



Influence d'une lombalgie expérimentale sur le contrôle central des muscles du dos

Mémoire

Antoine Théo Rohel

Maîtrise en sciences cliniques et biomédicales - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

Influence d'une lombalgie expérimentale sur le contrôle central des muscles du dos

Mémoire

Antoine Rohel

Sous la direction de :

Hugo Massé-Alarie, directeur
Guillaume Léonard, codirecteur

Résumé

Introduction : La lombalgie modifie le contrôle moteur de la colonne vertébrale. Ces modifications pourraient être expliquées par une plasticité centrale induite par la douleur. Bien qu'il soit connu que la douleur impacte le fonctionnement du cortex moteur primaire, son influence sur les autres systèmes moteurs impliqués dans le contrôle du dos reste peu documentée. L'objectif de ce mémoire était de déterminer l'impact d'un paradigme de douleur lombaire expérimentale sur les différents réseaux neuronaux contrôlant les muscles du dos.

Méthode : Trente participants sans atteinte ont été recrutés et répartis en deux groupes : Douleur (capsaïcine+chaleur; n=15) et Contrôle (chaleur seule; n=15). Différents réseaux neuronaux ont été testés en évaluant les réponses des muscles *lumbar erector spinae* (LES) avant, pendant et après la douleur. La stimulation magnétique transcrânienne a évalué l'excitabilité corticospinale (potentiel évoqué moteur – MEP) et intracorticale par des stimulations simples et paires, respectivement. La stimulation vestibulaire électrique (EVS) a évalué l'excitabilité vestibulospinale (VMEP) et le réflexe d'étirement a évalué l'excitabilité spinale (R1) et supraspinale (R2). Les rapports MEP/R1 et VMEP/R1 ont été calculés pour mesurer l'excitabilité corticale et du tronc cérébral.

Résultats : Après la disparition de la douleur, l'amplitude de R1 était diminuée pour le groupe Douleur ($p=0.008$), augmentée pour le groupe Contrôle (interaction Groupe x Temps ; $p<0.001$) et une différence significative entre les groupes était présente ($p<0,0001$). Cette diminution d'amplitude de R1 après la douleur était accompagnée d'une augmentation du rapport MEP/R1 ($p=0.021$). Aucun changement n'était présent pendant la douleur ($p>0.05$).

Conclusion : La diminution d'amplitude de R1 associée à l'augmentation du rapport MEP/R1 après que la douleur ait disparu suggère une modulation opposée des réseaux spinaux et corticaux et reflète la présence d'effets consécutifs à la douleur sur les circuits neuronaux moteurs. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, notamment chez les populations cliniques.

Abstract

Introduction: Low back pain modifies spine motor control. These changes could be explained by pain-induced central plasticity. Although it is known that pain impacts the function of the primary motor cortex, its influence on the other motor systems involved in motor control of the spine remains barely studied. The objective of this master's thesis was to determine the impact of an experimental low back pain paradigm on the different neural networks involved in the control of the back muscles.

Method: Thirty healthy subjects were recruited and divided into two groups pain (capsaicin + heat - n=15) and Control (heat alone - n=15). Different neural networks were tested by evaluating the responses of the *lumbar erector spinae* (LES) muscles before, during and after pain. Transcranial magnetic stimulation assessed corticospinal (motor evoked potential-MEP) and intracortical excitability using single and paired stimulations, respectively. Electrical vestibular stimulation (EVS) assessed vestibulospinal excitability (VMEP) and stretch reflex assessed spinal (R1) and supraspinal (R2) excitability. MEP/R1 and VMEP/R1 ratios were calculated to measure cortical and brainstem excitability.

Results: After the disappearance of pain, the amplitude of R1 was decreased for the Pain group ($p=0.008$) and increased for the Control group (Group x Time interaction; $p<0.001$) and a significant difference between the groups was present ($p<0.0001$). This decrease in R1 amplitude after pain was accompanied by an increase in the MEP/R1 ratio ($p=0.021$). No change was present during pain ($p>0.05$).

Conclusion: The decrease in R1 amplitude associated with the increase in the MEP/R1 ratio after pain disappeared suggests an opposite modulation of spinal and cortical networks and reflects the presence of pain-after effect on motor neural circuits. Further studies, including clinical studies, are needed to confirm these findings, especially in clinical populations.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract.....	iii
Table des matières	iv
Liste des figures.....	vi
Liste des tableaux.....	vii
Liste des abréviations	viii
Remerciements.....	ix
Avant-propos	x
Introduction	1
Chapitre 1 : État des connaissances	5
1.1 La lombalgie non-spécifique.....	5
1.1.1 Définition de la lombalgie non spécifique.	5
1.1.2 Pourquoi la lombalgie est une problématique majeure, quelques chiffres.....	5
1.1.3 Causes et traitement de la lombalgie non-spécifique	7
1.2 Le contrôle moteur	9
1.2.1 Définition de contrôle moteur et structures nerveuses impliquées :	9
1.2.2 Impact de la lombalgie clinique et expérimentale sur le contrôle moteur du tronc	11
1.3 Contrôle des muscles du dos : substrats anatomiques et techniques de mesure neurophysiologiques chez l'humain	14
1.3.1 La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	15
1.3.2 La stimulation électrique vestibulaire (EVS)	19
1.3.3 Reflexe d'étirement : une approximation du niveau d'excitabilité spinale.....	24
1.4 Douleur expérimentale	26
1.4.1 Nociception et douleur	26
1.4.2 Les différents paramètres d'évaluation	27
1.4.3 Les facteurs influençant l'évaluation de la douleur	28
1.4.4 Les différents types de douleur expérimentale	30
1.4.5 La lombalgie expérimentale	31
1.5 Lombalgie et mesures neurophysiologiques	33
1.5.1 TMS et lombalgie	33
1.5.2 Réflexe d'étirement et lombalgie.....	37
1.6 Objectifs et hypothèses :	37
1.6.1 Objectifs	37

1.6.2 Hypothèses	38
Chapitre 2: The influence of experimental low back pain on neural circuits involved in the control of lumbar erector spinae muscles	39
2.1 Résumé	40
2.2 Abstract	40
2.3 Introduction:.....	41
2.4 Methods.....	42
2.5 Results	49
2.6 Discussion	56
2.7 Conclusion.....	60
Chapitre 3 : Discussion.....	61
3.1 Modulations des réponses motrices pendant la douleur	61
3.2 Diminution de l'excitabilité motoneuronale et augmentation de l'excitabilité corticale après la disparition de la douleur.....	66
3.3 L'effet de la chaleur sur les réponses motrices	68
3.4 Implications cliniques	70
3.5 Limites	71
3.6 Forces de l'étude	72
Conclusion	73
Bibliographie	74
Annexe A : The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans: a systematic review and meta-analysis.	89

Liste des figures

Figure 2 - 1: Experimental designs for the Pain (A) and Control (B) groups.	44
Figure 2 - 2 : (A) Area of the capsaicin application and (B) the pain intensity induced by the experimental low back pain model.....	51
Figure 2 - 3: Averaged EMG traces for one participant at the first period of measurement evoked by (A) TMS, (B) muscle taps and (C) EVS.....	52
Figure 2 - 4 : Individual and group (median and 95%CI) data for (A) AMT; (B) SICl, (C) SICF and (D) MEP amplitude at 120, 140 and 160% AMT before, during and after pain/heat.	53
Figure 2 - 5: Individual and group (median and 95%CI) data for (A and B) R1 and (C) R2 amplitude before, during and after pain/heat.....	54
Figure 2 - 6 : Individual and group (median and 95%CI) for(A) short-latency and (B) medium-latency VMEP amplitude (EVS outcomes) before, during and after pain/heat.....	55
Figure 2 - 7 : MEP/R1 and VMEP/R1 ratios measured at post-pain R1 are presented for both groups (median and 95%CI).....	56

Liste des tableaux

Tableau 1 - 1 : Tableau récapitulatif des variables TMS modifiées par la lombalgie.....	36
Table 2 - 1 : Between-comparison for demographic and anthropometric characteristics (median [CI95%])....	49

Liste des abréviations

AMT	Active motor threshold
CLBP	Chronic low back pain
EMG	Electromyography-Electromyographie
ES	<i>Erector spinae</i>
EVS	Electrical vestibular stimulation- Stimulation électrique vestibulaire
FPS-R	Face pain scale-revised
ICF	Intracortical facilitation
LBP	Low back pain
LES	<i>Lumbar erector spinae</i>
M1	Cortex moteur primaire
MEP	Motor evoked potential - Potentiels évoqués moteurs
ML	Medium latency response - réponse de moyenne latence (EVS)
MVC	Maximum voluntary contraction
NPRS	Numeric pain rating scale
NRS	Numeric rating scale
OE	<i>Obliquus externus</i>
PSIS	Posterior superior iliac spine
R1	Réponse de courte latence du réflexe d'étirement
R2	Réponse de longue latence du réflexe d'étirement
SICF	Short interval intracortical facilitation
SICI	Short interval intracortical inhibition
SL	Short latency response - réponse de courte latence (EVS)
SR	Stretch reflex - Réflexe d'étirement
TMS	Transcranial magnetic stimulation-Stimulation magnétique transcrânienne
TrA	<i>Transversus abdominis</i>
VAS	Visual analogue scale
VMEP	Vestibular motor evoked potential
VRS	Verbal rating scale
95%CI	95% Confidence interval

Remerciements

Cette aventure étudiante mais aussi humaine qu'était de venir au Canada pour me lancer dans un domaine peu connu n'aurait pu être faite sereinement et son bon déroulement moins certain sans la contribution de personnes et organismes m'ayant entouré pendant ces deux dernières années. Ces personnes que je m'appête à remercier m'ont accompagné au travers de ce projet de vie palpitant et stimulant, dont la difficulté fut accrue par la pandémie COVID-19. Elles furent d'un soutien indéfectible au quotidien et méritent un passage propre dans cet ouvrage pour les remercier.

Chaque projet commence par une proposition, une invitation. Si cette dernière est teintée de confiance, elle est plus facile à accepter. C'est dans un climat de confiance et d'honnêteté que cette maîtrise s'est déroulée grâce à mon directeur de recherche, Hugo. Je n'eus pu rêver mieux comme encadrement grâce à ta gentillesse, ta disponibilité, ta pédagogie, ta motivation à toute épreuve et ta soif d'apprendre et avancer. Bien que nos chemins se séparent par des buts différents, c'est avec fierté que j'ai pu travailler avec toi et avancer ensemble, je te remercie pour toutes tes qualités et suis certain que ta carrière de chercheur sera remarquable.

Je souhaite également remercier Guillaume Léonard, mon co-directeur. Bien que la pandémie ait fortement limité les interactions et collaborations, tes conseils et commentaires ainsi que ta gentillesse m'ont grandement permis d'avancer dans la bonne direction.

Je remercie également mes compagnons d'équipe, amis et collègues de bureau, Jean, Amélie, Catherine, Claudia, et plus particulièrement Antoine et les deux Marseillais Mikaël et Philippe. Que ce soit dans le travail ou en dehors votre bonne humeur et votre gentillesse m'ont porté et servi de soutien pendant ces deux ans.

J'aimerais saluer et remercier également le CIRRS, toute son équipe administrative ainsi que l'ensemble de la communauté professorale et étudiante. Ce centre de recherche plein de ressources est un catalyseur de grands projets et je suis heureux d'y avoir eu une opportunité dans mon parcours. Merci également au Fonds de Recherche du Québec en Santé pour avoir m'avoir financé au cours de cette maîtrise.

Une tendre pensée pour ma famille en France, séparée par la distance et la COVID 19 mais dont le soutien est sans faille depuis toujours.

Et enfin, merci à Juliette pour m'avoir soutenu et supporté pendant tout ce chapitre de ma vie, de m'avoir accueilli dans son pays, sa famille et son cœur.

Avant-propos

Ce mémoire est le fruit du travail que je réalise depuis deux ans en tant qu'étudiant à la maîtrise en sciences cliniques et biomédicales. Il est présenté sous le format de mémoire par articles. L'article inséré dans le corps du mémoire est l'article principal de ma maîtrise. L'article final a été soumis au journal « Journal of Neurophysiology » au courant du mois de septembre 2021. Ma contribution et celle des coauteurs sont détaillées ci-dessous. Un second article présenté également par la suite a été inclus en annexe.

Ce mémoire est divisé en 4 sections : le premier chapitre intitulé « États des connaissances » présente la littérature et les concepts permettant d'introduire la problématique de recherche ainsi que les hypothèses y étant associées. Le deuxième chapitre est composé de mon article principal réalisé pendant la maîtrise intitulé « The influence of experimental low back pain on neural circuits involved in the control of lumbar erector spinae muscles ». Le troisième chapitre intitulé « Discussion » critique et met en perspective les résultats observés en mettant de l'avant les limites et les forces de ce projet. Enfin, une dernière section conclut ce mémoire en reprenant les idées et conclusions principales ressortant de nos résultats.

Étant le premier auteur de l'article intégré au deuxième chapitre, j'ai participé dans toutes les étapes de ce projet : les demandes de subvention, l'élaboration et l'écriture de protocole, l'approbation auprès des comités scientifique et éthique, le recrutement des participants, les collectes de données, l'analyse des résultats ainsi que l'écriture du manuscrit final. Les co-auteurs sont Mikaël Desmons, Amélie Desgagnés ainsi que les Prs Massé-Alarie, Léonard, Simoneau, Mercier et Da Silva.

Un article supplémentaire intitulé « The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans: a systematic review and meta-analysis » a été ajouté en annexe. Je suis également premier auteur de cette étude que j'ai réalisée pendant ma maîtrise et qui a été publiée dans le journal « European Journal of Pain » le 28 février 2021. L'article fut ajouté en annexe car les connaissances qu'il apporte ont servi tout au long de ce mémoire, notamment dans la discussion. En tant que premier auteur j'ai participé à la production de cette revue systématique, au recensement des études, leur inclusion, l'analyse de leur qualité, l'extraction des données, la réalisation de la méta-analyse ainsi que l'écriture du manuscrit. Les coauteurs de cet article sont Philippe Patricio et les Dr. Massé-Alarie, Mercier, Roy, Bouvier, Bouffard, Mavromatis et Billot.

Lors de ma maîtrise, j'ai également participé à deux articles en tant que coauteur :

1) « The Effect of Non-invasive Brain Stimulation to Reduce Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis » publié dans « Clinical Journal of Pain » (Patricio et al. 2021).

2) « Influence of different transcranial magnetic stimulation current directions on the corticomotor control of lumbar erector spinae muscles during a static task » publié dans “Journal of Neurophysiology” (Desmons et al. 2021).

Introduction

La douleur est souvent associée à divers troubles du contrôle moteur (Hodges and Tucker 2011). Ces derniers peuvent être discrets, en se manifestant par exemple via des contractions musculaires altérées ou différemment coordonnées par rapport à des individus sans douleur (Hodges and Moseley 2003; Hodges and Tucker 2011; Koch and Hänsel 2018). Ces troubles peuvent également être plus francs et handicapants, comme des limitations d'amplitudes articulaires ou encore l'évitement d'un mouvement (Hodges and Moseley 2003; Hodges and Tucker 2011; Koch and Hänsel 2018; Zedka et al. 1999). Les modifications du contrôle moteur sont des stratégies essentielles lors de l'apparition d'une douleur aiguë. En effet, que ce soit, par exemple, la diminution de force ou la réduction d'amplitudes articulaires, ces changements ont de prime abord un rôle protecteur dont l'objectif est d'éviter l'aggravation d'une lésion et de permettre la guérison. Bien qu'utile dans un premier temps, ces adaptations motrices peuvent persister dans le temps et favoriser la chronicisation de la douleur (Hodges and Tucker 2011).

Un des enjeux de la recherche est d'expliquer l'interaction physiologique existant entre le système nociceptif et le système moteur. Des méthodes de mesures neurophysiologiques, comme la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) – qui permet de mesurer l'excitabilité de la voie corticospinale – ou des mesures de réflexes spinaux (réflexe d'étirement, réflexe H) – pour évaluer l'excitabilité motoneuronale – ont pu mettre en évidence des réorganisations du système nerveux. Ces mesures ont permis de tester l'effet de la douleur sur des réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle volontaire des muscles distaux. Bien que les études soient parfois divergentes, les écrits scientifiques s'accordent globalement sur une diminution de l'excitabilité de la voie corticospinale, pendant et après une douleur aiguë induite à l'aide d'un paradigme de douleur expérimentale (Burns et al. 2016; Rohel et al. 2021). Les résultats sont cependant plus disparates en cas de douleur clinique (Sanderson et al. 2021). Les connaissances étant fortement concentrées dans un premier temps sur l'étude du contrôle corticospinal des muscles de la main et de l'avant-bras, il est devenu primordial de développer ces mesures sur davantage de zones variées (Rohel et al. 2021), car ces résultats issus des études sur le membre supérieur peuvent être difficilement extrapolés aux muscles du dos. En effet, tandis que le contrôle moteur de la main doit permettre de réaliser des mouvements fins et précis de préhension, celui du tronc est plus grossier mais tout de même complexe pour servir davantage à la posture et l'équilibre, en alliant contrôle et stabilité (Hodges and Moseley 2003). Ces différences de fonction se traduisent par l'implication de différentes voies motrices descendantes, et des différences au niveau de la connectivité corticospinale et des représentations corticales évaluées par la TMS (Ferber et al. 1992).

La lombalgie non spécifique représente une des principales causes d'années vécues avec invalidité (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018). Sa prévalence ne cesse d'augmenter et représente donc un enjeu majeur au niveau des systèmes de santé et économique (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018). Une meilleure compréhension des mécanismes et modifications sous-jacents à la douleur et aux troubles moteurs associés pourrait permettre d'améliorer l'efficacité, pour l'instant limitée, de l'arsenal thérapeutique offert face à cette affection (Chou et al. 2017; Clarke et al. 2011; Niederer and Mueller 2020). Quelques études utilisant la TMS ont montré que le cortex moteur primaire (M1) et la voie corticospinale impliqués dans le contrôle moteur des muscles du dos étaient organisés ou fonctionnaient différemment chez les personnes souffrant de lombalgie clinique comparativement aux personnes sans douleur (Elgueta-Cancino et al. 2018; Massé-Alarie et al. 2012, 2016a; Strutton et al. 2005; Tsao et al. 2008, 2011b). Ces différences suggèrent un impact de la douleur sur la plasticité des réseaux neuronaux moteurs en lombalgie et pourraient expliquer les modifications motrices qu'on retrouve chez ces patients. On retrouve en comparaison à des participants sans atteinte, une augmentation des seuils moteurs (Strutton et al. 2005), une diminution de l'inhibition produite des réseaux intracorticaux inhibiteurs (Massé-Alarie et al. 2012, 2016a), ou encore des représentations des cartes motrices des muscles du dos et abdominaux déplacées (Elgueta-Cancino et al. 2018; Schabrun et al. 2017; Tsao et al. 2008, 2011b) dont le volume dépendrait du niveau de douleur (Schabrun et al. 2017). Ces modifications au sein du M1 semblent corrélées aux changements fonctionnels observés (Tsao et al. 2008), ce qui souligne d'autant plus ce lien singulier entre réorganisations nerveuses et adaptations fonctionnelles. Ce type de devis observationnels qui évaluent l'excitabilité de ces voies en situation clinique ne permet cependant pas d'affirmer l'existence d'une relation causale de la douleur lombaire sur le contrôle moteur du dos. Cependant, la lombalgie peut également être reproduite en laboratoire, à l'aide de paradigmes de douleurs expérimentales, ce qui permet de réaliser des études transversales interventionnelles facilitant la mise en évidence d'un lien de causalité. C'est ce qui a été réalisé par Tsao *et al.* (2011c) qui a montré une augmentation de l'excitabilité de muscles superficiels du tronc et une diminution de l'excitabilité du muscle *Transversus abdominis* (un muscle profond) à la suite d'une douleur expérimentale lombaire induite par l'injection d'un salin hypertonique au niveau d'un ligament interépineux lombaire (Tsao et al. 2011c). Ces observations suggèrent que les adaptations motrices peuvent survenir rapidement après une douleur au dos, mais également qu'elles sont variables topographiquement.

D'autres voies motrices sont responsables du contrôle des muscles du dos. C'est le cas de certaines voies extrapyramidales, mises en évidence chez le singe (Lawrence and Kuypers 1968a, 1968b). En effet, certains travaux montrent que, même après une lésion bilatérale des deux voies pyramidales (corticospinales), les singes rhésus sont capables de maintenir une posture érigée en position assise immédiatement après l'opération (Lawrence and Kuypers 1968a, 1968b). Ceci suggère l'existence de voies nerveuses autres que la voie

corticospinale responsables de ce contrôle du tonus du tronc. Par ailleurs, en poursuivant la section au-delà des voies pyramidales pour toucher le système ventromédian (contenant les voies interstitiospinales, réticulospinales, bulbospinale et vestibulospinales (Lemon 2008)), une altération du contrôle postural (générées, entre autres, par les muscles axiaux et proximaux) a été observée et a résulté à une incapacité des singes à se redresser (Lawrence and Kuypers 1968b). Ceci témoigne ainsi de l'influence du système ventromédian dans le contrôle des muscles du tronc. L'implication de la voie vestibulospinale sur le contrôle des muscles du dos chez l'humain a été confirmée à l'aide de la stimulation électrique vestibulaire (EVS) (Ali et al. 2003; Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000). La stimulation du système vestibulaire permet d'évoquer un réflexe vestibulaire qui renseigne sur l'excitabilité de la voie vestibulospinale vers les muscles visés. En effet, dépendamment de la position de la tête et de la direction du courant électrique passant entre deux électrodes disposées derrière les processus mastoïdes, une illusion vestibulaire (sensation de déséquilibre induite) provoque en réponse un réflexe vestibulaire qui est objectivable dans les muscles antigravitaires (Day et al. 1997; Lund and Broberg 1983). Des réponses dans les muscles *erector spinae* (ES) peuvent être observées (Ali et al. 2003; Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000; Guillaud et al. 2020), mais l'impact de la douleur lombaire sur ces dernières n'a pas encore été testé. Il est tout de même fréquent d'observer des troubles d'activation et du tonus (de manière générale une suractivation) des ES chez les personnes souffrant de lombalgie (Hodges and Moseley 2003; Hodges and Tucker 2011; Koch and Hänsel 2018; Van Dieën et al. 2003). La voie vestibulospinale étant impliquée dans le contrôle du tonus des muscles du tronc (Markham 1987), il est ainsi possible que son activité soit perturbée en lombalgie. Outre les réseaux neuronaux corticaux et vestibulaires, une autre composante de ce contrôle des muscles du dos se situe au niveau spinal. Ce niveau consiste en la partie terminale des voies corticospinales et vestibulospinale en relayant par les motoneurones α l'influx de sortie de ces voies. Le niveau spinal contrôle aussi l'activité des muscles par l'entremise de boucles réflexes (Pierrot-Deseilligny and Burke 2005; Purves 2004). Il est possible de tester l'excitabilité de ces réseaux pour les ES avec le réflexe d'étirement d'où découle une réponse en deux temps : une réponse de courte latence (R1) représentant une boucle réflexe monosynaptique, et une réponse de longue latence (R2) faisant intervenir une boucle transcorticale (Dimitrijevic et al. 1980; Hjortskov et al. 2005; Skotte et al. 2005; Tani et al. 1997). Il n'a été montré pour le moment qu'une modulation de la réponse de longue latence consécutivement à une douleur expérimentale, sans effet sur la réponse de courte latence, suggérant ainsi que la lombalgie expérimentale influence uniquement la boucle transcorticale (Zedka et al. 1999).

La connaissance de l'impact de la lombalgie sur les voies motrices pourrait permettre le développement de nouvelles pistes de traitements ciblant ces modifications neuro-organisationnelles pour compléter l'arsenal thérapeutique actuel qui, rappelons-le, demeure sous optimal pour plusieurs patients. Les interventions actuelles visant la plasticité de M1 à base de stimulation cérébrale ou périphérique sont basées sur les modifications

observées à la TMS (Massé-Alarie et al. 2016b, 2017a; Schabrun et al. 2014; Tsao et al. 2010a). Nous pouvons cependant penser que les effets de ces interventions de neurostimulation pourraient être potentialisés ou remplacés par des interventions visant spécifiquement, par exemple, la voie vestibulospinale, s'il est mis en évidence que son activité est modifiée en lombalgie.

