Martin, P.G., Weerakkody, N., Gandevia, S.C., and Taylor, J.L. (2008). Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *The Journal of Physiology* 586(5), 1277-1289. doi: 10.1113/jphysiol.2007.140426.
- Mazzoni, P., and Krakauer, J.W. (2006). An implicit plan overrides an explicit strategy during visuomotor adaptation. *J Neurosci* 26(14), 3642-3645. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5317-05.2006.
- McMahon, S.B. (2013). *Wall and Melzack's textbook of pain*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
- Mercier, C., and Léonard, G. (2011). Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada* 63(3), 305-314. doi: 10.3138/ptc.2010-08p.
- Mercier, C., Roosink, M., Bouffard, J., and Bouyer, L.J. (2017). Promoting Gait Recovery and Limiting Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: Two Sides of the Same Coin? *Neurorehabilitation and neural repair* 31(4), 315-322.
- Metz, G.A., and Wishaw, I.Q. (2009). The ladder rung walking task: a scoring system and its practical application. *Journal of visualized experiments : JoVE* (28), 1204. doi: 10.3791/1204.
- Morris, R.G., Anderson, E., Lynch, G.S., and Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319(6056), 774-776. doi: 10.1038/319774a0.
- Moseley, G.L., and Flor, H. (2012). Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil Neural Repair* 26(6), 646-652. doi: 10.1177/1545968311433209.

- Müller-Dahlhaus, F., and Ziemann, U. (2014). Metaplasticity in Human Cortex. *The Neuroscientist* 21(2), 185-202. doi: 10.1177/1073858414526645.
- Multon, S., Franzen, R., Poirrier, A.-L., Scholtes, F., and Schoenen, J. (2003). The Effect of Treadmill Training on Motor Recovery after a Partial Spinal Cord Compression-Injury in the Adult Rat. *Journal of Neurotrauma* 20(8), 699-706. doi: 10.1089/089771503767869935.
- Nader, K., Schafe, G.E., and Le Doux, J.E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 406(6797), 722.
- Nix, W.A., and SpringerLink (2017). "Muscles, nerves, and pain a guide to diagnosis, pain concepts and therapy". (Berlin: Springer).
- Padmashri, R., Suresh, A., Boska, M.D., and Dunaevsky, A. (2015). Motor-skill learning is dependent on astrocytic activity. *Neural plasticity* 2015.
- Parker, R.S., Lewis, G.N., Rice, D.A., and McNair, P.J. (2016). Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul* 9(4), 488-500. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.020.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., and Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 263(5151), 1287-1289.
- Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., and Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of neurophysiology* 74(3), 1037-1045.
- Pugh, C.R., Nguyen, K.T., Gonyea, J.L., Fleshner, M., Watkins, L.R., Maier, S.F., et al. (1999). Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behavioural brain research* 106(1-2), 109-118.
- Purves, D. (2005). *Neurosciences*. Bruxelles: De Boeck Université.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A., McNamara, J., et al. (2014). *Neuroscience, 2008. De Boeck, Sinauer, Sunderland, Mass.*
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., and Hall, W.C. (2015). *Neurosciences*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur.
- Raineteau, O., and Schwab, M.E. (2001). Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience* 2, 263. doi: 10.1038/35067570.
- Reis, J., Schambra, H.M., Cohen, L.G., Buch, E.R., Fritsch, B., Zarahn, E., et al. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(5), 1590-1595.
- Rioult-Pedotti, M.S., Friedman, D., and Donoghue, J.P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 290(5491), 533-536.
- Rocamora, N., Welker, E., Pascual, M., and Soriano, E. (1996). Upregulation of BDNF mRNA expression in the barrel cortex of adult mice after sensory stimulation. *Journal of Neuroscience* 16(14), 4411-4419.
- Romano, J.C., Howard Jr, J.H., and Howard, D.V. (2010). One-year retention of general and sequence-specific skills in a probabilistic, serial reaction time task. *Memory* 18(4), 427-441.
- Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B., Bernstein, P., and Magnus-Miller, L. (1998). Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 280(21), 1837-1842.
- Ruppersberg, J.P., Kitzing, E.v., and Schoepfer, R. (1994). The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Seminars in Neuroscience* 6(2), 87-96. doi: <https://doi.org/10.1006/smns.1994.1012>.
- Ruthirago, D., Julayanont, P., and Kim, J. (2017). "Chapter 7.2 - Translational Correlation: Migraine," in *Conn's Translational Neuroscience*, ed. P.M. Conn. (San Diego: Academic Press), 159-165.
- Sathyanesan, A., and Gallo, V. (2018). Cerebellar contribution to locomotor behavior: a neurodevelopmental perspective. *Neurobiology of learning and memory*.
- Sathyanesan, A., Kundu, S., Abbah, J., and Gallo, V. (2018). Neonatal brain injury causes cerebellar learning deficits and Purkinje cell dysfunction. *Nature Communications* 9(1), 3235. doi: 10.1038/s41467-018-05656-w.