L'objectif général de ce mémoire était d'évaluer l'influence de la douleur lombaire expérimentale sur différents réseaux neuronaux centraux contrôlant les muscles du dos. Le premier chapitre de ce mémoire fait un descriptif des connaissances actuelles sur les différentes thématiques au cœur de notre objectif. Il est séparé en cinq sections. La première section définit la lombalgie non-spécifique, présente quelques chiffres soulignant son importance et son impact, ses causes et les traitements recommandés. La deuxième section aborde le contrôle moteur, la complexité du contrôle des muscles du dos et les modifications associées à la lombalgie. La troisième section est consacrée à l'introduction de différentes voies motrices et circuits neuronaux impliqués dans le contrôle des muscles du dos dont la voie corticospinale, vestibulospinale et le niveau spinal, ainsi que les différentes techniques neurophysiologiques associées, respectivement la TMS, l'EVS et le réflexe d'étirement. La quatrième section introduit les concepts de douleur et de nociception, les paradigmes de douleurs expérimentales actuellement utilisés en laboratoire, les différentes méthodes d'évaluation de la douleur et enfin les facteurs pouvant en influencer leurs résultats. Enfin, la cinquième et dernière section résume l'état des connaissances concernant l'effet de la lombalgie sur les mesures obtenues via un protocole de TMS, l'EVS et le réflexe d'étirement, pour finalement introduire nos objectifs et hypothèses.

Chapitre 1 : État des connaissances

1.1 La lombalgie non-spécifique

1.1.1 Définition de la lombalgie non spécifique.

La lombalgie peut être décrite comme un symptôme ou une pathologie et est caractérisée généralement par la localisation d'une douleur se situant entre les côtes inférieures et le pli fessier (Dionne et al. 2008; Hartvigsen et al. 2018; Maher et al. 2017). On déterminera qu'une lombalgie est spécifique si une cause patho-anatomique identifiable y est associée ou est associée à son origine comme : un anévrisme aortique, un abcès épidual, une fracture compressive de la colonne, une spondylarthropathie, une tumeur maligne, un syndrome de la queue de cheval, une radiculopathie, une sténose canalaire/spinale, une infection, de l'ostéoporose, une arthrite rhumatoïde (Maher et al. 2017). Les autres situations de douleur lombaire sont alors considérées comme non-spécifiques et on admet globalement qu'elles représentent 90% des cas (Koes et al. 2006). La lombalgie peut être également catégorisée selon la durée des symptômes; elle est considérée comme aiguë si les douleurs perdurent depuis moins de six semaines, subaiguë entre six semaines et trois mois et chronique au-delà de trois mois (Koes et al. 2006).

1.1.2 Pourquoi la lombalgie est une problématique majeure, quelques chiffres.

La lombalgie est une problématique importante pour les systèmes de santé et économique. En effet, cette pathologie qui touche les personnes de tous les âges et sexes est la première cause responsable d'années vécues avec incapacité et ce nombre d'années progresse depuis environ 30 ans (augmentation de 37.5% entre 1990 et 2017). La lombalgie détient cette première place dans 126 pays des 195 reconnus par l'Organisation mondiale de la santé, et nous pouvons considérer qu'au moment où vous lisez ce paragraphe, en un instant « t », environ 577 millions de personnes sont touchées par la lombalgie dans le monde entier (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018).

Une revue systématique de 2012 (Hoy et al. 2012) a montré que la prévalence était de 31%, en tout temps. En stratifiant les résultats, la prévalence était de 31% sur un mois, 38% sur un an (Hoy et al. 2012) et la prévalence sur la vie entière varie de 65 à 80% selon les études (Thiese et al. 2014). Cette prévalence est plus grande chez les femmes que les hommes, mais également dans les pays à revenu élevé, en comparaison à ceux à revenu

moyen et faible (Hoy et al. 2012). Outre la grande variabilité des méthodologies pouvant expliquer ces différences, certaines hypothèses ont été avancées comme les différences d'accessibilité aux soins (lombalgie davantage diagnostiquée dans les pays à haut revenu par des systèmes de santé plus efficaces et plus accessibles), des paramètres anthropométriques, des seuils de douleurs différents ou encore une pratique physique différente selon les régions du globe (Hartvigsen et al. 2018; Volinn 1997). La prévalence de la lombalgie n'est pas stable dans le temps et varie au cours de la vie avec une hausse pendant l'adolescence, un calme pendant les 20-30 ans pour finalement réaugmenter à partir de 30 ans et plafonner entre 40 et 69 ans. Les personnes de cette tranche d'âge (30-70 ans) sont les plus atteintes par la lombalgie dans les années où la productivité professionnelle est la plus importante (Hoy et al. 2012). Cette perte de productivité va indirectement impacter l'économie sociétale (Maniadakis and Gray 2000). En effet, suite à l'apparition de la lombalgie, on relève deux types de coûts, les coûts directs composés des coûts servant par exemple au diagnostic, au traitement, à la réadaptation, mais également les coûts indirects associés à la perte de productivité, le temps perdu pour remplacer l'employé absent ou encore l'assistance offerte au patient par son entourage (Maher et al. 2017; Maniadakis and Gray 2000; Walker et al. 2003). En Australie, lors de l'année 2001, la somme de tous ces coûts rassemblés concernant la lombalgie a été estimée à un peu plus de 9,17 milliards de dollars, dont 8,15 pour les coûts indirects, témoignant ainsi d'un véritable gouffre financier (Walker et al. 2003). Une étude réalisée au Royaume-Uni en 2000 a montré que les coûts associés aux douleurs au dos pouvaient atteindre jusqu'à 12,3 milliards de livres sterling. Ce montant, principalement composé des coûts indirects, place la douleur au dos à la tête des dépenses en santé, devançant ainsi les pathologies coronariennes, la maladie d'Alzheimer ou encore les accidents vasculaires cérébraux (Maniadakis and Gray 2000). Ces chiffres, bien que datant d'une vingtaine d'années, soulignent l'enjeu majeur que représente la lombalgie. Il est indéniable que ces coûts ne font qu'augmenter dans le temps suivant différents facteurs comme l'accroissement et le vieillissement de la population (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018), l'augmentation de la prévalence et le nombre d'années vécues avec incapacité, mais aussi l'échec des traitements (Deyo et al. 2009). À ce sujet, des chiffres relevés aux États-Unis montrent dans les années 1990 à 2000, une augmentation des dépenses liées aux injections épidurales de 629%, 423% pour les opioïdes, 307% pour les imageries à résonance magnétique lombaires et 220% pour les chirurgies. Malheureusement, ces augmentations de dépenses ne furent pas accompagnées d'amélioration dans la prise en charge des incapacités des patients lombalgiques (Deyo et al. 2009). Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à la lombalgie pour offrir des traitements plus efficaces est ainsi essentielle.

1.1.3 Causes et traitement de la lombalgie non-spécifique

Comme discuté précédemment, il n'est pas toujours possible d'identifier ou d'objectiver une cause à la lombalgie non spécifique. L'utilisation d'une approche biopsychosociale est depuis quelques années conseillée d'après les guides de pratiques cliniques pour prendre en charge ces patients et souligne l'aspect multifactoriel de la lombalgie (Foster et al. 2018). Ce modèle tend à sensibiliser les praticiens quant à l'importance de la prise en compte des facteurs comportementaux, psychologiques, sociaux et neurophysiologiques, au-delà des modifications physiques et musculosquelettiques, dans le but de limiter la chronicisation de cette pathologie et réduire son impact sur les systèmes de santé et économique. La contribution et la dominance de chaque facteur n'étant pas identique entre tous les patients (Tousignant-Laflamme et al. 2017), il n'est pas possible de généraliser les prises en charge. Il est alors primordial de classifier les patients pour offrir une prise en charge individualisée en identifiant les mécanismes sous-jacents à la douleur, pour guider l'intervention dans la bonne direction et ainsi prédire plus facilement le pronostic de guérison (O'Sullivan 2005).

Bien que la direction prise dans ce mémoire ne soit pas principalement portée sur le traitement de la lombalgie, mais plutôt sur la compréhension des mécanismes sous-jacents, il est bon de rappeler les principales recommandations pour sa prise en charge. L'amélioration de la compréhension multifactorielle de la lombalgie favorise l'apparition de prises en charge plus actives et multifactorielles, au-delà de la chirurgie et pharmacologie largement utilisées auparavant (Foster et al. 2018). Dans le stade aigu de la lombalgie, les guides de pratique cliniques actuelles suggèrent de limiter l'utilisation de la pharmacologie en première intention, la chirurgie, le repos strict, ainsi qu'un programme d'exercice encadré (Foster et al. 2018). Ils recommandent de favoriser en premier lieu les conseils et l'éducation sur la nature de la douleur au dos, la réassurance sur l'absence de gravité des symptômes et l'amélioration avec le temps, l'utilisation de la chaleur, mais aussi de rester actif dans les activités de la vie quotidienne ou au travail. Lorsque la lombalgie persiste dans le temps, un programme d'exercices actifs ciblé sur les préférences et incapacités du patient est alors recommandé, tout en l'accompagnant d'une prise en charge psychologique comme de la thérapie cognitivo-comportementale ou de la relaxation. Les thérapies passives (manipulation, massage, acupuncture...) ne sont généralement pas recommandées ou présentent de faibles preuves d'efficacité, de même pour l'utilisation d'agents électrophysiques utilisés de façon passive en clinique (ultrasons, neurostimulation électrique transcutanée...) (Foster et al. 2018; Koes et al. 2010; Qaseem et al. 2017). L'utilisation de la pharmacologie est favorisée désormais en deuxième intention, après échec des interventions non pharmacologiques de première ligne. La prise d'antalgiques (ex : paracétamol/acetaminophène) ne semble pas efficace dans le cadre de la lombalgie, mais les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les relaxants musculaires, ainsi que les opioïdes (ex : tramadol) peuvent être considérés. Une évaluation de la balance risque/bénéfice est cependant nécessaire, que ce soit

pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (troubles gastro-intestinaux, rénaux, cardiaques pouvant être associés), mais aussi principalement pour les opioïdes, qui peuvent impliquer des conséquences graves (surdose, dépendance) rendant la sélection des patients visés très stricte (Foster et al. 2018; Qaseem et al. 2017). La connaissance des différents facteurs impliqués dans cette pathologie suggère qu'une prise en charge unidimensionnelle n'est pas suffisante. Il est alors nécessaire de classer les patients selon le risque d'incapacités (par exemple avec les tests « Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire » (Linton and Boersma 2003) et le « STarTBack Screening Tool»(Hill et al. 2008)), et s'ils possèdent un haut risque ou sont déjà chroniques, de compléter la prise en charge par une prise en charge éducationnelle, cognitive, comportementale, sociale et adaptative au travail (Vlaeyen et al. 2018). L'évaluation de certains aspects cognitifs (fear of physical activity (FABQ-PA)(Chaory et al. 2004; Waddell et al. 1993) et Survey of Pain Attitudes (SOPA)(Duquette et al. 2005)) et émotionnels (peur, dépression, anxiété, catastrophisme-Profile of Mood State (POMS)(Shacham 1983), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)(Zigmond and Snaith 1983), Pain Catastrophizing Scale (PCS)) permet de prédire pour des patients au stade subaigu leurs incapacités fonctionnelles et absentéisme au travail douze mois plus tard (Truchon et al. 2010). Ceci souligne l'importance d'une prise en charge multidimensionnelle et interprofessionnelle, qui pourrait être améliorée au Québec, notamment en faveur de l'inclusion des professionnels de santé en psychologie dont l'importance semble sous-estimée (Perreault et al. 2016). Cette approche multifactorielle a particulièrement montré une efficacité supérieure aux soins habituels (première prise en charge par un médecin) et à la thérapie physique pour réduire la douleur et les incapacités chez des patients chroniques sur le long terme (12 mois et plus) (Kamper et al. 2015).

Comme nous l'avons évoqué plus tôt, les recommandations actuelles dans le traitement de la lombalgie chronique favorisent l'utilisation d'exercices (Foster et al. 2018; Lin et al. 2020; Qaseem et al. 2017). Les exercices de contrôle moteur (ex : stabilisation du tronc, éducation sur l'activation et le contrôle de l'activité des muscles profonds du tronc) permettent de réduire la douleur et améliorer les incapacités physiques en comparaison à une thérapie passive, un contrôle ou d'autres types d'exercices, mais ceci avec un niveau de preuve faible à modéré (Niederer and Mueller 2020; Saragiotto et al. 2016). De fait, les résultats sont plutôt hétérogènes ; certaines études montrent que les exercices de stabilisation du tronc sont fiables et efficaces uniquement à court terme en comparaison à d'autres types d'exercices généraux utilisés pour traiter des sujets lombalgiques (par ex : renforcement, étirements) (Wang et al., 2012) tandis que d'autres montrent une absence d'efficacité supérieure (Saragiotto et al. 2016; Smith et al. 2014). Cette absence de supériorité du contrôle moteur par rapport à d'autres exercices laisse donc le libre choix aux thérapeutes pour la prise en charge concernant les exercices en fonction de leurs préférences, celles du patient ainsi que de la situation clinique (Saragiotto et al. 2016).

Cette hétérogénéité peut être expliquée par plusieurs facteurs. Premièrement, le contrôle moteur du dos est complexe (Hodges and Moseley 2003). Deuxièmement, sa complexité associée à la variabilité des adaptations inhérentes à la douleur (Hodges and Tucker 2011) rend les profils des patients souffrant de lombalgie hétérogènes ce qui complexifie la prise en charge. Enfin, comme mentionné dans notre introduction, la connaissance limitée de l'impact de la douleur sur les voies motrices et les réseaux de neurones impliqués dans la lombalgie non spécifique, limite le développement de nouveaux traitements ciblant leurs modifications. Nous allons donc présenter et développer ces éléments dans les prochaines parties.

1.2 Le contrôle moteur

1.2.1 Définition de contrôle moteur et structures nerveuses impliquées :

En consultant la littérature, le terme de contrôle moteur apparaît plutôt large et se retrouve sous plusieurs définitions (van Dieën et al. 2019; Grimme et al. 2011; Latash 2012). Mark Latash définit le contrôle moteur comme « le domaine des sciences explorant la manière dont le système nerveux interagit avec le reste du corps et l'environnement dans le but de produire des mouvements volontaires et coordonnés »(Latash 2012). Nous pouvons ainsi tenter de le définir par l'ensemble des processus nerveux (planification, transmission du signal, exécution, adaptations) se déroulant de la planification initiale (volontaire ou non) d'un mouvement, d'une activation musculaire jusqu'à sa réalisation et son adaptation face aux environnements interne et externe. Dale Purves (Purves 2004), divise grossièrement les régions du système nerveux central impliquées dans le contrôle moteur en 4 catégories ayant des fonctions distinctes, mais interagissant entre elles : (i) les circuits neuronaux locaux et motoneurons inférieurs siégeant dans la moelle épinière et le tronc cérébral, (ii) les voies nerveuses descendantes (motoneurons supérieurs), (iii) les ganglions de la base ainsi que (iv) le cervelet.

(i) Ce premier groupe, composé des motoneurons inférieurs trouvent leur origine au sein de circuits neuronaux locaux dans la matière grise de la moelle épinière pour les muscles périphériques et dans le tegmentum du tronc cérébral pour les nerfs crâniens. Les motoneurons inférieurs vont transmettre l'information aux muscles squelettiques pour initier le mouvement. Ils reçoivent également des informations sensorielles (par ex : variations de longueur ou tension du muscle, nociception...) en plus des informations provenant des niveaux supérieurs à travers les circuits neuronaux locaux (interneurones) pour par exemple coordonner les muscles lors d'un mouvement complexe ou réagir à des perturbations externes. Les motoneurons alpha, sous-catégorie de motoneurons inférieurs, sont le lien entre système nerveux central et muscles. On appelle unité motrice le complexe regroupant l'ensemble des fibres musculaires innervées par un même motoneurone, incluant ce dernier.

(ii) Le deuxième niveau composé des motoneurones supérieurs trouve son origine dans le cortex cérébral (par exemple: M1 et cortex prémoteur, situés dans le lobe frontal) et le tronc cérébral et vont faire synapses avec les circuits neuronaux locaux ainsi qu'avec les motoneurones inférieurs. Ces voies supérieures vont moduler indirectement, par l'entremise des circuits neuronaux locaux, mais aussi directement (bien que moins fréquemment) l'activité des motoneurones inférieurs. Les neurones provenant du cortex sont impliqués dans la planification, l'initiation et la direction des mouvements volontaires du tronc, de la tête et des membres tandis que ceux provenant du tronc cérébral vont intégrer les informations sensorielles provenant des systèmes vestibulaire, proprioceptif, auditif et visuel pour réguler le tonus musculaire ainsi que l'orientation du regard, de la tête et du corps. Les voies impliquées spécifiquement dans le contrôle moteur des muscles du dos seront plus amplement décrites dans la section 1.3.

Les dernières catégories (iii et iv) vont moduler l'activité des motoneurones supérieurs directement dans le cortex et le tronc cérébral. Entre autres, le cervelet a pour rôle de corriger les erreurs du mouvement réalisé par rapport au mouvement initialement planifié, et les ganglions de la base d'empêcher qu'un mouvement non planifié soit réalisé (mouvement involontaire) et de préparer les circuits moteurs à l'initiation d'un mouvement.

L'intérêt de ce mémoire est le contrôle moteur des muscles du dos, et plus précisément des érecteurs lombaires du rachis (LES – *lumbar erector spinae*). Plusieurs groupes musculaires sont retrouvés dans la musculature du dos.

D'après le livre « Gray's Anatomy for students » (Drake et al. 2020) on trouve une première catégorie correspondant aux muscles superficiels, servant principalement aux mouvements des membres supérieurs (par ex. *trapezius*, *lattissimus dorsi*, *rhomboid major* et *minor*). Une deuxième catégorie appelée « groupe intermédiaire » est composée des *serratus postero superior* et *postero inferior* dont le but est plutôt orienté vers la respiration. Enfin, la dernière catégorie se nomme « muscles intrinsèques » et est composée des *splenius capitis* et *cervicis* (extenseurs et rotateurs de la tête et du cou), les *erector spinae* (ES) et *transversospinales* (extenseurs et rotateurs de la colonne – LES pour le niveau lombaire), et les *interspinales* et *intertransversarii* (muscles courts segmentaires). Les ES sont le plus grand groupe musculaire de la catégorie des muscles intrinsèques, Ce groupe est lui-même composé de plusieurs muscles dont l'*iliocostalis*, le *longissimus* et le *multifidus*. Au niveau lombaire, ces muscles sont les principaux extenseurs de la colonne et de la tête, mais servent également au contrôle vertébral. . Étant donné la proximité de ces muscles, il est très difficile de les étudier indépendamment avec l'EMG de surface, donc ce mémoire s'intéressera au contrôle général des LES.

En somme, le contrôle moteur, et plus précisément celui du dos, est le résultat de l'intégration de l'information provenant de plusieurs régions du système nerveux vers les muscles que nous venons de citer. Ces processus nerveux sont susceptibles d'être influencés par plusieurs facteurs internes ou externes comme la douleur. Nous allons maintenant décrire la complexité du contrôle moteur du tronc et comment la douleur l'influence.

1.2.2 Impact de la lombalgie clinique et expérimentale sur le contrôle moteur du tronc

Le contrôle moteur du tronc est complexe. En effet les muscles du dos doivent allier mouvement et stabilité en réponse aux forces internes et externes (Hodges and Moseley 2003). Sans ces muscles, la stabilité de la zone lombaire est limitée par le faible apport des ligaments (Solomonow et al. 1998). Les muscles du tronc doivent ainsi être suffisamment forts, endurants et coordonnés pour maintenir la posture et assurer le contrôle du tronc (incluant chaque articulation intervertébrale et celles entre les vertèbres et le bassin) en réponse à l'environnement et aux mouvements des membres. En plus, les muscles du tronc doivent contrôler la respiration et la continence, des fonctions régulées autant de façons autonomes que volontaires (Hodges and Moseley 2003).

Il est connu que la douleur modifie les performances motrices et le contrôle moteur (Hodges and Tucker 2011). Auparavant, deux modèles d'adaptations motrices à la douleur étaient utilisés pour expliquer ces effets : le « modèle d'adaptation » de Lund et al. stipulant une activité diminuée dans les muscles douloureux et agonistes (même ceux non douloureux) et une activité augmentée dans les antagonistes (Lund et al. 1991), et le modèle du « cercle vicieux », proposant que la douleur et spasmes musculaires s'entretiennent mutuellement par des mécanismes ischémiques et producteurs de molécules algiques lors de l'augmentation d'activité musculaire (Roland 1986).

Un troisième modèle, plus récent et connu sous le nom de théorie d'adaptation à la douleur, propose plutôt que les adaptations motrices à la douleur seraient moins stéréotypées que celles suggérées par les deux théories précédentes (Hodges et al. 2013; Hodges and Tucker 2011). Cette théorie met de l'avant une plus grande variabilité des réponses motrices en présence de douleur. Elle stipule que la douleur redistribue l'activité musculaire et modifie les comportements mécaniques comme le mouvement et la rigidité dans un but de protection d'une lésion réelle ou anticipée. Ces modifications reposent sur des changements neurophysiologiques survenant à différents niveaux du système nerveux central dont les changements sont complémentaires, additionnels ou compétitifs. Elles peuvent avoir un effet bénéfique sur le court terme, mais des conséquences négatives sur le long terme (Hodges and Tucker 2011). Selon cette théorie de Hodges (2011), la complexité du contrôle du tronc associée à la variabilité d'effets moteurs que la douleur peut

déclencher peut donc causer un large éventail de modifications, notamment au niveau de l'exécution des activités quotidiennes.

En accord avec la théorie de Hodges & Tucker, nous retrouvons des différences entre patients souffrant de lombalgie et participants sans atteinte concernant la rigidité et stabilité de la colonne lombaire. Une revue systématique publiée en 2018 (Koch and Hänsel 2018) a mis en évidence des modifications lors de la marche. Plusieurs éléments ont été observés chez les patients souffrant de lombalgie : une activité des *Lumbar erector spinae* (LES) augmentée, des mouvements pelviens de moins grande amplitude et une perte de dissociation des mouvements entre le bassin et la colonne avec des mouvements « coordonnés en phase » au lieu de la dissociation entre la cage thoracique et le bassin observée chez les participants sans douleur. Ces différences étaient également accompagnées d'une diminution de la vitesse de marche et de la longueur des pas. L'augmentation d'activité des LES pourrait expliquer les restrictions de mouvement observées dans la cinématique de la marche et pourraient refléter un besoin réel ou perçu, pour les individus souffrant de lombalgie, de protéger la colonne vertébrale (Koch and Hänsel 2018). Selon Lamothe *et al.* (2002), ces modifications de coordination et dissociation du tronc pendant la marche auraient pour but d'éviter ou réduire la douleur (Lamothe *et al.* 2002). Elles seraient précédées par une augmentation de la variabilité de l'activité électromyographique (EMG) des LES en situation aiguë avec douleur expérimentale, où les troubles de la cinématique ne sont pas encore présents lors de la marche (Lamothe *et al.* 2004).

Les muscles du tronc seraient également activés différemment lors de tâches motrices, comme lors de la flexion et de l'extension du tronc. En temps normal les muscles du dos sont relâchés en fin de flexion, mais ce n'est pas le cas de certaines personnes souffrant de lombalgie, où l'on observe une absence de relaxation (Geisser *et al.* 2005; Neblett *et al.* 2003; Shirado *et al.* 1995). De plus, une activité musculaire inférieure des paraspinaux est présente lors de l'extension du tronc pour revenir à la position initiale debout chez les personnes souffrant de lombalgie (Shirado *et al.* 1995). Cette absence de relaxation en fin de flexion lombaire fut aussi observée avec de la douleur expérimentale par thermode (Dubois *et al.* 2011) ou solution saline hypertonique (Zedka *et al.* 1999) (modalités de douleurs développées en section 1.4). L'activité musculaire enregistrée en extension varie elle selon les études en augmentant (Dubois *et al.* 2011) ou en diminuant (Zedka *et al.* 1999) consécutivement à la douleur. Une hypothèse reliée à cette perte de relaxation s'expliquerait par une activité augmentée des muscles pour compenser la stabilité perdue en fin de flexion par une lésion des ligaments (Floyd and Silver 1955; Zedka *et al.* 1999) ou encore par la peur et l'appréhension d'aller dans une fin de mouvement possiblement douloureuse (Hodges and Moseley 2003). En effet, cette perte de relâchement musculaire, la limitation d'amplitude et l'augmentation d'activité en fin de flexion sont toutes corrélées à la peur associée à la douleur (Geisser *et al.* 2004). Par contre, ces différences d'amplitude et activité musculaire sont identiques lors

d'une douleur expérimentale, sans lésion ligamentaire et chez des personnes ayant ainsi peu de kinésiophobie (peur du mouvement et/ou d'une nouvelle blessure) (Zedka et al. 1999) ce qui pourrait souligner l'existence d'autres mécanismes. Ces modifications observées par EMG dans l'étude de Zedka *et al.* (1999) étaient associées à une vitesse et amplitude de mouvement en flexion réduites par rapport à une situation contrôle, situation expliquée à l'époque selon le modèle d'adaptation à la douleur de Lund, avec une activité augmentée en cas de douleur des muscles antagonistes et une activité diminuée pour les agonistes (Lund et al. 1991).

Par ailleurs, certaines caractéristiques sont réduites comme la force des fléchisseurs et extenseurs du tronc (Lee et al. 1995; Suzuki and Endo 1983; Thorstensson and Arvidson 1982) et ES (Hultman et al. 1993) l'endurance musculaire des fessiers à 50% d'une contraction volontaire maximale (Kankaanpää et al. 1998), l'endurance des extenseurs lors du test de Sorensen (Süüden et al. 2008) ou encore la proprioception évaluée par le sens de positionnement spatial (Brumagne et al. 2000; Gill and Callaghan 1998). L'altération de ces différentes composantes pourrait limiter les capacités à maintenir l'équilibre corporel et la stabilité de la colonne vertébrale (Van Dieën et al. 2003). En effet, une diminution de la stabilité est observée chez des participants sans atteinte à qui l'on applique une crème de capsaïcine (douleur expérimentale) lors de tâches en flexion et d'extension. Cette diminution de stabilité est corrélée positivement à la diminution de rigidité rotationnelle spinale (Ross et al. 2015). Ceci s'oppose à certaines études rapportant une rigidité et une stabilité spinale augmentée (Hodges et al. 2013; Miller et al. 2013). Selon Hodges *et al.*, cette augmentation pourrait s'expliquer par une activité musculaire augmentée pour protéger la zone douloureuse. Cette activité musculaire augmentée était retrouvée en combinant l'activité des 12 muscles mesurés, mais lorsque chaque participant était observé indépendamment des autres, aucune stratégie motrice n'était généralisable à tous les participants (Hodges et al. 2013). La variabilité de résultats observée concernant l'activité musculaire pourrait s'expliquer par la différence de muscles mesurés, les mouvements demandés et leurs paramètres (amplitude, vitesse d'exécution) mais aussi selon d'autres caractéristiques individuelles des participants (Hodges and Tucker 2011; Van Dieën et al. 2003).

Le contrôle du tronc en préparation ou lors des mouvements des membres supérieurs est également affecté par la douleur. En l'absence de douleur, il existe une séquence d'activations musculaires bien organisée des muscles du tronc (*obliquus abdominis internus, obliquus abdominis externus, rectus abdominis*) au préalable des mouvements des membres supérieurs dans le but d'éviter des déplacements trop importants du centre de masse pour maintenir l'équilibre corporel et le contrôle intervertébral. La contraction anticipatoire aux mouvements des membres supérieurs de chacun des muscles du tronc cités est spécifique à la direction du mouvement et donc aux forces associées à chaque mouvement, sauf pour le *Transversus abdominis* (TrA) qui s'active de manière anticipatoire de façon non spécifique à la direction du mouvement. L'hypothèse évoquée pour expliquer ce résultat est liée à une augmentation de la pression intra-abdominale et une tension du fascia

thoraco-lombaire qui favoriserait une rigidification de la colonne lombaire (Hodges and Richardson 1996; Tesh et al. 1987). Le muscle TrA s'active donc avant le mouvement en situation sans atteinte, mais l'activation de ce dernier se retrouve retardée chez des participants souffrant de lombalgie (Hodges and Richardson 1996; Massé-Alarie et al. 2012; Tsao et al. 2008). Bien que ce ne soit pas le seul muscle dont l'activation se retrouve modifiée chez les individus souffrant de lombalgie, l'altération de son activation est constamment retrouvée chez ces patients, faisant de ce muscle un marqueur fiable d'altération du contrôle moteur dans cette population (Hodges and Moseley 2003; Tsao et al. 2008). Nous retrouvons aussi un décalage d'activation des muscles paraspinaux suite à une perturbation posturale du tronc en présence de douleur lombaire induite par de l'exercice (activation mesurée 2 jours après le protocole de douleur induite par l'exercice)(Miller et al. 2013). L'activation consécutive des fibres courtes des muscles multifides associée à un mouvement des membres (flexion/extension du bras) est également retardée chez des participants souffrant de lombalgie récurrente (lombalgie chronique avec alternance de phases douloureuses et de rémission) en période non douloureuse. Ceci montre qu'une persistance chez certains patients des troubles du contrôle moteur des muscles du tronc même après que la douleur ait disparu pourrait favoriser cette récurrence des phases douloureuses (MacDonald et al. 2009).

Nous avons vu dans ce chapitre la complexité et l'hétérogénéité des modifications motrices que provoque la lombalgie. Certains paramètres comme les ajustements posturaux anticipatoires nous donnent un indice sur l'étape du contrôle moteur modifiée (par exemple la préparation et l'exécution du mouvement), mais nous ne connaissons pas encore précisément le niveau (par exemple cortical ou spinal) ni les voies nerveuses descendantes potentiellement impliquées dans ces perturbations motrices. La prochaine section va donc présenter les différentes voies nerveuses contrôlant le dos ainsi que les différentes techniques permettant de mesurer objectivement leur activité.

1.3 Contrôle des muscles du dos : substrats anatomiques et techniques de mesure neurophysiologiques chez l'humain

Ce chapitre a pour but de décrire les voies nerveuses responsables du contrôle moteur des muscles du dos ainsi que les différentes techniques permettant d'en évaluer l'excitabilité. Plusieurs voies et niveaux nerveux impliqués dans le contrôle moteur des muscles du dos ont été mis en évidence: la voie corticospinale (niveau cortical), voies extrapyramidales (ex. : voie vestibulaire - tronc cérébral) et le niveau spinal. Leur contrôle sur les muscles du dos a été dans un premier temps objectivé chez le singe rhésus à l'aide de méthodes visant à créer des lésions anatomiques (sections de voies nerveuses) (Lawrence and Kuypers 1968a, 1968b). Il a ensuite été suggéré chez l'humain en obtenant des réponses motrices dans les muscles lombaires à l'aide de différentes techniques neurophysiologiques comme la stimulation magnétique transcrânienne pour la voie corticospinale

(Ertekin et al. 1998; Ferbert et al. 1992; Taniguchi and Tani 1999), de la stimulation électrique vestibulaire pour la voie vestibulospinale (Ali et al. 2003; Desgagnés et al. 2021; Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000; Guillaud et al. 2020) et du réflexe d'étirement pour le niveau spinal (Skotte et al. 2005; Tani et al. 1997).

1.3.1 La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

1.3.1.1 La voie corticospinale

C'est Vladimir Betz (1834-1894) un médecin anatomiste qui fit la découverte des cellules corticospinales, nommées à l'époque cellules de Betz, dans les années 1870 (Kushchayev et al. 2012). Chez l'humain, plusieurs origines des fibres de la voie corticospinale ont été mises en évidence : la moitié des fibres proviendrait du cortex moteur primaire (M1) et l'autre moitié de l'aire prémotrice, l'aire motrice supplémentaire ainsi que du lobe pariétal (comprenant le cortex somatosensoriel primaire; S1) (Blumenfeld 2010; Lemon and Griffiths 2005; Seo and Jang 2013). On distingue deux types de neurones corticospinaux : les cellules de Betz, qui sont en fait des cellules corticospinales géantes situées dans la V^{ème} couche du cortex et qui représentent 3% de toutes les cellules corticospinales, et les cellules « non-Betz », des neurones de plus petite taille représentant le reste des neurones corticospinaux (Blumenfeld 2010; Purves 2004).

La voie corticospinale va ensuite descendre dans la partie postérieure de la capsule interne, la base du pédoncule cérébral, la partie ventrale de la protubérance et du bulbe rachidien, où elle va former les pyramides médullaires. C'est cette dernière particularité qui a donné à la voie corticospinale le surnom de voie pyramidale. Près de 85% des fibres de la voie corticospinale vont décrosser au niveau de la jonction cervico-médullaire (jonction reliant le bulbe rachidien et la moelle épinière) pour entrer dans la colonne latérale de matière blanche de la moelle épinière et devenir la voie corticospinale latérale. Les 15% restants continuent leur chemin en ipsilatéral pour former la voie corticospinale antérieure. Les neurones pyramidaux vont ensuite faire synapses sur des neurones ou interneurones de la corne ventrale de la moelle épinière. La voie corticospinale latérale serait responsable principalement des mouvements des membres controlatéraux tandis que l'antérieure chapeauterait le contrôle bilatéral des muscles axiaux ainsi que les muscles des ceintures pelvienne et scapulaire (Blumenfeld 2010).

D'autres fonctions sont associées à la voie corticospinale comme par exemple le contrôle descendant des afférences sensorielles, y compris nociceptives, le contrôle des réflexes spinaux, le contrôle autonome, la plasticité spinale à long terme, l'excitation ou inhibition des motoneurones alpha ou encore des fonctions

trophiques (Lemon 2008). La stimulation magnétique transcrânienne (TMS de l'anglais *transcranial magnetic stimulation*) permet d'étudier de façon non-invasive la voie corticospinale chez l'humain (Reis et al. 2008).

1.3.1.2 Stimulation magnétique transcrânienne : historique et fonctionnement

D'après le principe d'induction électro-magnétique établi par Michael Faraday dans les années 1830, lorsqu'un matériau est exposé à un champ magnétique variant dans le temps, un courant électrique circulant dans le matériau est induit (Faraday 1839). Ainsi, si un champ magnétique passant dans une bobine de stimulation disposé sur la tête d'une personne est d'une intensité suffisante et d'une assez courte durée, il peut traverser le scalp et la boîte crânienne pour générer un courant ionique au sein du cerveau, dépolarisant les neurones sous-jacents (Kobayashi and Pascual-Leone 2003). Cette découverte n'est pas le fruit du hasard; il a fallu presque une centaine d'années et de multiples essais de différents chercheurs, dont Jacques-Arsene d'Arsonval en 1896 et Silvanus P. Thompson en 1910, pour que, en 1985, l'équipe d'Antony Barker publie leurs premiers travaux concernant « une méthode de stimulation directe du cortex moteur humain par une technique utilisant un champ magnétique pulsé, sans contact et non invasive », une méthode connue aujourd'hui sous le nom de stimulation magnétique transcrânienne (en anglais *transcranial magnetic stimulation* ou TMS) (Barker et al. 1985). Cette méthode a progressivement remplacé la stimulation électrique transcrânienne qui nécessitait des intensités de stimulation élevées, rendant l'expérience douloureuse et inconfortable pour le participant et difficile à utiliser à grande échelle (Di Lazzaro 2004; Merton and Morton 1980). La TMS – une méthode non invasive, non douloureuse et facile d'utilisation – est utile dans de multiples domaines de la recherche comme la neurophysiologie, la neurologie, les neurosciences et la psychiatrie (Kobayashi and Pascual-Leone 2003). Son utilité est de plus en plus mise en exergue dans le champ des traitements cliniques en psychiatrie comme pour le traitement de la dépression ou la schizophrénie (Gaynes et al. 2014; Wassermann and Lisanby 2001), dans la gestion de la douleur neuropathique (Lefaucheur et al. 2014) ou des migraines (Barker and Shields 2017; Lipton et al. 2010), mais également pour le traitement et la réadaptation de certains troubles neuromoteurs comme la maladie de Parkinson (Latorre et al. 2019; Wagle Shukla et al. 2016), le syndrome de la Tourette ou les accidents vasculaires cérébraux (Lefaucheur et al. 2014). Ce sont alors des protocoles de stimulation magnétique répétitive où selon les paramètres utilisés (fréquence, intensité), des augmentations ou diminutions de l'excitabilité corticospinale reflètent la mise en place de plasticité cérébrale sur le long terme (i.e., un effet perdurant au-delà de la séance de stimulation) (Klein et al. 2015; Kobayashi and Pascual-Leone 2003). Dans ce mémoire, la TMS est cependant utilisée pour étudier le contrôle corticospinal des muscles du dos. En effet, en stimulant le crâne au-dessus du M1, il est possible de dépolariser les cellules corticospinales. Puis, en mesurant l'activité musculaire des muscles controlatéraux correspondant à la représentation corticale stimulée, il est possible d'évaluer l'excitabilité des niveaux cortical et spinal via la mesure de l'amplitude des réponses

obtenues : les potentiels évoqués moteurs (en anglais *motor evoked potentials* ou MEP). Ces réponses peuvent notamment renseigner sur l'intégrité de la voie corticospinale et la conduction nerveuse entre le M1 et le muscle visé (grâce à la latence du MEP) (Kobayashi and Pascual-Leone 2003). Plusieurs paramètres de stimulations peuvent être contrôlés dont l'intensité, le sens du courant (le sens postéro-antérieur étant le plus conventionnel), le type de bobine de stimulation (modifiant la conformation du champ magnétique induit et donc le volume de neurones stimulés), le type d'onde utilisé (monophasique ou biphasique) ou encore le nombre de stimulations envoyées (ex. : stimulations simples ou pairées) et l'intervalle entre des stimulations pairées (Kobayashi and Pascual-Leone 2003).

La TMS permet d'étudier plusieurs variables qui informent sur le fonctionnement du M1 et de la voie corticospinale. Pour le dos, le seuil moteur correspond à l'intensité de stimulation évoquant des MEP visuellement identifiables dans 50% des essais effectués (Strutton et al. 2005). Il représenterait principalement l'excitabilité des axones cortico-corticaux et leurs synapses avec les cellules corticospinales (Ziemann et al. 2015). Ce seuil peut être évalué avec ou sans activité musculaire; il est alors qualifié d'actif ou de repos (Ziemann et al. 2015). Les MEP quant à eux représenteraient l'activation trans-synaptique des neurones corticospinaux, régulés par un réseau complexe de circuits inhibiteurs et facilitateurs (Ziemann et al. 2015). La fonction reliant l'« input » à l'« output », c'est-à-dire l'amplitude des MEP en fonction de l'intensité de stimulation de TMS (courbe de recrutement), correspond généralement à une fonction sigmoïde pour les muscles de la main (Devanne et al. 1997). Lorsque ces réponses motrices sont évoquées lors d'une activité musculaire, un arrêt de l'activité EMG est observé à la suite du MEP. Ce phénomène est appelé la période de silence et représente une inhibition corticale postsynaptique modulée par l'activation de récepteurs GABA_A et GABA_B (Ziemann et al. 2015). Ces stimulations peuvent être utilisées pour cartographier les représentations corticales des muscles du corps (Lefaucheur 2019). Cette technique de « mapping » consiste à stimuler une série de points virtuellement placés sur le crâne du participant avec une intensité fixe supérieure au seuil moteur. Les réponses motrices du muscle étudié observées à chaque point stimulé permettent d'obtenir plusieurs variables : la position de la carte et son volume (ce dernier représentant l'excitabilité corticospinale totale de la représentation corticale), le « hotspot » (point du scalp où l'on trouve l'amplitude de MEP la plus grande pour une même intensité), le centre de gravité (coordonnées de la carte [x, y] calculée par une pondération de chaque point de la carte par l'amplitude du MEP) et les pics de réponses (zones de grande excitabilité corticospinale au sein d'une même représentation corticale) (Chang et al. 2019; Lefaucheur 2019).

L'utilisation de stimulations pairées (deux stimulations rapprochées) permet de tester l'excitabilité cortico-corticale (ou intracorticale) et l'excitabilité de réseaux d'interneurones inhibiteurs et facilitateurs intracorticaux sur les cellules corticospinales (Goss et al. 2011; Ziemann et al. 2015). Les réseaux de neurones intracorticaux

testés dépendent de l'intensité des deux stimuli utilisés (un stimuli conditionnant et un conditionné), mais aussi de l'intervalle entre les stimuli. Nous retrouvons tout d'abord les « short-interval intracortical inhibition » (SICI) associant un stimulus sous le seuil moteur (conditionnant) suivi d'un stimulus dépassant le seuil (conditionné), espacés d'une à cinq millisecondes. Ce paradigme diminue typiquement l'amplitude de réponse des MEP via l'activation de circuits inhibiteurs corticaux modulés par les récepteurs GABA_A. Une inhibition peut également être trouvée via les « long-interval intracortical inhibition » (LICI) associant deux stimuli au-dessus du seuil et espacés de 50 à 100ms. Enfin, les « intracortical facilitation » (ICF) sont mises en évidence avec les mêmes stimuli que pour les SICI mais espacés de sept à vingt millisecondes. Comme son nom l'indique, ce paradigme met en évidence une augmentation de la réponse motrice par l'activation de réseaux corticaux facilitateurs, modulés par des interneurons glutamatergiques, des récepteurs N-méthyl-d-aspartate et GABA_A. Une facilitation des réponses peut également être observée via des « short-interval intracortical facilitation » (SICF). Cette facilitation apparaît avec un stimulus au-dessus du seuil (conditionné) suivi d'un stimulus en dessous du seuil (conditionnant), ou bien deux stimuli consécutifs proches du seuil, mais uniquement avec des intervalles inter stimuli de 1.1 à 1.5, 2.3 à 2.9 et 4.1 à 4.4 ms (Reis et al. 2008; Ziemann et al. 2015).

1.3.1.3 Contrôle corticospinal des muscles du dos.

De plus en plus d'études évaluant les réponses à la TMS des ES sont publiées, mais leur nombre demeure bien inférieur aux études visant les extrémités comme la main. Certaines caractéristiques diffèrent dans les résultats observés en réponse à la TMS pour les muscles de la main et du dos. Les amplitudes des MEP sont notamment beaucoup plus petites pour le dos que pour la main (Ferber et al. 1992). De plus, l'amplitude des MEP demeure petite malgré qu'une activation musculaire soit généralement nécessaire pour en obtenir. Cette activation musculaire rapproche les motoneurons spinaux de leur seuil de dépolarisation et va donc diminuer le seuil d'apparition des MEP, raccourcir la latence, et augmenter la taille des réponses (Kaneko et al. 1996; Massé-Alarie et al. 2016c; Taniguchi and Tani 1999). Sans l'activation musculaire et l'augmentation neuronale associée, il est très difficile, voire impossible, d'obtenir des MEP pour cette région du corps (Ferber et al. 1992). La latence d'apparition des MEP oscille entre 13 et 24 ms avec une grande variabilité (Ferber et al. 1992). De plus, contrairement à la main, les projections corticospinales étant bilatérales pour un même hémisphère pour les muscles axiaux, il est possible d'observer des réponses à la TMS bilatéralement (Ferber et al. 1992; O'Connell et al. 2007). L'utilisation de bobines de stimulations différentes est généralement nécessaire. Tandis qu'une bobine en forme de huit (en anglais *figure of eight*) est habituellement utilisée pour les muscles des membres supérieurs, une bobine double cône est préférée pour stimuler les muscles du dos car il permet de recruter un volume plus important de neurones dans le cortex (Deng et al. 2013). Il existe tout de même des similitudes entre le contrôle corticospinal des muscles de la main et du dos. Par exemple, il est possible de réaliser et

d'observer des facilitations et des inhibitions intracorticales par les paradigmes SICF et SICl, respectivement (Massé-Alarie et al. 2016a, 2016b). Le niveau d'inhibition et de facilitation est cependant plus faible puisque les amplitudes des MEP des muscles du dos sont plus petites mais, également car elles sont généralement évoquées en présence d'activation musculaire durant la TMS. L'activation musculaire pourrait expliquer l'absence de facilitation (paradigme ICF) car elle pourrait saturer les réseaux d'interneurones facilitateurs (Massé-Alarie et al. 2016c) comme observé pour les muscles de la main (Ridding et al. 1995). En bref, ces résultats suggèrent une contribution corticospinale moins importante pour les muscles du dos que pour les muscles distaux, bien que des réseaux neuronaux intracorticaux similaires soient présents.

Comme introduit plus haut, il a été montré chez le singe rhésus que des voies nerveuses autres que la voie corticospinale contrôlent les muscles du dos (Lawrence and Kuypers 1968a). En effet, maintenir une posture et garder le centre de masse stable entre les deux pieds lors de tâches statiques ou dynamiques est une des principales fonctions des muscles du tronc. C'est une activité involontaire et automatique, sous l'influence des afférences vestibulaires, visuelles et proprioceptives, et principalement contrôlée par des voies extrapyramidales incluant la voie vestibulospinale (Ali et al. 2003; Guillaud et al. 2020) dont nous allons parler maintenant.

1.3.2 La stimulation électrique vestibulaire (EVS)

1.3.2.1 *La voie vestibulospinale*

Comme son nom l'indique, la voie vestibulospinale est composée du système vestibulaire et de ses projections jusqu'aux motoneurones inférieures dans la corne ventrale de la moelle épinière. Elle fait partie, avec la voie corticospinale antérieure, la voie tectospinale et la voie réticulospinale des systèmes descendants médiaux. On peut discerner deux faisceaux à cette voie vestibulospinale, un latéral ayant pour origine le noyau vestibulaire latéral dans la protubérance, et un médial ayant pour origine le noyau vestibulaire médial prenant origine du bulbe rachidien (Blumenfeld 2010). Pour comprendre quelles informations sont relayées par chacun des faisceaux de la voie vestibulospinale, il faut tout d'abord s'intéresser aux organes vestibulaires.

C'est à Robert Bárány, un otologiste hongrois, que l'on accorde les découvertes les plus importantes sur le système vestibulaire, ce qui lui valut de remporter le prix Nobel de médecine en 1914. Ces travaux furent dans la continuité des observations anatomiques de Antonio Scarpa et Gustav Retzius qui décrivent les trois canaux semi-circulaires et les deux organes otolithiques (utricle et saccule) dans chaque appareil vestibulaire (Lopez and Blanke 2014). Les canaux semi-circulaires sont sensibles à la vitesse de la tête et aux accélérations

angulaires (rotations) rapides tandis que les organes otolithiques (utricule et saccule) détectent les accélérations linéaires (translations verticales ou horizontales), l'orientation de la tête dans l'espace, les forces gravitationnelles et l'inclinaison de la tête (Fitzpatrick and Day 2004; Khan and Chang 2013; Markham 1987). C'est le déplacement de l'endolymphe, un liquide d'une composition similaire à du liquide intracellulaire, sur les cellules ciliées composant le système vestibulaire qui va, par l'ouverture et la/fermeture des canaux calciques à la base de ces dernières, dépolairiser les nerfs vestibulaires (Khan and Chang 2013). Ces nerfs vont relayer les informations vestibulaires vers les quatre noyaux principaux : les noyaux médial, supérieur, latéral et inférieur (Khan and Chang 2013). Après avoir reçu les afférences des différentes composantes de l'appareil vestibulaire, les noyaux vont envoyer des efférences vers différentes zones corticales comme les régions pariétales et insulaires, mais aussi vers les muscles extraoculaires pour moduler le réflexe vestibulo-oculaire (coordination des mouvements de l'œil et de la tête pour garder une image stable sur la rétine), et vers la moelle épinière via la voie vestibulospinale (Fitzpatrick and Day 2004; Khan and Chang 2013; Lopez et al. 2012) . Cette dernière assurerait, d'une part, la coordination des mouvements de la tête et du cou pour stabiliser la tête (reflexe vestibulo-colique), mais aussi le contrôle des réflexes toniques des muscles du tronc et les extenseurs proximaux des membres pour conserver l'équilibre et la posture, notamment lors de brusques perturbations comme une perte d'équilibre (Markham 1987). Les réponses à la suite de perturbations externes peuvent être caractérisées de « réflexe vestibulaire » qui proviendrait de l'intégration d'informations de différents systèmes par le cervelet et le tronc cérébral. Parmi ces systèmes, nous retrouvons le système vestibulaire, mais aussi les systèmes visuel et proprioceptif (récepteurs sensoriels des muscles et de la peau) pour garantir le maintien de la posture et de l'orientation du corps dans l'espace (Dichgans and Diener 1989). Ce réflexe est assuré par les faisceaux médial et latéral de la voie vestibulospinale, mais la prédominance de l'implication varie selon les muscles visés (Forbes et al. 2014; Khan and Chang 2013). Cette connaissance du réflexe vestibulaire pour la zone thoraco--lombaire est cependant moins développée que pour celle du cou. De prime abord montrée chez le chat, son existence a par la suite été observée chez l'humain (Forbes et al. 2014). Les réflexes vestibulaires du tronc sont coordonnés et organisés avec ceux des membres inférieurs, ils permettent le maintien de la position debout, principalement lors d'entrées sensorielles vestibulaires de faible fréquence (Forbes et al. 2014).