- Schabrun, S.M., and Hodges, P.W. (2012). Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J Pain* 13(2), 187-194. doi: 10.1016/j.jpain.2011.10.013.
- Schmidt, R.A., Lee, T.D., Winstein, C., Wulf, G., and Zelaznik, H.N. (2018). *Motor control and learning: A behavioral emphasis*. Human kinetics.
- Seltzer, Z.e., Beilin, B., Ginzburg, R., Paran, Y., and Shimko, T. (1991). The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. *Pain* 46(3), 327-336.
- Shadmehr, R., Smith, M.A., and Krakauer, J.W. (2010). Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual review of neuroscience* 33, 89-108.
- Smith, A.C., and Knikou, M. (2016). A Review on Locomotor Training after Spinal Cord Injury: Reorganization of Spinal Neuronal Circuits and Recovery of Motor Function. *Neural Plast* 2016, 1216258. doi: 10.1155/2016/1216258.
- Smith, R.R., Brown, E.H., Shum-Siu, A., Whelan, A., Burke, D.A., Benton, R.L., et al. (2009). Swim Training Initiated Acutely after Spinal Cord Injury Is Ineffective and Induces Extravasation In and Around the Epicenter. *Journal of Neurotrauma* 26(7), 1017-1027. doi: 10.1089/neu.2008.0829.
- Svensson, P., Houe, L., and Arendt-Nielsen, L. (1997). Bilateral experimental muscle pain changes electromyographic activity of human jaw-closing muscles during mastication. *Exp Brain Res* 116(1), 182-185.
- Torres-Espin, A., Beaudry, E., Fenrich, K., and Fouad, K. (2018). Rehabilitative Training in Animal Models of Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 35(16), 1970-1985. doi: 10.1089/neu.2018.5906.
- Ungerleider, L.G., Doyon, J., and Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiology of learning and memory* 78(3), 553-564.
- van den Brand, R., Heutschi, J., Barraud, Q., DiGiovanna, J., Bartholdi, K., Huerlimann, M., et al. (2012). Restoring Voluntary Control of Locomotion after Paralyzing Spinal Cord Injury. *Science* 336(6085), 1182-1185. doi: 10.1126/science.1217416.
- van Gorp, S., Kessels, A.G., Joosten, E.A., van Kleef, M., and Patijn, J. (2015). Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: a systematic review. *Eur J Pain* 19(1), 5-14. doi: 10.1002/ejp.522.
- Vander Linden, D.W., Cauraugh, J.H., and Greene, T.A. (1993). The effect of frequency of kinetic feedback on learning an isometric force production task in nondisabled subjects. *Physical therapy* 73(2), 79-87.
- Voelcker-Rehage, C., and Willimczik, K. (2006). Motor plasticity in a juggling task in older adults—a developmental study. *Age and ageing* 35(4), 422-427.
- Wagner, F.B., Mignardot, J.-B., Le Goff-Mignardot, C.G., Demesmaeker, R., Komi, S., Capogrosso, M., et al. (2018). Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* 563(7729), 65.
- Walker, M.P., Brakefield, T., Hobson, J.A., and Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425(6958), 616.
- Wang, J., and Sainburg, R.L. (2006). Interlimb transfer of visuomotor rotations depends on handedness. *Experimental Brain Research* 175(2), 223-230.
- Wang, Q.P., and Nakai, Y. (1994). The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull* 34(6), 575-585.
- Ward, P.J., Herrity, A.N., Smith, R.R., Willhite, A., Harrison, B.J., Petruska, J.C., et al. (2014). Novel multi-system functional gains via task specific training in spinal cord injured male rats. *Journal of neurotrauma* 31(9), 819-833.
- Wieseler-Frank, J., Maier, S.F., and Watkins, L.R. (2004). Glial activation and pathological pain. *Neurochemistry international* 45(2-3), 389-395.
- Willingham, D. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological review* 105(3), 558.
- Willis, W.D. (2001). "Mechanisms of central sensitization of nociceptive dorsal horn neurons," in *Spinal Cord Plasticity*. Springer), 127-161.

- Wolpaw, J.R., and Carp, J.S. (1990). Memory traces in spinal cord. *Trends in Neurosciences* 13(4), 137-142. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90005-U](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90005-U).
- Wolpert, D.M., Diedrichsen, J., and Flanagan, J.R. (2011). Principles of sensorimotor learning. *Nature Reviews Neuroscience* 12(12), 739.
- Wu, H.G., and Smith, M.A. (2013). The Generalization of Visuomotor Learning to Untrained Movements and Movement Sequences Based on Movement Vector and Goal Location Remapping. *The Journal of Neuroscience* 33(26), 10772. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3761-12.2013.
- Xu, Q., and Yaksh, T.L. (2011). A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Current opinion in anaesthesiology* 24(4), 400-407. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834871df.
- Yin, H.H., Mulcare, S.P., Hilário, M.R.F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M.I., et al. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature neuroscience* 12(3), 333-341. doi: 10.1038/nn.2261.
- Zeiler, S.R., and Krakauer, J.W. (2013). The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol* 26(6), 609-616. doi: 10.1097/wco.0000000000000025.
- Ziemann, U., Ilic, T.V., Pauli, C., Meintzschel, F., and Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 24(7), 1666-1672. doi: 10.1523/jneurosci.5016-03.2004.
- Zorumski, C.F., and Izumi, Y. (2012). NMDA receptors and metaplasticity: mechanisms and possible roles in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(3), 989-1000.