1.3.2.2 L'EVS: historique et fonctionnement

Bárány a découvert les premiers principes du test calorique, test très répandu en clinique de nos jours et reposant sur la dynamique de l'endolymphe suivant des stimulations caloriques (i.e. de différentes températures). La stimulation avec de l'eau (ou de l'air) chaude ou froide dans le canal auriculaire provoque des mouvements de convection du liquide endolymphatique dans les canaux semi-circulaires, dépolairisant alors les afférences nerveuses vestibulaires (Lopez and Blanke 2014). L'intérêt de ce test est qu'il permet d'évaluer le

fonctionnement d'une oreille interne indépendamment de l'autre, et ce, sans déplacement de la tête. Ce test est devenu un classique dans la démarche diagnostique des problèmes d'ordre vestibulaire et dans la recherche expérimentale, mais revêtit tout de même quelques inconvénients comme la variabilité inhérente aux variations anatomiques de l'oreille entre les individus et son évaluation principalement ciblée sur le canal semi-circulaire horizontal (Shepard and Jacobson 2016).

La stimulation galvanique vestibulaire, ou stimulation électrique vestibulaire selon le type de courant utilisé (Sluydts et al. 2020) est un autre type de stimulation vestibulaire. C'est au 19^{ème} siècle que plusieurs chercheurs ont remarqué qu'une stimulation galvanique au niveau des processus mastoïdes pouvait provoquer des vertiges (Augustin 1803) un déséquilibre (Purkyne 1819) ou encore un nystagmus (manifestation motrice involontaire de l'œil provoquée par le système vestibulaire) (Fitzpatrick and Day 2004; Grabherr et al. 2015; Hitzig 1874). C'est une méthode simple d'utilisation, où deux électrodes (une cathode et une anode) sont disposées au niveau des mastoïdes. Cette disposition est la plus classique et est qualifiée de bilatérale-bipolaire (Thomas et al. 2020) ; elle vient dépolariser ou hyperpolariser les afférences vestibulaires des otolithes et canaux semi-circulaires (Dlugaiczky et al. 2019). D'autres conformations existent, comme la bilatérale-monopolaire ou l'unilatérale-monopolaire et sont différentes dans les structures anatomiques stimulées (Thomas et al. 2020), mais ne seront pas discutées dans le cadre de ce mémoire. Lors de la stimulation galvanique, un courant électrique circulera entre les deux électrodes, créant une illusion vestibulaire (une fausse information), une « erreur de signal » reproductible chez la personne testée (Lund and Broberg 1983). Ce phénomène entraînera en réaction une réponse posturale d'ajustement, un balancement pour corriger l'erreur perçue par le système vestibulaire et éviter une perte d'équilibre, en gardant le centre de masse corporel dans ses limites sécuritaires (Day et al. 1997; Lund and Broberg 1983). L'orientation de ce balancement dépend de la position de la tête par rapport aux pieds. Si la tête fait face, le balancement va se situer dans le plan frontal (à gauche ou à droite) du même côté que l'anode (ex. : si l'anode est sur le mastoïde droit et que la tête n'est pas tournée, le balancement est vers la droite). Si la tête est tournée de côté le balancement se fait dans le plan sagittal (en avant ou en arrière) et est orienté également du côté de l'anode (ex : si l'anode est sur le mastoïde droit et que la tête est tournée vers la droite, l'anode est donc en position postérieure et le balancement sera postérieur). Ce déplacement sagittal est conservé si la rotation de la tête est associée à une rotation du tronc par rapport aux pieds, mais absent si seul le tronc bouge et que la tête est alignée avec les pieds (Lund and Broberg 1983). Il y a donc une interaction certaine entre les informations vestibulaires et les mécanorécepteurs du cou et du tronc sensibles aux mouvements dans le plan horizontal. Il est ainsi possible de prévoir la direction de la réponse aux stimulations en fonction de la position du participant et la latéralité du positionnement de l'anode (Day et al. 1997; Lund and Broberg 1983).

Lors de l'application de l'EVS, une réponse motrice en deux temps est observée pour l'activité EMG des muscles impliqués activement dans la tâche posturale, soit une réponse de courte latence (SL) de polarité opposée à une réponse de moyenne latence (ML) qui la suit (Britton et al. 1993; Dakin et al. 2011; Guillaud et al. 2020). Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette réponse biphasique. Une première reposerait sur deux origines distinctes au sein du cerveau pour les voies descendantes impliquées dans la réponse à l'EVS (respectivement vestibulospinale et réticulospinale pour SL et ML) (Ali et al. 2003; Britton et al. 1993). Une seconde expliquerait plutôt cette réponse biphasique par la stimulation distincte de l'EVS des afférences provenant des organes otolithiques et des canaux semi-circulaires (Cathers et al. 2005).

1.3.2.3 Contrôle vestibulospinal des muscles du dos

Des réponses à l'EVS sont observables dans les muscles du dos, les latences de celles-ci varient en comparaison à d'autres muscles du corps et sont en moyenne de 61 ms (Ali et al. 2003) à 74 ms (Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000) pour la réponse de ML des ES. Ali et al. (2003) a évalué les réponses à l'EVS des ES ainsi que les muscles des membres inférieurs (Ali et al. 2003). En position debout, lorsque la tête est tournée d'un côté avec l'anode disposée sur le processus mastoïde postérieur, la stimulation vestibulaire induit une illusion de déséquilibre vers l'avant. Les muscles de la chaîne postérieure, c'est-à-dire les ES, le soléaire, le grand fessier, le biceps fémoral et muscles intrinsèques du pied, vont se contracter (réponse ML) pour contrer l'illusion vestibulaire de déplacement vers l'avant et créer un déplacement postérieur. Au contraire, lorsque l'anode est placée sur le processus mastoïde dirigé en antérieur, la réponse à l'EVS de ces cinq muscles est réduite et le déplacement est antérieur. Lorsque la tête est tournée d'un côté et l'anode positionnée en postérieur, les facilitations précédemment décrites sont bilatérales. Lorsque la tête est face vers l'avant, le déplacement, c'est-à-dire le mouvement induit par la réponse ML, est ipsilatéral à l'anode (i.e. dans le plan frontal) avec une activation des muscles ES du côté de cette dernière et une inhibition du côté de la cathode. Par contre, les muscles du membre inférieur présentent un patron inverse (excitation contra-latérale à l'anode et inhibition ipsilatérale). À noter également que les mouvements induits par l'EVS sont présents dans la position debout et assise pour les ES tandis qu'uniquement en position debout pour les muscles du membre inférieur. La réponse à l'EVS des muscles spinaux et du membre inférieur a également été étudiée dans une autre étude avec la tête vers l'avant (mouvement induit dans le plan frontal) (Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000). La réponse ML initiale était donc constituée d'une activation des ES du côté de l'anode (latence de 74ms) et d'une activation conjointe des gastrocnémiens du côté opposé à cette dernière (latence de 118ms). Ceci provoquerait une accélération du corps vers l'anode avec les ES qui tirent d'un côté tandis que les gastrocnémiens les assistent en générant une force de poussée au sol. D'autres phases de réponses sont également observées à

la suite de cette dernière dans un but davantage de contrôle du déplacement conséquent de la phase initiale (voir plus en détail dans (Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000)).

Les réponses des ES et muscles du membre inférieur sont également présentes lors de la marche. Alors que les muscles des membres inférieurs (gastrocnémiens et tibial antérieur) répondent à l'EVS seulement lors de la phase d'appui, les ES y répondent en tout temps. Ce contrôle différent des muscles périphériques et axiaux par le système vestibulaire a été également mis en évidence dans des situations de microgravité et hypergravité (Guillaud et al. 2020). Pour les gastrocnémiens, une suppression totale des réponses est observée en microgravité alors qu'en hypergravité une augmentation de la réponse à l'EVS est observée. Différemment, les muscles ES, présentent une réponse à l'EVS qui persiste dans toutes les conditions. Il a été suggéré que la diminution de l'adaptabilité de la réponse des ES au contexte pourrait avoir comme objectif de maintenir la perception du schéma corporel, le contrôle postural et l'équilibre en toute situation (Guillaud et al. 2020). À l'inverse, les réponses du membre inférieur sont modulées en fonction de la tâche posturale et de l'environnement dans lequel le participant évolue, donc selon les informations proprioceptives, vestibulaires et cutanées disponibles. Les efférences des noyaux vestibulaires, des nerfs vestibulaires et les informations proprioceptives du cou et des membres se projetant aussi au niveau de la voie réticulospinale, il n'est pas exclu que les différentes réponses et latences observées entre les ES et les membres inférieurs puissent s'expliquer par un contrôle différent des voies vestibulospinale et réticulospinale, toutes deux stimulées par l'EVS (Guillaud et al. 2020).

En bref, un contrôle vestibulospinal sur les muscles du dos est présent chez l'humain. Tandis que certaines études suggèrent une réponse à l'EVS similaire entre les muscles du dos et ceux des membres inférieurs (Ali et al. 2003), d'autres études avancent des rôles et modulations différents entre ces deux groupes musculaires, avec des réponses plus constantes et de moindres modulations pour les muscles du dos (Desgagnés et al. 2021; Guillaud et al. 2020).

La prochaine partie de ce mémoire porte sur l'excitabilité spinale (excitabilité motoneuronale) et plus précisément le réflexe d'étirement. Les raisons de notre intérêt pour cette mesure reposent principalement dans la neurophysiologie des variables mesurées à la TMS et l'EVS. Pour rappel, ces dernières nous permettent de mesurer l'excitabilité des voies corticospinale et vestibulospinale dans leur ensemble respectivement, mais les MEP et réponses à l'EVS peuvent donc refléter les modulations provenant des niveaux cortical/vestibulaire et/ou spinal sans que l'on puisse déterminer précisément leur origine (Goss et al. 2011). Il est possible de dissocier le niveau où siège la modulation en utilisant, par exemple, les stimulations magnétiques paires qui renseignent

sur l'excitabilité de réseaux de neurones corticaux ou encore en utilisant des techniques permettant d'estimer l'excitabilité spinale (motoneuronale), comme le réflexe H ou le réflexe d'étirement.

1.3.3 Réflexe d'étirement : une approximation du niveau d'excitabilité spinale

1.3.3.1 Anatomie et principe

D'après une revue témoignant de l'histoire des réflexes, la découverte de ces derniers remonte à plus de 300 ans (Boes 2014). C'est en 1660 que Descartes décrit le réflexe comme un mouvement simple entraînant le retrait du pied d'un feu, et qui proviendrait du système nerveux central et périphérique sans passer par la glande pinéale, siège présumé de l'âme à cette époque. Les réflexes étaient donc déjà perçus comme des mouvements involontaires. Mais c'est dans la fin du XIXe siècle, avec les pionniers de la neurologie tels que Wilhelm Erb, Joseph Babinski et William Gowers, que l'examen clinique neurologique d'aujourd'hui a trouvé origine et que le réflexe d'étirement musculaire a été documenté. La lumière sur ce réflexe fut principalement apportée par Erb et Westphal, mais il fut auparavant mis en évidence et employé par Charcot qui observa ce réflexe myotatique augmenté dans le cadre d'une lésion du motoneurone supérieur, impliqué dans la modulation de ce réflexe (Boes 2014).

Ce réflexe myotatique est simple; lorsqu'un muscle est rapidement étiré, par une percussion du tendon par exemple, une contraction rapide va être effectuée en réponse à cet étirement, possiblement dans le but de protéger l'intégrité du muscle, c'est-à-dire pour éviter de blesser le muscle lors d'un étirement au-delà de ses limites physiologiques (Purves 2004). Ce réflexe servirait également à maintenir la posture du corps en effectuant des réajustements de contractions musculaires permanents en fonction des positions et étirements des muscles (Purves 2004). L'étirement est capté par les fuseaux neuromusculaires qui sont disposés en parallèle aux fibres musculaires au sein de la quasi-totalité des muscles squelettiques. Leur sensibilité à l'étirement est assurée par l'activité des motoneurones gamma (ou neurones fusimoteurs). L'information provenant des fuseaux neuromusculaires est transmise par les fibres sensibles afférentes Ia et II qui vont relayer l'information dans la substance grise de la moelle épinière en passant par la racine dorsale (Purves 2004). Les fibres sensibles vont ensuite faire synapse directement avec le motoneurone alpha (boucle réflexe monosynaptique); lorsque le seuil de dépolarisation est atteint, le motoneurone alpha est dépolarisé et les potentiels d'action seront transmis au muscle pour causer une contraction réflexe en passant par la racine ventrale (Purves 2004). Il s'agit donc d'un réflexe monosynaptique phasique permettant une contraction musculaire rapide et transitoire (Latash 2012). En plus de cette activité monosynaptique, les neurones sensitifs vont faire d'autres synapses avec des interneurones inhibiteurs ou facilitateurs qui vont eux-mêmes faire

synapses également avec le motoneurone inférieur. Ces interneurons vont moduler le réflexe myotatique, en provoquant par exemple une inhibition simultanée du muscle antagoniste au muscle contracté (Blumenfeld 2010).

Le réflexe d'étirement et le réflexe H mesurent principalement la même chose : la boucle réflexe monosynaptique se produisant au niveau spinal. Seulement, plutôt qu'utiliser une stimulation mécanique d'étirement tendineux ou musculaire, le H réflexe en est son analogue électrique et vient stimuler directement la fibre nerveuse afférente. Cette stimulation directe court-circuite le fuseau neuromusculaire et limite donc toute influence des fuseaux neuromusculaires et activité fusimotrice sur l'excitabilité de la fibre nerveuse afférente la, contrairement au réflexe d'étirement qui est une stimulation mécanique (Knikou 2008). Le réflexe H est également plus facilement reproductible en comparaison au réflexe d'étirement dont les caractéristiques mécaniques et modalités d'évaluations limitent sa reproductibilité entre les essais et conditions (McNeil et al. 2013). L'étude de ce réflexe H peut servir à évaluer l'excitabilité motoneuronale chez l'humain. Il peut être étudié pour tous les muscles où le nerf périphérique est accessible comme le soléaire et les gastrocnémiens (nerf tibial) (Palmieri et al. 2004).

Cependant, à cause de l'anatomie des muscles et des nerfs du dos, il est très complexe, voire impossible d'y évoquer le réflexe H (Palmieri et al. 2004). D'autres méthodes existent pour évaluer l'excitabilité motoneuronale au niveau du dos en remplacement du réflexe H, comme les CMEP (de l'anglais *cervico medullary motor evoked potential*) où l'on stimule magnétiquement la voie spinale au niveau de la jonction cervicomédullaire ; cette technique est toutefois douloureuse pour le participant et il est souvent difficile d'obtenir des réponses (Chiou et al. 2018a; McNeil et al. 2013). Le réflexe d'étirement demeure ainsi la technique la plus simple pour obtenir une mesure de l'excitabilité motoneuronale pour les circuits impliqués dans le contrôle des muscles du dos.

1.3.3.2 Le réflexe d'étirement des muscles du dos

Le réflexe d'étirement est observable à divers endroits du corps, pour différents muscles. Bien qu'il soit la plupart du temps évoqué au niveau des extenseurs du genou (Chow et al. 2020), des fléchisseurs plantaires (Andersen and Sinkjaer 1999) ou encore des muscles du coude (McGibbon et al. 2013) il est possible d'observer le réflexe d'étirement pour les muscles du dos (Beith 2012; Dimitrijevic et al. 1980; Hjortskov et al. 2005; Skotte et al. 2005; Tani et al. 1997; Zedka et al. 1999). La stimulation, sous forme de tapes, se fait de manière générale à l'aide d'un marteau réflexe, mais la localisation de la stimulation peut différer. Cette dernière peut se réaliser entre deux processus épineux (Tani et al. 1997) ou latéralement aux vertèbres lombaires (Beith 2012; Dimitrijevic et al. 1980; Skotte et al. 2005; Zedka et al. 1999). Une réponse en deux temps est alors mesurée

par EMG. La première est appelée la réponse de courte latence (R1) et la deuxième de longue latence (R2). En moyenne, la latence de R1 peut aller de 12 ms (Beith 2012; Dimitrijevic et al. 1980; Skotte et al. 2005) à 19ms (Zedka et al. 1999) et varie selon le niveau vertébral mesuré (Tani et al. 1997). Il faut cependant prendre en considération la durée de la tape induite sur les paraspinaux, ce qui pourrait donner une latence réelle de 7.4 ± 1.4 ms (Skotte et al. 2005). La latence de R2 varie pour sa part de 30 à 50 ms (Dimitrijevic et al. 1980; Tani et al. 1997; Zedka et al. 1999) et varie également selon le niveau mesuré (Tani et al. 1997).

La reproductibilité et la courte latence de R1 prônent en la faveur d'une réponse mono- ou oligo-synaptique (une ou deux synapses centrales) et donc une boucle réflexe uniquement spinale. Pour R2, la variabilité des réponses, la plus longue latence ainsi que la réponse bilatérale symétrique en cas d'une stimulation unilatérale, suggère la présence d'un réflexe polysynaptique (Dimitrijevic et al. 1980) passant par une boucle transcorticale (supraspinale) (Calancie and Bawa 1985; Tani et al. 1997). Dans ce mémoire, R1 et R2 seront mesurés et analysés puisqu'ils renseignent sur des réseaux/boucles réflexes différentes.

1.4 Douleur expérimentale

1.4.1 Nociception et douleur

Selon la définition reconnue de l' « International Association for the Study of Pain » la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes » (Raja et al. 2020). La douleur est donc la perception subjective d'une lésion réelle ou potentielle, tandis que la nociception représente l'ensemble des processus neurophysiologiques permettant la transduction, la transmission et la modulation des stimuli (Mischkowski et al. 2018). L'encodage d'un stimulus nociceptif se fait à travers de multiples structures nerveuses à commencer par les nocicepteurs. Ces derniers correspondent aux terminaisons nerveuses de nerfs sensitifs dont les corps cellulaires trouvent leur origine dans les ganglions de la racine dorsale et se projetant dans la moelle épinière. On les trouve dans la plupart des parties du corps telles que la peau, les os, les muscles ou encore les viscères. Ils ont pour but de transformer les stimuli nociceptifs en potentiels gradués qui deviendront potentiellement des potentiels d'actions, par la suite relayés dans des axones peu ou pas myélinisés, ayant une vitesse de conduction plutôt lente. C'est ce qu'on appelle la transduction, qui est la première étape de la nociception (Mertens et al. 2015). Ces fibres de petits diamètres sont catégorisées dans le groupe A δ (5 à 30m/s) et C (moins de 2m/s). Les fibres A δ qui ont une vitesse de conduction plus rapide, mènent à la première sensation de douleur. Si l'intensité du stimulus nociceptif devient plus importante, les fibres C sont alors impliquées et vont produire la deuxième sensation douloureuse, plus diffuse et persistante (Purves 2004).

La deuxième étape, appelée transmission, est le voyage du signal nociceptif, des récepteurs jusqu'à la moelle épinière puis au cerveau (Mertens et al. 2015). Lorsque les récepteurs nociceptifs sont activés, l'information sensitive va être relayée par un neurone nociceptif entrant dans la moelle épinière par la corne dorsale pour former, avec des collatérales, la voie dorsolatérale de Lissauer. Le nerf nociceptif relayant le signal nerveux y fait donc synapse et va par la suite décrosser au même niveau pour monter au tronc cérébral et thalamus par le quadrant antérolatéral de l'hémi moelle controlatérale au côté stimulé. On retrouve plusieurs voies participant au trajet et l'intégration des stimuli nociceptifs. Il y a premièrement la voie spinothalamique, qui renseigne sur la composante sensori-discriminative de la douleur (localisation, intensité, qualité) en conduisant les afférences vers le noyau ventral postérieur latéral puis vers les aires somatosensorielles primaires et secondaires. La composante affectivo-émotionnelle (aspect désagréable de la douleur, modifications autonomes, peur et anxiété) est relayée par un ensemble complexe de voies pour être intégrée au niveau de la formation réticulée, du cortex cingulaire, de l'insula, de la matière grise périaqueducule, du colliculus supérieur, de la protubérance, de l'amygdale, de l'hypothalamus et du noyau thalamique médian (Mertens et al. 2015; Purves 2004). Ce processus d'intégration au niveau cortical est la troisième étape et est appelé perception et précède la quatrième et dernière étape qui est la modulation de la douleur (Mertens et al. 2015).

1.4.2 Les différents paramètres d'évaluation

Plusieurs tests, échelles, scores peuvent être utilisés pour évaluer la douleur. Ils peuvent varier selon les composantes de la douleur visées (sensori-discriminative, affectivo-émotionnelle), la situation évaluée (douleur expérimentale, clinique) ou encore le paramètre recherché (intensité de la douleur, tolérance à la douleur, localisation de la douleur...).

La variable principale d'intérêt est de manière générale l'intensité de la douleur. On retrouve comme échelles les plus connues et utilisées : la « Numeric Rating Scale » (NRS) ou échelle numérique, la « Verbal Rating Scale » (VRS) ou échelle verbale, la « Visual Analog Scale » (VAS) ou échelle visuelle analogue et la « Face Pain Scale-revised » (FPS-R) ou échelle des visages. La FPS-R est une échelle sur 6 points représentant 6 visages plus ou moins déformés par la douleur et représentant chacun une intensité de douleur numérique (0-2-4-6-8-10) (Hicks et al. 2001). Tandis que l'on retrouve la FPS-S pour la population clinique pédiatrique, les trois premières sont couramment utilisées chez les adultes et sont décrites dans le cadre clinique dans une revue de Karcioğlu en 2018 (Karcioğlu et al. 2018). La NRS est une échelle sur 11 points consistant à demander au participant de noter sa douleur par une valeur numérique de 0 à 10, le 0 correspondant à une « absence de douleur » et 10 à la « pire douleur imaginable » (Karcioğlu et al. 2018). La VAS est une ligne continue horizontale ou verticale dont les extrémités correspondent à « absence de douleur » et « pire douleur imaginable ». Le

participant est invité à y placer un trait, à un point précis correspondant à son niveau de douleur. La VRS est une échelle sur cinq points correspondant à 4-5 mots ou phrases décrivant la douleur comme « absente », « faible », « modérée », « sévère » et parfois « maximale » (Ferreira-Valente et al. 2011; Karcioğlu et al. 2018). Ces trois échelles ont une bonne corrélation entre elles, mais il faut tout de même adapter le choix de celle utilisée selon le patient visé (du moins en clinique). Selon Karcioğlu et al. (2018), la VAS, NRS, et VRS sont toutes les trois valides, fiables et appropriées en contexte clinique, mais avec quelques limites et difficultés pour la VAS qui peut être remplacée par exemple par la VRS, la FPS-R ou encore la NRS (Dworkin et al. 2005; Karcioğlu et al. 2018) dans les populations gériatriques et/ou atteintes cognitivement.

Dans le cadre expérimental, ces 4 échelles sont capables de différencier des changements dans l'intensité de douleur lors d'immersion à différentes températures d'eau froide (1°C, 3°C, 5°C et 7°C) et sont valides et très réactives pour détecter un changement, bien que la NRS semble supérieure (Ferreira-Valente et al. 2011). Sa facilité d'utilisation la rend également la plus utilisée en recherche et en clinique (Ferreira-Valente et al. 2011). Dans ce mémoire la NRS a été utilisée pour mesurer la douleur induite par le modèle expérimental.

1.4.3 Les facteurs influençant l'évaluation de la douleur

L'évaluation subjective d'une douleur clinique peut être influencée par les différents affects gravitant autour de la situation clinique (Petersen-Felix and Arendt-Nielsen 2002; Staahl and Drewes 2004). En revanche, ce ne sont pas les seuls facteurs influençant la perception de la douleur. Nous allons donc discuter de manière non exhaustive de quelques facteurs pouvant influencer l'évaluation de la douleur, notamment expérimentale. La description complète de l'ensemble de ces facteurs dépasserait la thématique de ce mémoire; nous jugons cependant pertinent d'introduire les principaux qui peuvent influencer la perception de la douleur.

Même dans un modèle expérimental de douleur, certains facteurs comme le sexe ou l'ethnie peuvent influencer les résultats et soulignent l'importance de contrôler et prendre en compte ces paramètres avant d'extrapoler les résultats (Fillingim et al. 2009; Kim et al. 2017; Racine et al. 2012). Par exemple, les minorités ethniques ont une plus forte sensibilité à la douleur que les blancs non hispaniques et montrent une tolérance plus faible, de plus fortes intensités de douleur et d'inconfort rapportées lors de la même stimulation nociceptive (douleur expérimentale) (Kim et al. 2017). Concernant le sexe, les comparaisons de sensibilité envers les douleurs clinique et expérimentale entre les hommes et les femmes sont hétérogènes selon les pathologies étudiées ainsi que les modalités de douleurs expérimentales utilisées (Fillingim et al. 2009; Racine et al. 2012). La prévalence de la plupart des pathologies douloureuses est plus importante chez les femmes tandis que lors de modèles expérimentaux elles développent une sommation temporelle ainsi qu'un niveau de douleur plus

important pour des modalités telles que le chaud le froid ou la pression mais sans différence pour la douleur ischémique en comparaison aux hommes (Fillingim et al. 2009; Racine et al. 2012). Certains facteurs peuvent expliquer ces différences inter-sexes comme les variations d'hormones lors du cycle menstruel. Par exemple, les seuils de douleurs thermiques, mécaniques, électriques, ischémiques ou encore les seuils de douleur à la pression au niveau du dos, ainsi que l'efficacité de mécanismes de contrôle et modulation de la douleur (« Diffuse noxious inhibitory control » (DNIC)) sont différents selon les phases menstruelles (Bajaj et al. 2002; Riley et al. 1999; Tassorelli 2002; Tousignant-Laflamme and Marchand 2009). Les résultats divergent grandement dans les études, mais cette variabilité pourrait être principalement expliquée par des différences de définitions des stades menstruels entre les auteurs. De plus, il est avancé que l'œstradiol aurait tendance à protéger contre une douleur aiguë (diminution de la douleur rapportée) et d'autres hormones sexuelles comme la progestérone et la testostérone pourraient être impliquées dans la modulation de la douleur (Craft 2007). D'autres facteurs peuvent être aussi impliqués dans ces différences de sexe comme les systèmes opioïde endogène, dopaminergique, sérotoninergique et NMDA (N-méthyl-D-aspartate) (Fillingim et al. 2009; Melchior et al. 2016). Enfin, les représentations sociales admises pour chaque genre peuvent influencer la perception et évaluation de la douleur (Fillingim et al. 2009; Melchior et al. 2016; Miller and Newton 2006; Myers et al. 2003). Par exemple, il a été montré qu'un homme rapporte une intensité de douleur au froid plus faible (Levine and Lee De Simone 1991) ainsi qu'un seuil de douleur à la pression plus haut (Gijsbers and Nicholson 2005) lorsque la prise de mesure est réalisée par une femme plutôt qu'un homme, tandis que les femmes n'étaient pas influencées par le sexe de la personne évaluatrice (Gijsbers and Nicholson 2005; Levine and Lee De Simone 1991).

L'attention de la personne, ses attentes ainsi que le contrôle de la situation modulent aussi la perception de la douleur (Wiech et al. 2008). Détourner l'attention du participant d'un stimulus douloureux diminue l'activation des zones cérébrales responsables des composantes sensori-discriminative, cognitive et affectivo-émotionnelle de la douleur telles que le cortex somatosensoriel primaire et secondaire, l'insula, le thalamus ainsi que le cortex cingulaire antérieur tout en diminuant l'intensité de douleur perçue (voir revue (Wiech et al. 2008)). De plus, si le participant a lui-même le contrôle sur le stimulus nociceptif (possibilité de l'arrêter ou de s'en retirer) l'intensité de la douleur perçue est plus faible que si le contrôle est externe (Wiech et al. 2008). Cette sensation de contrôle se reflète par des diminutions d'activités dans des zones cérébrales reliées à l'intégration de la douleur comme le cortex cingulaire antérieur, l'insula et le cortex somatosensoriel secondaire (Salomons et al. 2004). Les attentes d'un participant sur l'intensité du niveau de douleur expérimentale qu'il va recevoir va conditionner également l'évaluation de l'intensité de douleur. Pour un stimulus douloureux d'une même intensité, si le participant s'attend à ce qu'il soit de forte intensité, la cotation de douleur sera plus élevée que s'il s'attend à une faible intensité et inversement (Keltner et al. 2006; Koyama et al. 2017). Ici encore, ces attentes modulent

les processus nerveux sous-jacents à travers l'activation/inhibition de différentes zones cérébrales comme le cortex somatosensoriel primaire, l'insula, le cortex cingulaire antérieur et le noyau cunéiforme (Keltner et al. 2006; Koyama et al. 2017).

Finalement, certaines habitudes de vie et alimentaires modifient les seuils de sensibilité à la douleur. On associe notamment la prise quotidienne de caféine (café, thé, boissons énergisante, soda, chocolat) à des seuils de douleur à la pression et la chaleur plus haut ainsi qu'une tolérance à la chaleur douloureuse plus haute (Overstreet et al. 2018). La qualité du sommeil joue également un rôle, car l'on retrouve une tolérance à la douleur (au froid) diminuée en présence d'insomnie, de problèmes d'endormissement et de troubles d'efficacité du sommeil (Sivertsen et al. 2015).

Cette description est loin d'être exhaustive et retrace ainsi quelques exemples de facteurs pouvant conditionner l'évaluation de la douleur expérimentale. Il est bien entendu impossible ou très difficile de tout contrôler dans le cadre d'une étude scientifique transversale, mais il reste important de les considérer pour pouvoir standardiser l'expérimentation et favoriser sa validité interne.

1.4.4 Les différents types de douleur expérimentale

Dans le cadre de cette maîtrise, nous avons réalisé une revue systématique avec méta-analyse publiée dans la revue « *European Journal of Pain* », afin de documenter l'effet de la douleur expérimentale sur l'excitabilité corticospinale mesurée à la TMS (voir Annexe 1 (Rohel et al. 2021)). Bien que l'objectif de la revue ne fût pas de recenser tous les modèles de douleur expérimentale existants, elle a permis d'avoir une idée des modèles régulièrement utilisés dans les écrits scientifiques. Une première typologie basée selon la durée de la douleur nous permet d'obtenir de prime abord deux catégories : la douleur phasique (quelques millisecondes à quelques secondes) et la douleur tonique (quelques minutes à plusieurs heures ou jours). Nous retrouvons des modalités telles que la stimulation électrique et la stimulation laser pour la douleur phasique. Ces stimuli nociceptifs sont souvent utilisés pour évaluer les réflexes de protection comme le réflexe nociceptif de retrait au niveau du pied (Andersen et al. 1999), du cou (Serrao et al. 2015), du bras (Peterson et al. 2014), mais aussi du dos (Massé-Alarie et al. 2019). On retrouve pour la douleur tonique des modalités telles que la stimulation chimique (capsaïcine, injection de liquide salin hypertonique, injection de facteurs de croissance neuronaux, injection d'acide, injection de substances algiques, huile de moutarde), la stimulation thermique (froid ou chaud), l'ischémie ou les douleurs induites par les exercices en contraction excentrique (Delayed Onset Muscle Soreness-DOMS, en anglais). La douleur tonique permet de tester l'influence de la douleur sur des variables neurophysiologiques, psychophysiques, ou cérébrales (par imagerie cérébrale par exemple). Outre la durée de

douleur et les but visés selon les modèles de douleur, ces dernières ciblent des niveaux tissulaires différents comme le niveau cutané, sous-cutané ou encore musculaire, mais aussi des fibres nerveuses nociceptives différentes (StaaH and Drewes 2004). Des modèles expérimentaux de douleurs viscérales peuvent également être mis en place, mais ils représentent des défis techniques plus importants.

L'utilisation des modèles de douleur expérimentaux revêt certains avantages, mais présente aussi certains inconvénients. Les avantages résident dans la standardisation de la procédure puisque l'expérimentateur peut contrôler la nature de la douleur, sa localisation, son intensité, sa fréquence ainsi que sa durée. De plus, le participant peut être comparé à lui-même dans le temps, ce qui va diminuer la variabilité inter-individus. Ce sont donc des modèles reproductibles, et qui ont leur importance dans le cadre de la recherche pharmaceutique notamment pour tester l'efficacité de molécules et médicaments analgésiques en faisant le lien entre études animales et études cliniques. Cet avantage de standardisation représente également la principale limite à l'extrapolation de ce type de modèle. En effet, la douleur est une sensation multidimensionnelle et subjective. Un modèle de douleur expérimental ne représente donc pas la réalité clinique, qui peut associer plusieurs pathologies et dans laquelle un certain nombre d'affects émotionnels, psychologiques, culturels peuvent venir influencer la perception de la douleur. Ces modèles expérimentaux sont aussi limités dans le temps et ne permettent qu'une observation à un stade aigu, voir subaigu (Petersen-Felix and Arendt-Nielsen 2002; StaaH and Drewes 2004).

1.4.5 La lombalgie expérimentale

Pour les raisons évoquées précédemment, travailler auprès de populations cliniques plutôt qu'avec de la douleur expérimentale revêt quelques difficultés. Les individus souffrant de lombalgie non spécifique représentant environ 90% de la population lombalgique (Koes et al. 2006); la variabilité inter-individu est augmentée par l'hétérogénéité retrouvée dans cette population, que ce soit sur le plan structurel, histochimique ou encore neuromusculaire. La variabilité des facteurs est telle et les facteurs influençant cette condition sont tellement nombreux, qu'il est difficile de déterminer si les modifications des variables observées proviennent de la douleur lombaire en elle-même ou non (Ross et al. 2015).

Plusieurs modalités sont utilisées pour les modèles de lombalgie expérimentale comme le salin hypertonique (Hodges et al. 2003, 2013; Tsao et al. 2011c; Zedka et al. 1999). Une étude de Tsao en 2010 (Tsao et al. 2010b) a comparé l'injection de solution saline hypertonique (0.2 mL, 5% NaCl) injectée dans un muscle ou dans le ligament interépineux L4/L5 à une injection dans le muscle longissimus lombaire du même niveau. L'injection dans le ligament a causé une douleur de plus grande intensité, de plus grande zone algique, et de plus longue

durée que l'injection dans le muscle. La douleur induite par l'injection ligamentaire n'était pas influencée par la contraction ou l'étirement musculaire, contrairement à la douleur induite par l'injection musculaire dont l'intensité diminuait lorsque étaient effectués des mouvements du tronc en flexion (étirement) et extension (contraction). Cette diminution de douleur lorsque l'injection était faite en musculaire pourrait s'expliquer par la vascularisation supérieure du muscle en comparaison au ligament, qui offrirait une diffusion d'eau plus importante et donc une évacuation plus rapide du salin. L'injection dans le ligament faciliterait donc la prise de mesures sur la durée et serait donc un meilleur modèle qu'une injection musculaire. L'injection de solution saline a également été utilisée par Zedka et al. (1999) dans le muscle ES latéralement à L3 (Zedka et al. 1999) pour évaluer les modifications du contrôle moteur (résultats décrits au paragraphe 1.2.2) et comparée à l'effet d'une douleur mécanique (via la pression de la pointe d'une vis à bois) et électrique sur le réflexe d'étirement (résultats décrits au paragraphe 1.5.2). Dubois et son équipe (Dubois et al. 2011) ont comparé l'effet d'une douleur thermique en utilisant une thermode placée sur le processus épineux de L5 sur l'activité EMG ainsi que la cinématique lombo-pelvienne lors d'une tâche de flexion/extension. Les résultats ont été comparés lorsque le modèle de douleur était utilisé sur des participants sans atteinte et des patients souffrant de lombalgie chronique. Les résultats ont été décrits plus haut (paragraphe 1.2.2), mais il reste intéressant de noter que les modifications de stratégies motrices étaient sensiblement identiques pour la douleur expérimentale lombaire provoquée chez le groupe des participants sans atteinte que celles observées chez des patients avec lombalgie.

Le dernier modèle de douleur lombaire retrouvé était réalisé à l'aide de la capsaïcine. Dans le cadre de douleur lombaire expérimentale, c'est une crème à base de capsaïcine, un alcaloïde naturel qui provient de plantes de la famille *capsicum*, plus connue dans notre alimentation comme la famille des piments, qui est appliquée dans le dos. La capsaïcine (0.075%) fut utilisée dans l'étude de Ross (Ross et al. 2015) en combinaison à de la chaleur afin d'observer les modifications de contrôle par étude cinématique et EMG (résultats décrits au paragraphe 1.2.2). Ce modèle est attrayant car il est peu invasif et permet de produire un niveau suffisant de douleur, mais aussi de reproduire la symptomatologie motrice observée chez les patients souffrant de lombalgie (i.e. modification de la rigidité lombaire). En revanche, la représentativité de ce modèle d'une lombalgie clinique peut être limitée par la structure visée. De fait, ce modèle à base de capsaïcine touche la surface cutanée, contrairement à la lombalgie clinique qui toucherait plutôt des structures musculaires et articulaires (Urits et al. 2019a). Lorsqu'appliquée sur l'avant-bras ou sur le mollet, l'association de chaleur à la capsaïcine permet d'obtenir une sensibilisation centrale et périphérique de la douleur, une plus grande intensité de douleur que l'utilisation seule de capsaïcine et une plus grande zone d'hyperalgésie secondaire (Linde and Srbely 2019). Cette potentialisation des effets de la capsaïcine par la chaleur serait causée par l'effet synergique de la chaleur sur les récepteurs visés par la capsaïcine, les récepteurs TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1). On observe ainsi de l'hyperalgésie primaire et secondaire associées à de l'allodynie et de la douleur

référé, qui sont des caractéristiques communes retrouvées lors de lombalgies cliniques (Linde and Srbely 2019; O'Neill et al. 2012; Price et al. 2018). La capsaïcine permet donc de réaliser un paradigme de douleur non invasif, stable, perdurant dans le temps et provoquant des hyperalgésies et une sensibilisation centrale. Il est tout de même bon de mentionner que l'apparition de sensibilisation centrale et d'hyperalgésie est très variable dans une population sans atteinte. Ceci pourrait provenir de différences dans les enzymes nécessaires à la dégradation de la capsaïcine ou encore de différences intersujets au sein des récepteurs TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1), (O'Neill et al. 2012). Les personnes aux cheveux roux ont par exemple une sensibilité inférieure à la capsaïcine (application cutanée au poignet et avant-bras) que celles aux cheveux blonds/foncés. Cette différence serait liée à des mutations associées à la couleur des cheveux, impliquant des mécanismes différents de modulations de la douleur (systèmes opioïdes et endorphiniques) et donc une sensibilité différente à la capsaïcine (Andresen et al. 2011; O'Neill et al. 2012).

1.5 Lombalgie et mesures neurophysiologiques

Nous avons présenté jusqu'à maintenant les différentes modifications du contrôle moteur observables chez les patients qui souffrent de lombalgie, les types de douleurs expérimentales ainsi que leurs avantages et inconvénients. Nous avons également présenté les différentes voies responsables de ce contrôle moteur et les techniques permettant d'évaluer leur activité. Pour finir notre tour d'horizon, nous allons maintenant présenter les effets de la lombalgie sur le contrôle cortical et corticospinal des muscles du dos testé par la TMS ainsi que sur le réflexe d'étirement. Aucune étude n'ayant été réalisée sur l'EVS et la lombalgie, nous ne pouvons mentionner de tels résultats dans cette partie.

1.5.1 TMS et lombalgie

Les modulations et réorganisations du système nerveux central induites par la lombalgie ont été mises en évidence grâce à des études de TMS sur les différentes variables énoncée au paragraphe 1.3.1.2. Des variations d'excitabilité corticospinale sont observées aux stades aigu et chronique. Pour faciliter la compréhension des différentes études, le Tableau 1 présente les résultats obtenus.

Lombalgie aiguë ou expérimentale

Il existe peu d'études évaluant la lombalgie aiguë (Chang et al. 2019; Tsao et al. 2011c). Une manière alternative d'étudier l'effet d'une douleur aiguë est de la reproduire avec un modèle de douleur expérimentale. En injectant du liquide salin hypertonique dans les ligaments interépineux entre L3/L4 et L4/L5, Tsao et al. (2011c) ont montré

que des modifications d'excitabilité corticospinale étaient présentes pendant la douleur et variaient selon les muscles (Tsao et al. 2011c). Ils ont ainsi retrouvé une augmentation de l'excitabilité corticospinale vers les muscles superficiels du tronc (OE et LES) et une diminution pour le TrA, un muscle profond. Cette diminution d'excitabilité fut également retrouvée en lombalgie aiguë clinique, où le volume de la carte motrice en M1 des muscles paraspinaux lombaires (mesurés au niveau L3 et représentant l'excitabilité corticospinale) est diminuée par rapport à des participants sans atteinte. Ces résultats suggèrent alors une réduction de l'excitabilité corticospinale plutôt qu'une réorganisation de la représentation corticale qui ne semble pas être encore installée à ce stade de la pathologie avec un centre de gravité et un nombre de pics de réponses sur les cartes motrices identiques aux participants contrôles (Chang et al. 2019).

Lombalgie chronique

Une réorganisation corticale semble être davantage installée lorsque la lombalgie est chronique. En effet, les représentations corticales des différents muscles du tronc (multifides profonds, longissimus, ES) perdent leurs séparations spatiales et viennent se chevaucher, possiblement au détriment d'un contrôle sélectif des muscles (Elgueta-Cancino et al. 2018; Schabrun et al. 2017; Tsao et al. 2008, 2011b). Cette perte de sélectivité impliquerait un recrutement des muscles « en masse », pour protéger la zone douloureuse et pourrait être à l'origine de certains des troubles moteurs discutés précédemment (Elgueta-Cancino et al. 2018; Schabrun et al. 2017; Tsao et al. 2008, 2011b). Ce chevauchement est dû à des déplacements des cartes motrices – deux études ont montré un déplacement antérieur des représentations corticales pour les LES (Elgueta-Cancino et al. 2018; Schabrun et al. 2017). Tsao et al. (2011b) a également montré des organisations différentes pour les fascicules profonds des muscles multifides, le longissimus (Tsao et al. 2011b) et le TrA (Tsao et al. 2008), mais avec des déplacements respectifs de cartes motrices plus postérieur et postéro-lateral en comparaison à des participants sans atteinte. La littérature est donc contradictoire sur les différents déplacements des cartes motrices, mais cela pourrait provenir des différences dans les muscles étudiés, dans les méthodes d'enregistrement EMG (électrodes de surface ou intramusculaires) qui pourraient capter l'activité de différents groupes musculaires ou encore des différences entre les échantillons étudiés provoquées par l'hétérogénéité importante de cette population. Fait intéressant, le déplacement et l'augmentation du volume de la représentation corticale du TrA en lombalgie chronique sont corrélés positivement au délai augmenté d'activation du TrA pendant une flexion ou extension rapides du bras (APA), soulignant ainsi le lien entre réorganisations corticales et modification du contrôle moteur du tronc (Tsao et al. 2008).

L'excitabilité corticospinale varie également chez les patients souffrant de lombalgie chronique. Ceci peut être objectivé en mesurant le volume des représentations corticales du tronc. Tandis que le volume de la carte

motrice du TrA est augmenté (Tsao et al. 2008), on retrouve globalement des cartes motrices plus petites chez les patients lombalgiques pour les muscles ES, longissimus et multifides (Elgueta-Cancino et al. 2018; Tsao et al. 2011b), avec un volume inversement corrélé à l'intensité de la douleur (Elgueta-Cancino et al. 2018; Schabrun et al. 2017). Cette diminution d'excitabilité se traduit également par une augmentation du seuil moteur ainsi que du seuil d'apparition des périodes de silence des muscles LES (Strutton et al. 2005). L'augmentation du seuil moteur est notamment corrélée positivement aux scores à l'« Oswestry Disability Index » ainsi qu'au niveau de douleur rapporté (Strutton et al. 2005) : donc les participants ayant une incapacité fonctionnelle plus élevée avaient un seuil moteur plus élevé (donc une excitabilité corticale plus basse). Ces résultats soulignent le lien entre modifications corticales motrices et fonctionnelles.

L'excitabilité des réseaux de neurones inhibiteurs de M1 (SICI) a été testée pour certains muscles du tronc en lombalgie chronique. Une inhibition intracorticale moins importante pour les multifides superficiels et muscles abdominaux (TrA et OE) a été observée chez les personnes qui souffrent de lombalgie chronique comparativement à des participants sans douleur lombaire. Cette désinhibition intracorticale pourrait favoriser la plasticité cérébrale à la recherche et l'élaboration de nouveaux patrons moteurs pour compenser les perturbations provoquées par la lombalgie (Massé-Alarie et al. 2012, 2016a). Aucune différence n'a cependant été trouvée lors des protocoles de facilitation entre participants lombalgiques et sans atteinte (Massé-Alarie et al. 2016a).

Tableau 1 - 1 : Tableau récapitulatif des variables TMS modifiées par la lombalgie

Type de lombalgie	Modifications à la TMS	Référence
Aiguë (clinique ou expérimentale)	Variation d'excitabilité corticospinale	
	↗ Excitabilité corticospinale <i>LES</i> et <i>OE</i>	Tsao 2011b
	↘ Excitabilité corticospinale TrA	
↘ Excitabilité corticospinale (réduction volume carte motrice) paraspiniaux (L3)	Chang 2019	
Chronique (clinique)	Chevauchement des représentations corticales (multifide profond, longissimus, <i>LES</i>)	
	→ Déplacement antérieur représentations corticales paraspiniaux, <i>LES</i> et multifides	Schabrun 2017, Elgueta-Cancino 2018
	→ Déplacement postérieur et postéro lat représentations corticales longissimus, TrA	Tsao 2008, 2011a
	Diminution excitabilité corticospinale	
	↘ volume représentations corticales <i>Longissimus</i> , multifides, <i>ES</i>	Elgueta-Cancino 2018, Tsao 2011a
	↗ Seuil moteur <i>LES</i>	Strutton 2005
	↗ Seuil d'apparition période de silence <i>LES</i>	
	Augmentation excitabilité corticospinale	
	↗ volume représentation corticale TrA	Tsao, 2008
	↘ inhibition intra corticale (SICI) Multifides, TrA, Oblique interne → Désinhibition intracorticale	Massé-Alarie 2012, 2016a

ES = Erector Spinae, *LES* =Lumbar Erector Spinae, *OE*= Obliquus externus abdominis, TrA= Transversus abdominis, SICI = short interval intracortical inhibition.

Le contrôle de la voie corticospinale sur les muscles du dos est donc testable par la TMS et a été étudié dans le cadre de la lombalgie. Au stade chronique, quelques études ont mis en évidence des modifications des cartes motrices, des réseaux inhibiteurs ainsi que des variations d'excitabilité corticospinale bien que les résultats divergent et que les études sont peu nombreuses. Au stade aigu avec de la douleur expérimentale, seul Tsao (2011c) a montré des variations d'excitabilité qui diffèrent selon les muscles. D'autres études sont requises d'une part pour préciser l'effet sur la voie corticospinale, mais également pour spécifier l'origine de ces modifications puisque la TMS ne permet pas d'évaluer séparément les niveaux cortical et spinal.

1.5.2 Réflexe d'étirement et lombalgie

L'effet de la douleur lombaire sur le réflexe d'étirement au niveau du dos a été peu étudié et uniquement de manière expérimentale. Zedka et son équipe (Zedka et al. 1999) ont utilisé de la douleur superficielle mécanique (pression du bout d'une vis à bois sur la peau lombaire), électrique (stimulation électrique pendant 500ms à une intensité 4 fois supérieure au seuil de douleur sur l'ES droit) et une douleur profonde (solution saline hypertonique injectée dans l'ES droit) latéralement à L3. Le réflexe d'étirement était évoqué via des tapes à droite, 2 cm latéralement au processus épineux de L3. Cette étude a rapporté une amplitude de la composante de longue latence (R2) augmentée lors des stimulations nociceptives superficielles, mais pas dans le cadre d'une douleur profonde. Aucun effet ne fut observé sur R1 peu importe le type de douleur. Les auteurs suggèrent que cette augmentation de R2 (réflexe polysynaptique d'une boucle transcorticale /supraspinale) représenterait une stratégie d'évitement à visée protectrice face à un stimulus douloureux. L'absence d'effet sur R1 en association à cette augmentation de l'amplitude de R2 suggère une modulation corticale (du moins supraspinale) soulignée par la modulation de la boucle réflexe transcorticale et l'absence de différence au niveau de la boucle monosynaptique spinale.

En bref, aucune étude n'a combiné plusieurs méthodes neurophysiologiques pour déterminer plus spécifiquement l'origine des changements induits par la lombalgie expérimentale. De plus, bien qu'il soit admis que la voie vestibulospinale est impliquée dans le contrôle des muscles du dos, aucune étude n'a tenté de déterminer si la douleur pouvait influencer ce contrôle. La sur-activation musculaire souvent rapportée en cas de lombalgie pourrait ainsi être expliquée par une augmentation de l'activité des voies corticospinales et vestibulospinales, pouvant toutes deux être excitatrices des muscles LES (Ali et al. 2003; Tsao et al. 2011c). L'absence de modulation de R1 rapportée dans la littérature en cas de douleur lombaire expérimentale, nous amène à penser que le niveau spinal serait peu ou pas impliqué dans les modifications de contrôle moteur consécutives à la douleur. Ces quelques principes et idées rapportées dans cette première partie nous permettent de formuler les objectifs et hypothèses suivants.

1.6 Objectifs et hypothèses :

1.6.1 Objectifs

L'objectif général de ce mémoire est d'évaluer l'influence de la douleur lombaire expérimentale sur le contrôle moteur central des muscles du dos.

Les objectifs spécifiques sont de :

- 1.** Employer conjointement différentes techniques de neurostimulation (TMS, EVS, réflexe d'étirement) afin de différencier quelles voies nerveuses descendantes (vestibulospinale, corticospinale) et quels niveaux du système nerveux (cortical, tronc cérébral, spinal) impliqués dans le contrôle des muscles du dos sont modulés en cas de lombalgie.
 - a.** Donc, de tester l'effet de la lombalgie expérimentale (à base de capsaïcine et de chaleur) sur :
 - i.** L'excitabilité corticospinale (MEP);
 - ii.** L'excitabilité des réseaux intracorticaux inhibiteurs et facilitateurs (SICI= inhibiteur / SICF= facilitateur);
 - iii.** Le réflexe vestibulaire (SL et ML);
 - iv.** Le réflexe d'étirement (R1 = excitabilité motoneuronale / R2 = boucle transcorticale/supraspinale).

1.6.2 Hypothèses

Nos hypothèses sont que nous observerons :

- 1.** Une augmentation de l'excitabilité corticospinale et vestibulospinale pendant et après la douleur.
- 2.** Des modulations siégeant principalement au niveau cortical et du tronc cérébral, avec peu d'influence au niveau spinal.

Chapitre 2: The influence of experimental low back pain on neural circuits involved in the control of lumbar erector spinae muscles

Cet article a été soumis au journal « Journal of Neurophysiology».

Rohel Antoine^{1,2}, Desmons Mikaël^{1,2}, Léonard Guillaume³, Desgagnés Amélie^{1,2}, da Silva Rubens⁴, Simoneau Martin^{1,2}, Mercier Catherine^{1,2}, Massé-Alarie Hugo^{1,2*}

¹ Cirris research centre, Centre intégré universitaire de santé et services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale, Quebec City, Canada.

² Faculty of medicine, Université Laval, Quebec City, Canada.

³ Research Center on Aging, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Sherbrooke, Canada.

⁴ BioNR Research Lab, Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, QC, Canada.

Conflict of interest. None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

Acknowledgements.

We acknowledge the help of Jean Leblond (senior statistician) for guidance on nParLD models for the statistics and of Sauro Salomoni for the development of the graphical user interface used for data analysis.

Financial disclosure: The project was funded by REPAR (Quebec Rehabilitation Research Network - Fonds de recherche du Québec – Santé). GL, CM and HMA are supported by a Research Scholar Awards from Fonds de recherche du Québec – Santé (HMA: 281961) and by a discovery grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (HMA: RGPIN-2019-06529). AR is supported by a scholarship from Fonds de recherche du Québec – Santé (289953). MD is supported by a scholarship from Cirris. AD is supported by a scholarship from Fonds de recherche du Québec – Santé (#305029).

The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

***Corresponding author:** Hugo Massé-Alarie, Assistant Professor, Rehabilitation Unit, Université Laval, Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (Cirris), Quebec City, Qc, Canada. E-mail address: hugo.masse-alarie@fmed.ulaval.ca

2.1 Résumé

Introduction: La lombalgie modifie le contrôle moteur de la colonne vertébrale. L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact d'une lombalgie expérimentale sur les différents réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle des muscles du dos. **Méthode:** Chez 30 participants (douleur n=15 ; contrôle n=15), l'excitabilité corticospinale (et intracorticale), vestibulospinale et spinale du muscle erector spinae lombaire ont été respectivement évaluées par la stimulation magnétique transcrânienne (MEP), la stimulation électrique vestibulaire (VMEP) et le réflexe d'étirement (R1, R2) avant, pendant et après de la douleur. Les rapports MEP/R1 et VMEP/R1 ont été calculés pour évaluer séparément l'excitabilité corticale et celle du tronc cérébral. **Résultats:** Une diminution de l'amplitude de R1 et une augmentation du rapport MEP/R1 étaient présents après la disparition de la douleur. **Conclusion:** Ces résultats suggèrent une modulation opposée des réseaux spinaux et corticaux reflétant la présence d'effets consécutifs à la douleur sur les circuits neuronaux moteurs.

2.2 Abstract

Introduction: Low back pain modifies the motor control of the spine. The aim of this study was to determine the impact of experimental low back pain on the different neural networks involved in the control of the back muscles. **Method:** In 30 subjects (pain n=15; control n=15), corticospinal (and intracortical), vestibulospinal and spinal excitability of the lumbar erector spinae muscle were respectively evaluated by transcranial magnetic stimulation (TMS), vestibular electrical stimulation (EVS) and stretch reflex (R1, R2) before, during and after pain. MEP/R1 and VMEP/R1 ratios were calculated to assess cortical and brainstem excitability separately. **Results:** A decrease in the amplitude of R1 and an increase in the MEP/R1 ratio were present after the disappearance of pain. **Conclusion:** These results suggest an opposite modulation of spinal and cortical networks highlighting presence of pain-induced after-effects on motor neuronal circuits.

2.3 Introduction:

Low back pain (LBP) influences spine motor control. Alterations in this control might explain observable differences from pain-free individuals such as a reduction in the range of motion and movement velocity during a spine flexion (Zedka et al. 1999). These differences can also be less obvious such as “in phase” movement of the pelvis and the thorax during walking activity (Lamoth et al. 2002) or differences in the motor patterns of trunk muscles during postural tasks (Hodges and Richardson 1996; Van Dieën et al. 2003). It has been suggested that these differences are the results of a reorganization of motor networks controlling the trunk muscles within the central nervous system (Hodges and Tucker 2011). Transcranial magnetic stimulation (TMS) is one potent technique that may be used to probe the networks within the primary motor cortex (M1). TMS studies showed that the function of intracortical networks (Massé-Alarie et al. 2012, 2016c) and M1 organization (Elgueta-Cancino et al. 2018; Tsao et al. 2008) of trunk muscles were different in chronic LBP (CLBP) compared to pain-free controls. Interestingly, Tsao et al. (2008) observed that a more postero-lateral M1 map of the transversus abdominis (TrA) was associated with its delayed activation during upper limb movements triggering anticipatory postural adjustments (Tsao et al. 2008). Elgueta-Cancino et al. (2018) showed a more anterior M1 map for lumbar erector spinae (LES) in CLBP patients compared to pain-free participants (Elgueta-Cancino et al. 2018). This suggests that, for some individuals LBP can modify the organization of M1 networks involved in motor control of the trunk muscles. However, previous results come from case-control studies impeding to determine causality, i.e. it remains unknown whether pain modifies the organization of M1 networks, whether changes in M1 underlie the onset of pain, or whether these differences are epiphenomena. Although using experimental pain limits the generalization of results to clinical LBP, it allows to assess the effect of pain on trunk motor control outcomes using an experimental design. Systematic reviews provided evidence that experimental pain decreases corticospinal excitability (Burns et al. 2016; Rohel et al. 2021). However, this reduction in corticospinal excitability during pain was present for hand and face M1 representations (Rohel et al. 2021) but was not replicated in back muscles (Tsao et al. 2011c). In addition, most studies testing the effect of experimental pain on corticospinal excitability did not measure motoneuronal excitability (McNeil et al. 2013; Rohel et al. 2021). The absence of motoneuronal excitability measures limits the ability to conclude on the origin of the changes induced by pain (e.g. spinal vs. cortical). Only two studies tested the effect of experimental LBP on neural control of back muscles (Tsao et al. 2011c; Zedka et al. 1999). None of these studies measured cortical and spinal excitability simultaneously to better assess the origin of motor changes. First, Tsao et al. (2011) showed that an injection of hypertonic saline solution in the lumbar interspinous ligament increased the corticospinal excitability of superficial trunk muscles (obliquus externus abdominis and LES) but decreased that of TrA. Second, Zedka et al. (1999) observed that cutaneous pain (electrical or pressure) did not influence the LES short-latency stretch reflex (SR) response, suggesting no influence of pain on motoneuronal excitability.

However, they measured an increase of the amplitude of the long-latency SR response (Zedka et al. 1999). Considering that the long-latency SR would represent a transcortical/supraspinal loop, the latter results suggests that experimental LBP may modify the supraspinal networks involved in spine motor control (Zedka et al. 1999).

Although it is acknowledged that M1 and the corticospinal tract are involved in the control of trunk muscles, multiple other neural networks and descending pathways also contribute to the control of trunk muscle in primates (Lawrence and Kuypers 1968a), and might be impacted by LBP. The vestibulo-spinal tract has been suggested to be involved in the control of back muscle (Ali et al. 2003) and can be tested using an electrical vestibular stimulation (EVS). EVS corresponds to an electrical current that depolarizes the vestibular system through electrodes positioned on the mastoid processes (Fitzpatrick and Day 2004; Iles and Pisini 1992). EVS modifies the firing rates of the vestibular afferents (otoliths and semicircular canals), thus creating an artificial vestibular error signal (Fitzpatrick and Day 2004; Forbes et al. 2014). Vestibular afferents travel via the vestibulospinal tract connecting directly (excitatory) or indirectly (excitatory or inhibitory) the α -motoneurons of the muscles acting to preserve balance (for review (Forbes et al. 2014)).

EVS produces a sway in different directions depending of the position of head related to the anode (Day et al. 1997; Fitzpatrick and Day 2004). For example, if the head is rotated to the side of the anode in standing, this induces a posterior sway that is driven by extensor muscles including the LES (Ali et al. 2003). Posture and muscle tone are controlled, at least in part, by the vestibulospinal tract (Ali et al. 2003; Markham 1987). Muscle overactivation, (often reported in LBP (Hodges and Tucker 2011; Koch and Hänsel 2018)) may correspond to an augmentation of muscle tone that could be, in part, driven by changes in the excitability of the vestibulospinal tract. Given the influence of LBP on M1 networks involved in spine motor control and the implication of the vestibulospinal tract in the control of back muscles, it is possible that LBP also influences the response to EVS, thus, the vestibular control over back muscles.

The objective of this study was to determine the effect of experimental LBP on different neural networks and pathways involved in the control of back muscles. We hypothesized that during pain, cortical excitability (rather than spinal excitability) and vestibulospinal excitability would increase.

2.4 Methods

Participants

Thirty pain-free adults (15 females; 27 right-handed; mean \pm standard deviation, age: 27 \pm 7 years; height: 173 \pm 10 cm; weight: 69 \pm 10 kg; body mass index (BMI): 23 \pm 2 kg/m²) were recruited using convenience sampling in the university population. Participants were excluded if they presented major neurological, cardiorespiratory

or circulatory conditions that may interfere with postural control, scoliosis, chili pepper allergy (component of capsaicin) and if they presented with contraindications to TMS (Rossi et al. 2009, 2011, 2021). Participants gave written informed consent, and the study was approved by the institutional Human Research Ethics Committee of the CIUSSS – Capitale-Nationale (#2020-1952) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Experimental design

This project has been conducted in one session (Figure 2-1). Participants were allocated randomly to one of two groups: “Pain” (combination of heat and pain) or “Control” (heat only) before the beginning of the session. The session consisted of three measurement periods: before (pre-pain/heat), during (per-pain/heat) and after pain/heat (post-pain/heat).

Within each period of measurements, three different neurostimulation techniques were used: (i) transcranial magnetic stimulation (TMS), (ii) electrical vestibular stimulation (EVS) and (iii) a direct muscle tap to induce a SR. Each technique was used to test different neural motor networks. For all neurostimulation techniques, participants were seated on a stool with arms resting along the body to minimize the contraction of superficial trunk muscles (trapezius, latissimus dorsi) (Ali et al. 2003). Participants' head was either facing forward (for TMS and SR) or with a cervical rotation (for EVS – see Electrical vestibular stimulation section for details and justification). All conditions were tested with eyes open. Considering that motor evoked potentials (MEPs) using TMS (Ferber et al. 1992) and EVS are difficult to obtain at rest, a slight contraction of back muscles enabled to obtain consistent responses. Thus, during all conditions participants had to maintain a contraction of LES at ~15% maximal voluntary contraction (MVC) displayed as visual feedback on a computer screen positioned in front (TMS, SR) or beside them (EVS). The visual feedback consisted of a smoothed rectified LES root mean square (rms) EMG signal (time windows = 0.5 s). Also, it ensures that the response obtained using the different neurostimulation techniques had a similar motoneuron excitability during testing (Siebner and Rothwell 2003). Breaks were taken between series of stimulation to avoid the apparition of fatigue during the experiment. For some participants, 15% MVC could not be maintained, then the level of the feedback was adjusted (see Results section for more details).

Measurements using all neurostimulation techniques were realized before, during and after the pain induction or heat application. The order of the techniques was randomized for all periods of measurements. After the first period of measurements (pre-pain/heat), experimental pain was induced for the “Pain” group and heat was applied for the “Control” group. Participants of the “Pain” group were asked to rate their pain level on a numeric pain rating scale (NPRS) every two minutes (from 0 = no pain; 10= worst pain imaginable) from the capsaicin

application until pain disappearance. When the pain intensity reached a level of 4 out of 10 for the “Pain” group or after 12-minute heat application for the “Control” group, per-pain/heat measurements were realized. The 12-min heat application corresponded to the mean delay observed in pilot participants to obtain a score of 4/10 on NPRS. Unlike the pre- and post-pain/heat periods, the order of measurements was only randomized between TMS and EVS in per- period, and the SR was always tested at the end. This was done since the hot pack had to be removed to test the SR. Thus, testing SR at the end of the per-pain/heat period ensured that TMS and EVS were always tested at continuous pain and skin temperature level (if SR was tested first, pain and temperature level could have reduced because of the removal of the hot pack; see next section – Experimental pain model). The third period of measurements (post-pain/heat) started when the pain level reached 0 for the “Pain” group or when the skin temperature came back to its baseline level for the “Control” group. A glycerin-based cream (Glysomed®) was applied on the area where the capsaicin was applied after the second period of measurements to accelerate pain reduction since it could take up to 45 minutes for pain to disappear without using this cream (Carbonneau et al. 2016).

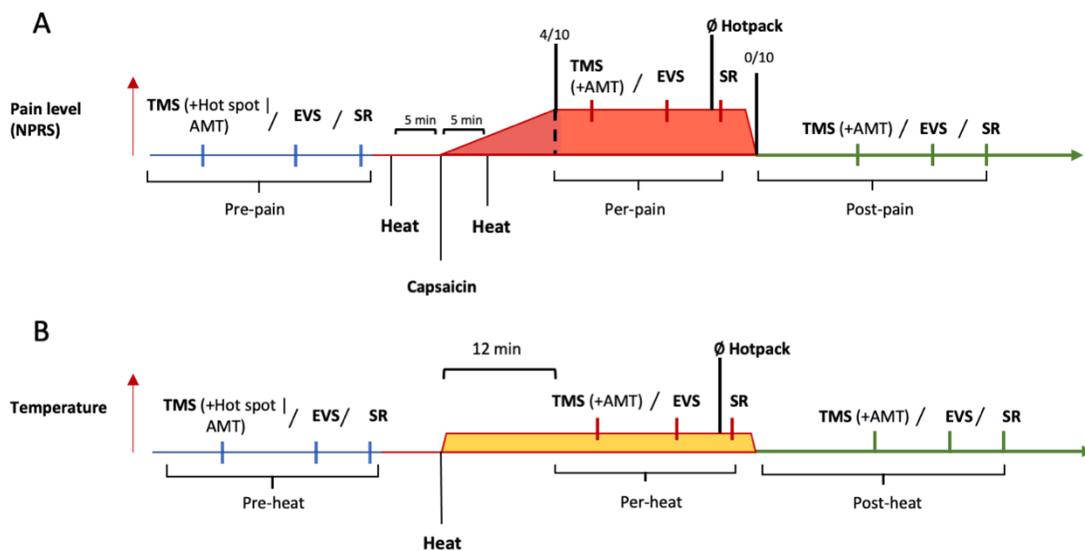


Figure 2 - 1: Experimental designs for the Pain (A) and Control (B) groups.

NPRS: numeric pain rating scale; TMS: transcranial magnetic stimulation; AMT: active motor threshold; EVS: electrical vestibular stimulation; SR: stretch reflex.

Experimental pain model (Pain group)

The experimental pain model consisted on the application of a hot pack (average temperature of 61°C) prior to an application of capsaicin cream on the low back area (Ross et al. 2015). The pre-heating of the skin was

realized during five minutes by covering the low back area bilaterally and symmetrically with the hot pack. Afterwards, the hot pack was removed, and a thin layer of 0.075% capsaicin cream was applied on the preheated zone in an area delimited by four anatomical markers: left postero-superior inferior spine (PSIS), L5 spinous process, right PSIS and the S1 vertebra (illustrated in Fig. 2A). Five minutes after the application of the capsaicin cream, the hot pack was replaced on the low back spine. The goal of heating the skin was to enhance the capsaicin effect (Linde and Srbely 2019).

Heat model (Control group)

Considering that heat was necessary to achieve the target pain level, the use of a Control group was necessary to control for any systematic effect of heat and time on the outcome tested. A protocol similar to the Pain group was used. The hot pack was applied during 12 min to match the duration of heat application in the Pain group. The experimenter ensured that the heat did not produce pain by questioning participants during the application of the hot pack. Skin temperature was measured before the application of heat (baseline) and after the end of the per-heat period. From that moment, temperature was assessed every two minutes until the heat came back to its baseline level ($\pm 2^{\circ}\text{C}$). All measurements were made using an infrared thermometer (LFR30B, LEPU medical technology, Beijing) at three different sites: left PSIS, L5 spinous process, right PSIS. The average of the three sites were considered as the skin temperature.

Electromyography (EMG)

Pairs of surface electrodes (Ag/AgCl disks, 10 mm in diameter, Ambu, Denmark) were placed on the right LES (2-3 cm lateral to L3-L4 spinous process). Stimulating the left M1 and measuring the contralateral right LES was done considering that previous studies did not find any effect of handedness on TMS outcomes of the back muscles (Chiou et al. 2018b; Massé-Alarie et al. 2016a, 2018; Nowicky et al. 2001; O'Connell et al. 2007). A ground electrode was placed over the right iliac crest (9160F, 3M, Saint Paul, USA). SENIAM recommendations were followed for skin preparation and electrodes placement (Hermens et al. 2000). EMG data was amplified 1000 times, band pass filtered between 10 Hz and 500 Hz using a D360 EMG amplifier (Digitimer Ltd, Hertfordshire, United Kingdom) and sampled at 2 kHz using a Power1401 Data Acquisition System with Spike2 software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, United Kingdom).

To evaluate the maximal voluntary contraction (MVC), participants performed three 3-seconds maximal resisted trunk extensions or maximal pelvic anteversion in sitting, according to the task that produced the largest level of LES EMG activity. This method was used since pilot experiments showed that some participants are not able to contract LES using one task or the other. Verbal encouragement was given from the experimenters to maximize the MVC effort. The maximal value out of the 3 trials was considered as MVC.

Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Monophasic TMS was applied over M1 using a Magstim Bistim² with a double cone coil (126mm diameter per wing; Magstim Company Limited, Whitland, UK) coupled to aBrainsight frameless stereotaxic neuronavigation system (Brainsight, Rogue Research, Canada). The coil was oriented to induce a postero-anterior current within the left M1. The first step was to determine the hotspot and the active motor threshold (AMT). The hotspot consisted of the site on the scalp where TMS elicited the largest LES MEP amplitudes at a given intensity. The AMT was defined as the TMS intensity eliciting visible MEPs in 3 out of 6 stimuli at a physiological latency (~14 ms), while a LES contraction was maintained at 15% MVC (Massé-Alarie et al. 2018; Strutton et al. 2005). The AMT was confirmed at each period of measurements to control for any variation and ensure that paired-pulse paradigms were tested at a similar intensity related to the AMT throughout the experiment.

At each period of stimulation, three paradigms were tested: MEP at 120-140-160% AMT, short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF) in a randomized order. For the different TMS intensities, 120, 140 and 160% AMT were tested in a randomized order with 6 single stimuli per intensity, randomly spaced from 5 to 8 seconds between each stimulus. Paired-pulse TMS paradigms were used to test SICI and SICF. For SICI, a subthreshold stimulus of 80% AMT (conditioning stimulus) was followed by a suprathreshold stimulus at 120% AMT (test stimulus) at 3-ms interstimulus interval (Massé-Alarie et al. 2016a). For SICF, a suprathreshold TMS at 120% AMT was followed by a TMS stimulus at 100% AMT at 1.5-ms interstimulus interval (Massé-Alarie et al. 2016a; Ziemann et al. 1998). Ten single TMS (120% AMT-MEP test) and 10 paired-pulse TMS (SICI and SICF) were applied on M1 to measure the unconditioned and conditioned MEP amplitude, respectively.

Electrical vestibular stimulation

A pair of surface electrode (Axelgaard Manufacturing Co. Ltd., Fallbrook, CA, USA) was positioned over both mastoid processes and connected to a constant current stimulator (Digitimer DS5, United Kingdom) synchronized with the data acquisition system. Bipolar binaural EVS was applied with the anode placed onto the right mastoid process and the cathode on the left mastoid process. An anesthetic cream (Maxilene[®] 5, Ferndale Laboratories, Inc., Ferndale, MI 48220, United States) was applied over the mastoid to reduce discomfort during EVS. EVS was applied at 3, 4 and 5 mA using a 20-ms square wave stimulus duration while participants maintained a right cervical rotation with eyes open. The head was turned to the maximal comfortable position to the right (Ali et al. 2003). A tape measure was used to measure the range of motion of the cervical rotation (distance between the acromion and the chin) at each EVS measurement period to ensure that the rotation was the same throughout the experiment. These parameters were selected based on the literature and results from a published project performed by our group (Desgagnés et al. 2021). First, cervical rotation ipsilateral to the

anode induced a backward sway of the trunk in sitting (Day et al. 1997). In addition, we observed that the latter parameters produced a larger amplitude of the short- (inhibitory) and medium-latency (excitatory) LES vestibular MEP (VMEP) compared to the VMEP induced during a cervical rotation contralateral to the anode side. Second, LES VMEP amplitude was dependent of the current intensity i.e., the short- and medium-latency VMEP amplitude increased (more inhibitory and more excitatory, respectively) with an increment in current intensity. Third, 20-ms induced similar or larger VEMP amplitude compared to longer 100- and 200-ms EVS duration. Considering that a short duration of stimulation is more comfortable than a long, a 20-ms stimulus duration was used. Fourth, since no difference was observed between conditions with eyes open and closed, participants were asked to open their eyes to facilitate the comparisons with the motor responses evoked by TMS and muscle tap. Twenty stimulations were realized per intensity tested. Our results suggest that the signal-to-noise ratio was good enough to identify discernible VMEP in all participants using only 15 stimulations (Desgagnés et al. 2021).

Stretch reflex (muscle tap)

A homemade electromagnetic hammer device was designed and built to elicit SR. The hammer was powered by a 24V solenoid and controlled via a homemade script on CED Spike2 software and a CED Power1401-3A (Cambridge Electronic Design Limited). A spring ensures the impinger to return and keep the duration of the impact as short as possible which is important to trigger a reflex (Skotte et al. 2005). A force sensor (FlexiForce™ A201, Tekscan, United States) located at the end of the impinger indicated the moment of contact and allows identifying the latency of the SR. Twenty muscle taps were applied ~1-2 cm medial and cranial to the PSIS, at the maximal force of the hammer. Although other studies taped between the electrodes on the muscle belly (Hjortskov et al. 2005; Tani et al. 1997; Zedka et al. 1999), we were unable to produce a SR without EMG artifact using this technique in pilot studies. Taping at the vicinity of the PSIS produced consistent SR without EMG artifact. The SR is composed of two responses: a short latency response (R1) and a medium latency response (R2). It has been suggested that R1 represents a reflex with a dominant monosynaptic component while longer latency R2 would reflect a polysynaptic and supraspinal/transcortical response to the muscle tap (Tani et al. 1997; Zedka et al. 1999).

Data analysis

To determine the impact of experimental LBP on the different networks controlling the back muscles, several dependent variables were measured. For TMS, the outcomes were: (i) the excitability of M1 neural elements (AMT), (ii) the excitability of the corticospinal projections to LES muscles (MEP amplitude) (iii) the level of excitability of inhibitory (SICI) and excitatory (SICF) M1 networks; for EVS: (iv) inhibitory (SL amplitude) and excitatory (ML amplitude) response to vestibular inputs (VMEP); for SR (v) the motoneuronal (R1 amplitude) and transcortical (R2 amplitude) excitability of the stretch reflex.

All motor responses were analyzed using homemade MATLAB (r2019a) scripts (Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.) using a home-made script. First, the EMG signals were rectified then averaged for each series of stimulation. The onset and offset of the motor responses were identified visually when the rectified EMG activity exceeded or was back to the pre-stimulus EMG level, respectively. The rms EMG amplitude of the motor response (window between onset and offset) was calculated. To control for any changes in the pre-stimulus EMG, the pre-stimulus rms EMG amplitude (50 ms prior the stimulation) was calculated and subtracted from the motor response, which was finally normalized by each participant's MVC (Massé-Alarie et al. 2019). SICI and SICF were calculated by dividing the MEP amplitude of the paired-pulse TMS (conditioned) by the MEP amplitude of the TMS at 120% AMT (MEP test), then multiplied by 100. SICI and SICF are therefore expressed in percentage of the MEP test.

Statistical analysis

Nonparametric tests were used because of the presence of extreme values and of our relatively small sample size. Demographic and anthropometric characteristics of the two groups were compared using Mann Whitney U test for age, height, weight, physical activity, and body mass index. Also, the time elapsed between the end of the second block of measurement (during pain/heat) and the third block of measurement (post-pain/heat), and the percent of MVC used as a contraction during the experiment were compared between groups using the Mann Whitney U test. Chi-squared test was used to compare the distribution of sex and handedness between the two groups. These analyses were performed using SPSS (IBM Corp. 2020).

To test our study objectives, non-parametric ANOVA (NparLD tests) were computed on predefined outcomes, using "nparLD" package (functions `f1.lid.f1` and `f1.lid.f2`) on R (R Core Team 2019) (Noguchi et al. 2012). nparLD is a robust method for factorial designs with small and inequivalent samples. It is also robust to missing data and does not require normal distributions and homoscedasticity. NparLD tests were performed on the dependent variables:

- (i) excitability of M1 neural elements (AMT), using factors Time (pre-, per-, and post-pain/heat) and Group (Pain vs. Control);
- (ii) corticospinal excitability (MEP amplitude), using factors Time, Group and Intensity (120%, 140% and 160% AMT);
- (iii) inhibitory (SICI) and excitatory (SICF) intracortical networks, using factors Time and Group;
- (iv) inhibitory and excitatory responses to EVS (SL and ML VMEP amplitudes, respectively), using factors Time, Group and Intensity (3mA, 4mA and 5mA);
- (v) motoneuronal (R1 amplitude) and supraspinal/transcortical (R2 amplitude) SR excitability, using factors Time and Group tested the effect of pain.

Post-hoc tests were also conducted on R software using non-parametric rank based ANOVA (function rankFD) for between-group comparisons and nparLD (function f1.ld.f1 from nparLD package) for within-group comparisons.

Significant threshold was fixed at $p < 0.05$.

Data are expressed as MVC ratio using the median (measure of central tendency) and the 95% confidence interval of the median (measure of dispersion) unless otherwise stated.

Additional analysis

Considering the post-pain/heat effect (see Results), additional analyses were carried out to determine the potential origin of the modulation. To determine if a modulation of the cortical and/or brainstem projections to LES motoneurons occurred, ratios were calculated. MEP and VMEP are both influenced by spinal excitability; by expressing them relative to R1, it provides a measure of modulation at the cortex and at the brainstem, respectively (Martin et al. 2008). First, post-to-pre modulation ratio was calculated on non-normalised motor responses for R1 (spinal), MEP (corticospinal) and VMEP (vestibulospinal – SL and ML). MEP test (tested at 120%) and VMEP (at 5 mA) responses were used. VMEP responses at 5 mA were used since more SL and ML responses were evoked at this intensity (Desgagnés et al. 2021). Second, three ratios were calculated MEP/R1, SL-VMEP/R1 and ML-VMEP/R1 representing cortical and brainstem projections to the motoneurons, respectively. Third, to determine if a within-group modulation was present after pain/heat, a one-sample Wilcoxon signed-rank test was computed on each ratio and for each group and compared to a median of 1. A median ratio of 1 represents the normalized baseline value (considering ratios are used) and a significant difference implies a significant within-group modulation of the ratio. To determine if between-group modulation was present at post-pain/heat, a Mann Whitney U test was computed for each ratio.

2.5 Results

The details of the demographic and anthropometric characteristics for both groups and their comparisons are presented in Table 1.

Table 2 - 1 : Between-comparison for demographic and anthropometric characteristics (median [CI95%])			
Outcomes	Pain group (n=15)	Control group (n=15)	p-value
Sex (n of female)	7	8	0.715
Handedness (n of left-handed)	2	1	0.543
Age (years)	24 (24; 27)	26 (24; 28)	0.587

Height (cm)	173 (170; 182)	172 (164; 179)	0.361
Weight (kg)	75 (61; 79)	66 (59; 71)	0.253
Physical activity (h per week) *	5 (2; 8)	4 (3; 7)	0.505
Body mass index (BMI)(Kg/m ²)	23 (22; 24)	23 (22; 24)	0.983

* Participants were asked to determine how many hours of physical activity per week they usually perform.

In one participant, it was not possible to test 160% AMT because the intensity of stimulation exceeded the 100% of the maximum stimulator output. In two participants (Pain group), the analysis of SR was not possible due to the presence of artifacts at all measurement periods. For two other participants (Pain group), the problem occurred only at the first period of measurement for the first participant and at the third period of measurement for the second participant. Thus, for the Pain group participants, 12 pre- and post-pain data and 13 per-pain data were available for SR. The level of LES activation requested during neurophysiological testing was adjusted for some participants. One participant in the Pain group was not able to maintain a constant 15% MVC contraction, then, 10% MVC contraction was used. LES contraction was increased to 20% for 2 participants (1 Pain group and 1 Control group), 25% for 3 participants (1 Pain group and 2 Control group) and 30% for one participant (Pain group). For these 6 participants, we consider that the 15% MVC was not appropriate. First, some participants reached the 15% MVC level even though LES were relaxed (i.e., while flexing the low back spine in sitting). Second, some participants substantially exceeded the 15% MVC when they were asked to sit upright. These conditions were often caused by small absolute MVC values. Considering it was unlikely that the small or no LES activation observed in these conditions correspond to a real 15% MVC, we decided to adjust the relative level of LES contraction for these participants. In this case, the level of contraction requested was increased by steps of 5% until participants may maintain an upright sitting position with a slight muscle contraction. Overall, the percentage of MVC used in each group did not differ (median: 15% (0.15;0.15) in each group | mean: Pain group: 17±5%; Control group: 17±4% – p=0.838). No adverse effect related to TMS, EVS or SR were reported.

Pain intensity

The median NPRS score during the “Per-Pain” period was 5.0 (4.5; 5.0 - Figure 2B). Median peak pain was 6 (5.5; 7) and the median time for participants to rate 4 out of 10 on the NPRS was 14 (8; 18) min. For one participant, it was longer to obtain and maintain 4 out of 10 compared to the rest of the Pain group (see Fig. 2B). The median time elapsed between the second and third periods of measurements for each group was similar (median: Pain group: 8(6; 15) min, Control group: 8(5;14) min).

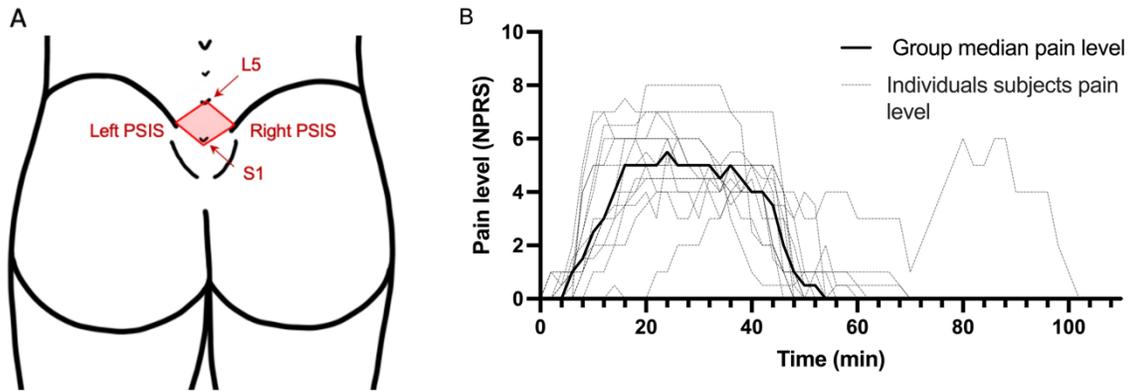


Figure 2- 2 : (A) Area of the capsaicin application and (B) the pain intensity induced by the experimental low back pain model.

The area of capsaicin application was delimited at the top by the L5 spinous process, at the bottom by the S1 spinous process and by both postero-superior inferior spines (PSIS). The pain level was rated on a numeric pain rating scale (NPRS) each 2 minutes after capsaicin application. Gray lines represent each participant, and the bold line represents the group median. NPRS: numeric pain rating scale; PSIS: postero-superior inferior spine; L5: 5th lumbar vertebra; S1: 1st sacrum vertebra.

Description of motor responses observed at baseline

Motor responses of LES were evoked using TMS, EVS and SR. Figure 3 shows representative EMG traces evoked by the different neurophysiological techniques for one participant. R1 was evoked at a mean latency of 10 ± 5 ms and a R2 at 50 ± 7 ms. MEP was present at a latency of 17 ± 2 ms (mean \pm standard deviation) with TMS. SL-VMEP, was present at a latency of 48 ± 11 ms and a ML response at 75 ± 11 ms.

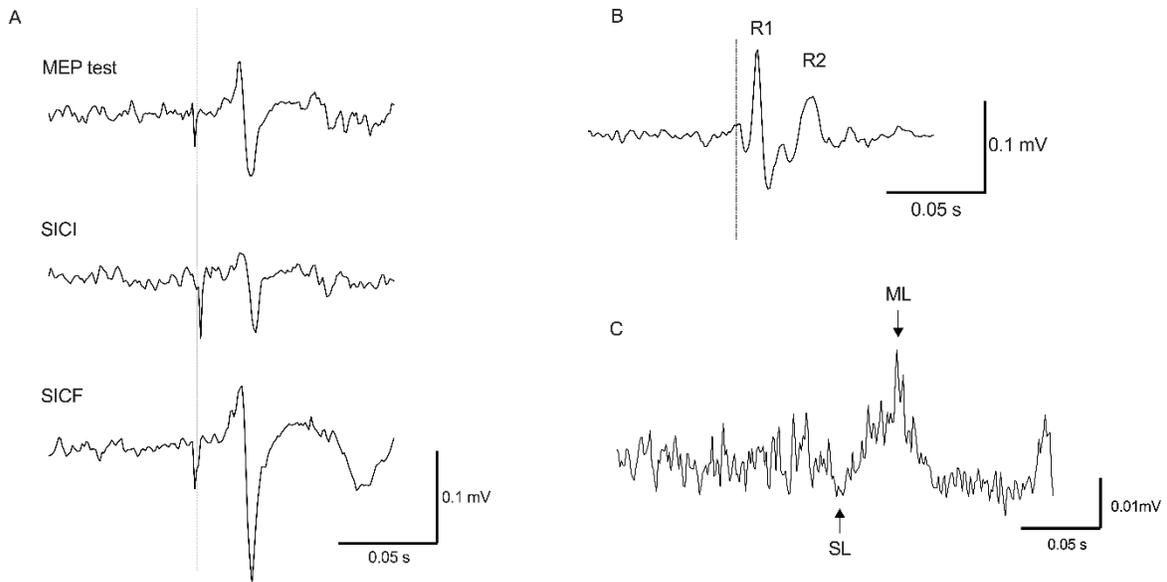


Figure 2 - 3: Averaged EMG traces for one participant at the first period of measurement evoked by (A) TMS, (B) muscle taps and (C) EVS.

Note that EMG is averaged and rectified for EVS to facilitate the visualization of the responses. MEP: motor evoked potential; SICI: short interval intracortical inhibition; R1: short latency response (SR); R2: long latency response (SR); SL: short latency response (EVS); ML: medium latency response (EVS); TMS: transcranial magnetic stimulation.

Effect of pain on TMS outcomes

Data for all dependent variables at each timepoint and for the two groups are provided as Supplementary material 1.

Active motor threshold

For AMT, there was no main effect of Group ($F=1.356$; $p=0.244$) or Time ($F=2.076$; $p=0.138$), and no Time x Group interaction ($F=1.183$, $p=0.298$) (Figure 4A).

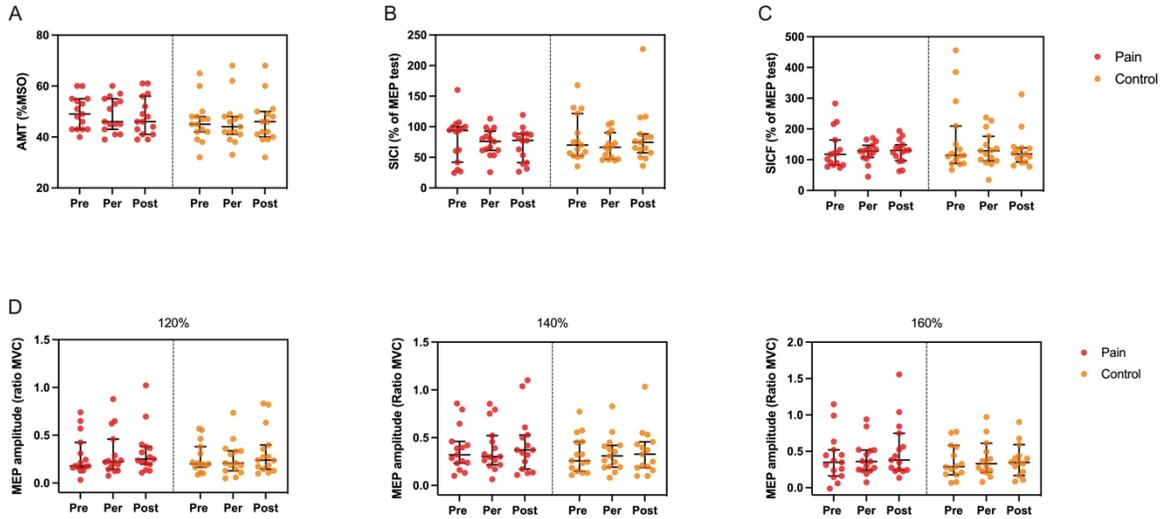


Figure 2 - 4 : Individual and group (median and 95%CI) data for (A) AMT; (B) SICl, (C) SICF and (D) MEP amplitude at 120, 140 and 160% AMT before, during and after pain/heat.

AMT: active motor threshold; SICl: short-interval intracortical inhibition; SICF: short-interval intracortical facilitation; MEP: motor-evoked potential; 95%CI: confidence interval at 95%.

SICl and SICF

For SICl, no main effect of Group ($F=0.076$; $p=0.782$), Time ($F=0.608$; $p=0.542$) or Group x Time were observed ($F=0.488$; $p=0.610$) (Figure 4B). For SICF, no main effect of Group ($F=0.076$; $p=0.782$) or Time ($F=0.608$; $p=0.542$), and no Time x Group interaction ($F=0.488$; $p=0.610$) was observed (Figure 4C).

MEP amplitudes

A main effect of Intensity ($F=13.480$; $p<0.001$) | 120% = 0.22 (0.195; 0.250); 140% = 0.32 (0.258; 0.374); 160% = 0.35(0.284; 0.396) was detected for MEP amplitude, but without main effect of Time ($F=2.653$; $p=0.077$), Group ($F=0.275$; $p=0.600$), or interactions ($p>0.05$ for all). Individuals and group data are presented in Figure 4D.

Effect of pain on muscle tap outcomes

Short latency SR (R1)

A Group x Time interaction was observed for R1 amplitude ($F=7.828$; $p<0.001$ – Figure 5A).

In the Pain group, R1 amplitude was smaller in post-pain (0.019 (0.006; 0.027)) compared to pre-pain (0.024 (0.013; 0.53) %MVC – $p=0.008$). No difference was present in R1 amplitude during pain (0.026 (0.00; 0.04) compared to before ($p=0.07$) and after pain ($p=0.24$). For the Control group, R1 amplitude was larger in post-

heat period (0.061 (0.041; 0.076)) compared to pre-heat (0.031 (0.026; 0.070) – $p=0.037$) and per-heat (0.035 (0.020; 0.049) – $p=0.002$). No difference was present between pre-heat and per-heat periods ($p=0.980$). For between-group comparisons, R1 amplitude was larger in the post-pain/heat period for the Control group than Pain group (post-heat vs. post-pain - $p<0.0001$) but no difference was present at pre- ($p=0.483$) and during ($p=0.202$) pain/heat.

Long latency SR (R2)

No effect of Group ($F=0.044$, $p=0.833$), Time ($F=0.723$, $p=0.467$) or Group x Time interaction ($F=1.903$, $p=0.155$) was present for R2 (Figure 5B).

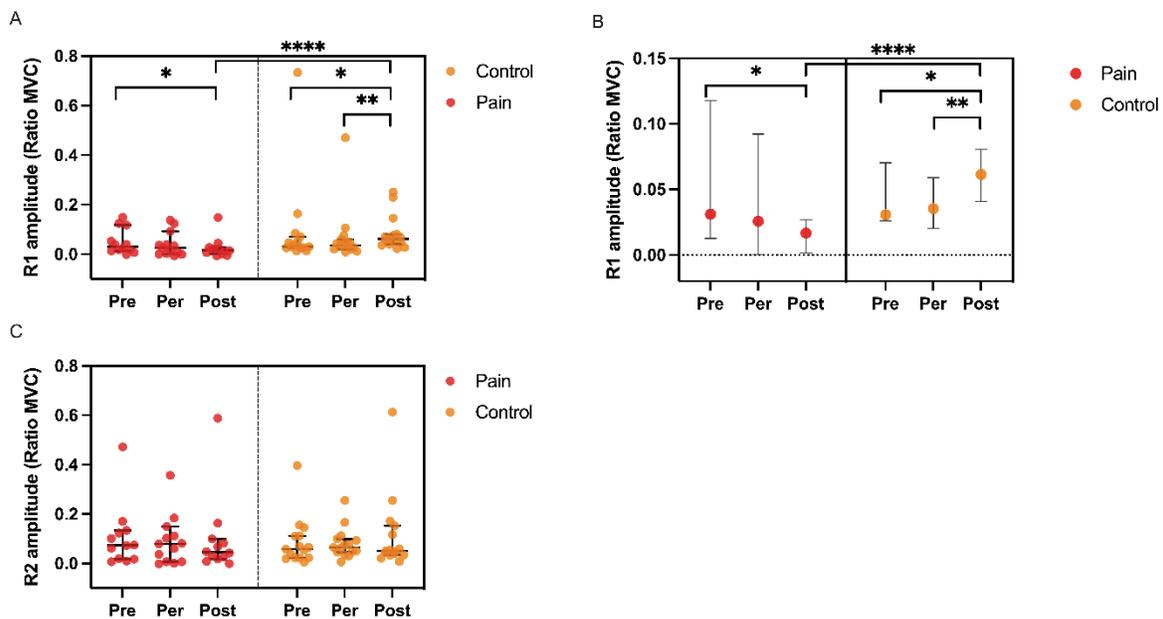


Figure 2 - 5: Individual and group (median and 95%CI) data for (A and B) R1 and (C) R2 amplitude before, during and after pain/heat.

Note that the group median and 95% CI is presented alone in (B) to facilitate the visualization of the Group x Time interaction. R1: short latency response of the stretch reflex; R2: long latency response of the stretch reflex; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; **** $p<0.001$.

Effect of pain on EVS outcomes

Short-latency VMEP

A Time x Group interaction was observed (Group x Time, $F=3.13$, $p=0.048$). However, no post-hoc difference was found. No main effect of Group ($F=0.115$; $p=0.734$), Intensity ($F=0.992$; $p=0.365$), Time ($F=1.527$; $p=0.219$) or other interactions were observed. Individual and group data are presented in Figure 6A.

Medium-latency VMEP

A main effect of Intensity was observed ($F=12.93$; $p<0.001$ | 3mA : 0.026(0.020; 0.032), 4mA : 0.030 (0.024;0.039), 5mA : 0.034 (0.028;0.044). No main effect of Group ($F=0.388$; $p=0.533$), Time ($F=1.500$; $p=0.225$) or interactions were found (Figure 6B).

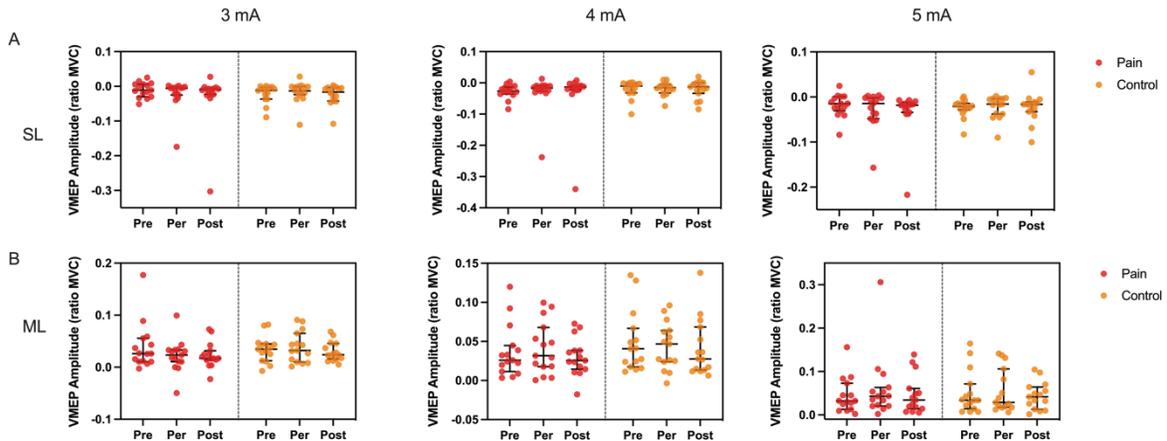


Figure 2 - 6 : Individual and group (median and 95%CI) for(A) short-latency and (B) medium-latency VMEP amplitude (EVS outcomes) before, during and after pain/heat.

EVS intensity are presented in ascending order from left to right. SL: short latency; ML: medium latency; VMEP: vestibular motor -evoked potential; 95%CI; confidence interval at 95%.

Additional analyses for MEP and VMEP normalized by R1 in post-pain/heat

For the Pain group, the median ratio MEP/R1 ratio was different from 1 ($p=0.021$; MEP/R1 : 1.15(1.04; 1.39 – Fig. 7) suggesting an increase in descending cortical drives to the motoneurons compared to pre-pain. Both VMEP/R1 ratios were not different from 1 ($p>0.48$). For the Control group, no difference was observed ($p>0.074$ for all). No between group difference was present (MEP/R1: $p=0.095$; ML-VMEP/R1: $p=0.291$; SL-VMEP/R1: $p=0.291$).

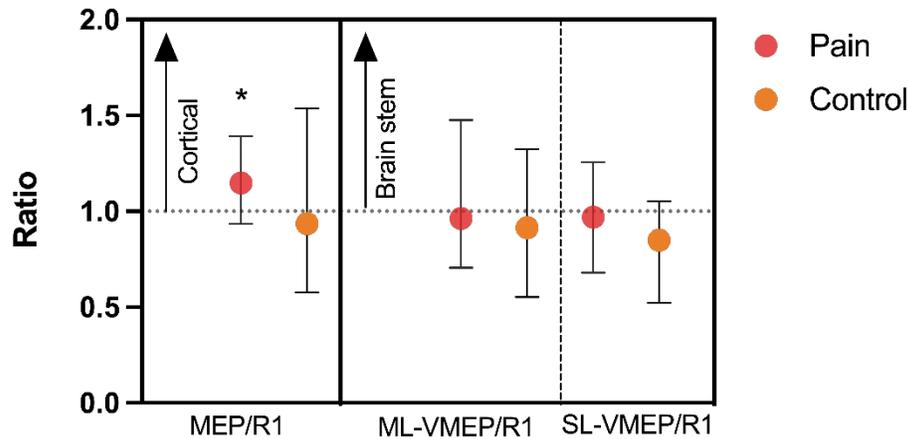


Figure 2 - 7 : MEP/R1 and VMEP/R1 ratios measured at post-pain R1 are presented for both groups (median and 95%CI).

A median ratio > 1 represents an increased activity at cortical/brain stem level. MEP: motor evoked potential; R1: short latency component of the stretch reflex; VMEP: vestibular motor evoked potential; SL: short latency; ML: medium latency; 95%CI: confidence interval at 95%; *: p<0.05.

2.6 Discussion

This study aimed to determine the effect of experimental LBP on the neural networks involved in the control of back muscles. Contrary to our hypotheses, experimental LBP did not impact on the excitability of the corticospinal projections to back muscles and on motor responses to vestibular stimulation. In fact, none of the variables tested was modulated during experimental pain. However, the short latency component (R1) of the SR representing motoneuronal excitability was reduced after pain disappearance but increased after heat application. In addition, the MEP/R1 ratio was increased only after pain disappearance suggesting an increase in cortical drives to motoneurons.

Lack of LBP effect on motor networks during pain

Experimental LBP did not impact on motor networks involved in lumbar spine control during pain. Only two studies tested the effect of experimental LBP on motor networks. Tsao et al. (2011) reported an increase in the excitability of corticospinal projections to LES at rest during experimental ligament LBP (Tsao et al. 2011c). Similarly to our results, however, no effect was observed while LES was activated (but not stringently controlled) through an abdominal brace. These results contrast with the general consensus of an inhibitory effect of experimental pain on corticospinal excitability (Burns et al. 2016; Rohel et al. 2021; Sanderson et al. 2021). This discrepancy may be due to methodological differences. First, the inhibitory effect of corticospinal excitability was

confirmed with hand or face pain whereas more variability or a lack of evidence was present for other body sites (Rohel et al. 2021). Second, the inhibitory effect was only present when muscles were tested at rest (Rohel et al. 2021). Adjusting voluntarily a constant EMG level during TMS throughout the study produced similar total synaptic inputs to motoneuronal pool (Martin et al. 2008) before, during and after pain. Thus, if an effect was presents it may have been compensated by voluntary drive. In line, face pain did not impact on corticospinal projections to the masseter muscle while contracted (Romaniello et al. 2000). This may explain the differential effect observed at rest and in activity described previously (Tsao et al. 2011c). In other hand, other authors argued that a modulation of evoked motor responses during muscle contraction is necessary to confirm an effect observed at rest (Zedka et al. 1999). Thus, depending of the interpretation, our results may be (i) inconclusive because tested only during muscle activity (Martin et al. 2008) or (ii) suggest an absence of modulation (Zedka et al. 1999).

The short-latency response (R1) of the SR was used as an indicator of motoneuronal excitability (McNeil et al. 2013) representing a monosynaptic (or oligosynaptic) stretch reflex (e.g (Beith 2012; Skotte et al. 2005). R1 amplitude did not change during pain. Zedka et al. (1999) tested R1 of LES using three different pain models and did not observe any modulation during pain while maintaining a contraction. The effect of pain on R1 amplitude for other muscles is equivocal. Some observed an increase (Matre et al. 1998; Wang et al. 2002) whereas others reported no modulation (Traverse et al. 2020). Muscle tap also evokes the R2 response at medium-latency that would represent transcortical/supraspinal SR loop (Dimitrijevic et al. 1980; Hjortskov et al. 2005; Skotte et al. 2005; Tani et al. 1997). Conversely to our results, Zedka et al. (1999) observed an increase in R2 amplitude only during cutaneous pain. Again, pain location, muscle tested, pain type and muscle state may explain, in part, the important between-study variability observed in the literature. Another reason that may explain the lack of R1 amplitude modulation during pain could be related to the little effect of nociceptive afferents on spindle sensitivity that are known to influence the gain of the SR (Bucher et al. 1998; Zedka et al. 1999). In cats, injection of capsaicin subfascially or into multifidus muscles did not influence the spindle activity during vertebral loading (Kang et al. 2001).

Experimental LBP did not impact on inhibitory (SICI) and excitatory (SICF) M1 networks. No published study tested the effect of experimental LBP on these networks. SICI, mediated by GABA-A neurotransmitters (Ziemann et al. 2015), was immediately increased (i.e. more inhibition) after pain induction (Salo et al. 2019; Schabrun and Hodges 2012) but decreased following four days of experimental forearm muscle pain (Schabrun et al. 2016). The latter reduction in SICI was also observed in CLBP with a decrease of SICI of abdominal and LES muscles (Massé-Alarie et al. 2012, 2016a). Thus, the time elapsed since pain apparition may differently influence intracortical networks suggesting different cortical mechanisms. For example, the increase in inhibition observed

during acute pain may reflect a protective mechanism to reduce movement and stress on the painful body area whereas the disinhibition observed in sub-acute and chronic situation might favor seeking and learning of new motor control strategies in response to pain (Massé-Alarie et al. 2016a; Schabrun et al. 2016). The impact of pain on SICF has never been tested. Thus, the absence of modulation of SICI and SICF do not support the presence of protective mechanisms during experimental LBP. Most studies testing the effect of experimental pain on intracortical networks were done on upper limb muscles and at rest. It is known that muscle activity during TMS reduces the level of SICI (although still present) and this may have limited the possibility to observe an effect (Ortu et al. 2008; Ridding et al. 1995).

This study is the first study evaluating the effect of experimental pain on motor responses to EVS. Although a Group x Time interaction was observed for the short-latency vestibular motor response, posthoc tests did not detect statistical difference suggesting a potential lack of power for this specific variable. EVS evoked a SL (usually inhibitory) and ML (usually excitatory) responses at mean latency of 48 ms and 74 ms, respectively, similarly to what was reported in EVS studies of back muscles (Ali et al. 2003; Desgagnés et al. 2021; Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000; Guillaud et al. 2020). Although still unresolved, it has been suggested that these responses represent different neural pathways activation (respectively lateral vestibulospinal tract for SL and reticulospinal tract for ML) (Ali et al. 2003; Britton et al. 1993) or the activation of different vestibular organs (otoliths or semicircular canals)(Cathers et al. 2005). Although we did not observe an effect of pain on VMEP amplitude, many studies suggest a link between the vestibular system and pain processing. Indeed, vestibular stimulations have been shown to reduce migraine (Wilkinson et al. 2017), phantom limb pain (Aranda-Moreno et al. 2019) and experimental hand pain (Ferrè et al. 2015; Hagiwara et al. 2020). In addition, since the vestibulospinal tract is also involved in the control of posture and muscle tone (Ali et al. 2003; Markham 1987), and some patients with LBP present with an increase in muscle tone, it is possible that the vestibulospinal tract is involved in this mechanism. A potential reason for this lack of effect on motor variables during pain could be that the central nervous system did not need to implement protective motor strategies since the pain model was not considered “threatening” enough. Future studies need to test if a longer lasting and/or more intense experimental pain may differently influence neural motor networks.

Reduction in motoneuronal excitability and increase in cortical excitability after pain disappearance

A reduction in R1 amplitude was present after pain disappearance. Considering that MEP amplitude represents the sum of the excitability of both cortical and spinal networks, the absence of MEP modulation combined with the reduction in R1 amplitude suggest an increased cortical excitability after pain disappearance as supported by the significant increase in MEP/R1 ratio. The absence of modulation in VMEP/R1 ratios suggests that these brainstem networks were not modulated after pain disappearance. The increase in cortical excitability would be

in part explained by a larger number of motor cortical cells activated by volition during the maintenance of a constant EMG activity (Martin et al. 2008). In addition, considering that motoneuronal excitability was maintained constant (constant EMG contraction) throughout the experiment, some authors suggested that the additional modulation in motoneuronal excitability during contraction implies that inputs coming from group III and V afferents are distributed non-uniformly across the motoneuron pool (Martin et al. 2008). Indeed, considering that (i) a low level of contraction first recruits lower threshold motoneurons (small motor units) based on the Henneman's size principle (Tax and Denier van der Gon 1991) and (ii) the R1 represents the recruitment by the muscle tap of additional motoneurons that were not recruited by the voluntary contraction (including higher threshold motoneurons), the reduction in R1 amplitude suggests that these latter motoneurons may have been specifically inhibited after pain disappearance. Results from other studies revealed that nociceptive afferents might have a non-uniform influence on high vs. low-threshold motoneurons (Hodges et al. 2021; Martinez-Valdes et al. 2020; Sanderson et al. 2021; Tucker et al. 2009).

A reduction in soleus R1 amplitude after pain has been reported after the injection of hypertonic saline in soleus and tibialis anterior muscles at rest (Matre et al. 1998). Although the role of this pain after-effect is difficult to extrapolate, it has been observed for multiple motor variables as MEP amplitude (for review (Rohel et al. 2021)), SICI and ICF (Schabrun and Hodges 2012) and R2 (Matre et al. 1998), and could represent the implementation of long-term adaptive plasticity. However, none of these variables were modulated by pain in the current study.

Effect of heat on motoneuronal sensitivity

Although heat was used as a control condition mainly to control peripheral effect of heat on EMG (Bell 1993; Racinais 2013), it also increased motoneuronal excitability after heat, but conversely to pain, no modulation in cortical or brainstem excitability was present. Heat impacts muscle spindles and fusimotor excitability. Similarly to our results, sensitivity of the spindle discharge was increased while cooling the tibialis anterior skin from 35°C to 30°C in cats (Sato 1983). However, this increase was also present while heating the skin above 30°C, whereas we did not find any change (Sato 1983). Methodological factors similar as those discussed previously may explain the lack of effect during heat. The increase in motoneuronal excitability during constant level of contraction suggests a reduction in descending drives and a non-uniform influence of somatosensory afferents on the motoneuronal pool.

Limitations

Our results need to be interpreted in regards of some limitations. First, the most important limitation may be that neurophysiological testing was realised only during active contraction, limiting our interpretation of the data,

especially in the absence of modulation (e.g., during pain). The decision to test during active contraction was made because of the difficulty to obtain MEPs at rest in back muscles (Ferber et al. 1992). Second, the pain model combining capsaicin and heat may have added some variability to the model. Although the Control group allows controlling for the peripheral effect of heat and the effect of time, it influences motoneuronal excitability after pain disappearance. However, the presence of a control group is also a strength of this study since very few studies in the area included a control group. Third, the large number of variables tested may have increased type I errors.

2.7 Conclusion

After pain disappearance, R1 amplitude was reduced and MEP/R1 ratio was increased suggesting a modulation of spinal and cortical networks. However, no effect was observed during pain. Further studies are needed to confirm the function of these pain after-effect.

Chapitre 3 : Discussion

L'objectif général de ce mémoire était d'évaluer l'influence de la douleur lombaire expérimentale sur le contrôle central des muscles LES. Notre objectif spécifique était d'évaluer conjointement différents mécanismes neuronaux à l'aide de techniques de neurostimulation (TMS, EVS, réflexe d'étirement) pour différencier quelles voies et circuits neuronaux impliqués dans le contrôle des muscles LES sont modulés par la lombalgie. Différents circuits et différentes voies ont été étudiés en mesurant : (a) l'excitabilité corticospinale ainsi que celle des réseaux intracorticaux inhibiteurs et facilitateurs, avec la TMS; (b) l'excitabilité de la voie vestibulospinale (du réflexe vestibulaire), à l'aide de l'EVS et (c) les excitabilités spinale et supra spinale du réflexe d'étirement, par les stimulations mécaniques musculaires.

Contrairement à nos hypothèses, l'absence de changements pendant et après la douleur pour les mesures de TMS et EVS obtenues dans ce mémoire suggèrent une absence de modulations consécutives à une douleur expérimentale des voies corticospinale et vestibulospinale. Une diminution de l'amplitude de la composante de courte latence (R1) lors de l'évocation du réflexe d'étirement après la douleur suggère cependant une diminution de l'excitabilité spinale tandis qu'une augmentation de l'excitabilité spinale était observée lors de l'application de chaleur seulement. L'augmentation du rapport MEP/R1 après la douleur laisserait supposer une augmentation de l'activité corticale accompagnant la baisse d'excitabilité spinale.

3.1 Modulations des réponses motrices pendant la douleur

Aucun effet de la douleur n'a été trouvé sur les variables mesurées par la TMS (AMT, MEP à 120, 140 et 160% AMT, SICI, SICF). Malgré l'effet inhibiteur d'une douleur expérimentale sur l'excitabilité corticospinale généralement retrouvé, peu d'études ont été réalisées sur les muscles du dos (Burns et al. 2016; Rohel et al. 2021; Sanderson et al. 2021). Tsao et al. (2011c) a montré une diminution de l'excitabilité corticospinale des muscles profonds (TrA) et une augmentation pour les muscles superficiels (LES et OE), mais uniquement au repos lors d'une douleur expérimentale provoquée par du salin hypertonique en intraligamentaire (L3/L4, L4/L5) (Tsao et al. 2011c). Similairement à ce qui fut observé dans ce mémoire, aucun effet en activité (contrôlé par la contraction du TrA) n'a été observé (Tsao et al. 2011c). Cette augmentation de l'excitabilité corticospinale, observée uniquement au repos et en position couchée, a été interprétée comme une augmentation de l'activité pour former un « corset » immobilisant et protégeant la zone douloureuse. Dans notre étude, lorsque les muscles du dos sont activés, le tonus postural en position assise était augmenté grâce au maintien d'une MVC de 15%. Dans ce cas, et en accord avec l'hypothèse précédente, une augmentation de l'excitabilité

corticospinale supplémentaire n'était peut-être pas nécessaire pour protéger le segment "blessé". Les résultats observés ici sur le dos contrastent donc avec l'effet généralement inhibiteur de la douleur sur l'excitabilité corticospinale rapporté dans la littérature (Burns et al. 2016; Rohel et al. 2021; Sanderson et al. 2021). Ce consensus ayant été principalement établi à l'aide d'études testant le membre supérieur, au repos, certaines variabilités méthodologiques pourraient expliquer ces différences.

Premièrement, la localisation est importante lors de l'évaluation de l'effet de la douleur sur l'excitabilité corticospinale (Rohel et al. 2021). L'effet varie entre les différentes zones du corps, mais pourrait également varier au sein des différents muscles d'une même zone. En effet, dans une étude de Rittig Rasmussen (2014), une injection de salin hypertonique dans le trapèze supérieur en activité a diminué son excitabilité corticospinale (Rittig-Rasmussen et al. 2014). Cette diminution de l'excitabilité corticospinale rejoint l'effet global observé de la douleur expérimentale sur les muscles et pourrait représenter une stratégie motrice protectrice : limiter les mouvements et le stress sur la zone douloureuse et potentiellement blessée. Le résultat de Rittig Rasmussen (2014) différent du nôtre souligne l'effet localisation-dépendant et non stéréotypé de la douleur expérimentale sur l'excitabilité corticospinale (Hodges and Tucker 2011; Rohel et al. 2021). Cet effet pourrait être expliqué par une connectivité corticospinale, et donc une sensibilité aux modulations, différant selon le niveau de fonctionnalité de la zone visée. Des zones comme la main ou l'avant-bras, hautement fonctionnelles, auraient une connectivité corticospinale plus importante et seraient donc plus sensibles aux modulations liées à la douleur. Cette hypothèse pourrait être extrapolée aux différences observées pour les muscles du dos où la zone cervicale servant davantage à un but de mobilité (cervicale et épaule) pourrait être plus sensible aux modulations que la zone lombaire qui sert davantage à un but de stabilité avec moins de mobilité (Bogduk 2016).

Deuxièmement, l'activité musculaire lors de la mesure est un paramètre à prendre en compte lors de l'analyse des résultats. De prime abord, l'effet général d'inhibition de la douleur est essentiellement retrouvé au repos (Rohel et al. 2021). De plus, il faut être vigilant à la manière dont est contrôlée l'activité musculaire. En effet, les variations d'excitabilité diffèrent si le contrôle est réalisé par la mesure de la force ou bien la mesure EMG (Martin et al. 2008). Lors d'un contrôle de l'activité par EMG, l'excitabilité totale des motoneurones, et donc la somme de toutes les informations présynaptiques qu'ils reçoivent doit être identique pour que l'activité EMG soit identique entre chaque condition (ici pré-per-post- douleur/ chaleur). Les modulations causées par la douleur pourraient être ainsi compensées par le maintien volontaire de l'activité musculaire à un niveau donné. L'activité musculaire pourrait ainsi compenser des modulations potentiellement présentes au repos et expliquer leur disparition en activité (Martin et al. 2008; Tsao et al. 2011c). Cependant selon certains auteurs comme Zedka *et al.* (1999) tester en activité serait essentiel pour contrôler l'effet de l'excitabilité pré-stimulation pouvant varier entre les séries de stimulations lors d'évaluation au repos (Zedka et al. 1999). Ainsi, selon les différentes

explications possibles tirées de la littérature scientifique, nous ne pouvons clairement savoir si nos résultats sont non concluants, car uniquement testés en activité (Martin et al. 2008) ou bien si la douleur n'a tout simplement pas eu d'effet sur l'excitabilité corticospinale (Zedka et al. 1999).

Troisièmement, le modèle de douleur expérimentale pourrait avoir son importance. En effet, des activations de zones cérébrales différentes sont retrouvées selon les types de douleur utilisés (profonde ou superficielle) et les structures ciblées (muscle ou tissu cutané) (Henderson et al. 2006). L'imagerie fonctionnelle a montré des modulations d'activité au sein de M1 uniquement en cas de douleur profonde (Henderson et al. 2006) et des différences dans les signaux d'électroencéphalographie (augmentation de l'activité bêta-2 au niveau frontal, occipital et pariétal uniquement lors d'une douleur musculaire) ont été observées dépendamment des structures douloureuses (muscle ou tissu cutané de l'avant-bras) touchées par l'application de capsaïcine (Chang et al., 2004). Ceci pourrait souligner l'importance de la prise en compte de la modalité du modèle de douleur expérimentale utilisé dans la comparaison à la littérature. Par contre, il est important de rappeler que d'après une revue systématique réalisée par notre équipe, l'effet inhibiteur de la douleur sur l'excitabilité corticospinale de la main était présent que ce soit avec une douleur cutanée ou musculaire (voir Annexe 1 (Rohel et al. 2021)). Cette influence de la modalité nociceptive sur l'excitabilité corticospinale pourrait tout de même différer dans notre modèle d'une part par la localisation (dos vs. main) mais aussi par l'ajout d'une autre composante sensorielle (chaleur) pour obtenir un niveau de douleur suffisant. Cette étude étant la première ayant réalisé un modèle de douleur à base de capsaïcine en lombaire pour évaluer l'excitabilité corticospinale, il n'est pas encore possible de tirer des conclusions concernant ceci.

L'excitabilité corticospinale n'a pas été beaucoup plus étudiée chez les individus souffrant de lombalgie clinique. L'excitabilité corticospinale des participants lombalgiques semble inférieure à celle des participants sans atteinte d'après l'augmentation de l'AMT (Strutton et al., 2005), ou encore avec des volumes de cartes motrices plus petits (Chang et al. 2019; Elgueta-Cancino et al. 2018; Tsao et al. 2011b) mais la comparaison de nos résultats en douleur expérimentale avec ce type de douleur clinique ne peut être effectuée que de manière mesurée (voir sections 1.4 et 3.5). Nous pouvons toujours supposer que notre modèle de douleur à base de capsaïcine et chaleur n'a pas reproduit les déficits du contrôle moteur de la lombalgie clinique comme rapporté dans la littérature (Ross et al. 2015) car il ne visait pas les mêmes tissus touchés en cas de lombalgie clinique (Urits et al. 2019b), ou encore que les douleurs lombaires expérimentale et clinique stimulent ou sont modulées par des mécanismes neuronaux différents.

Nous avons utilisé dans ce projet le réflexe d'étirement pour évaluer l'excitabilité motoneuronale et contrôler le niveau de modulation d'un potentiel changement des MEP mesurés par la TMS (Goss et al. 2011; McNeil et al.

2013). Ce réflexe d'étirement représentant une réponse monosynaptique (ou oligosynaptique), a été mesuré à de maintes reprises dans les LES (Beith 2012; Dimitrijevic et al. 1980; Hjortskov et al. 2005; Skotte et al. 2005; Tani et al. 1997) bien que l'effet de la lombalgie sur ce dernier n'a été que peu documenté. Zedka *et al.* (1999) a évalué l'effet d'une douleur lombaire expérimentale superficielle (électrique ou mécanique) et musculaire sur les deux composantes du réflexe d'étirement. Contrairement à nous qui avons observé une diminution de R1 après la douleur et aucune modulation de R2, Zedka et al. (1999) a observé uniquement une augmentation de R2 lors de la douleur cutanée, suggérant ainsi une modulation supraspinale plutôt que spinale (Zedka et al. 1999). D'autres études existent sur différentes régions du corps avec des résultats tout aussi variables. Matre (1998) a observé une augmentation de l'excitabilité motoneuronale (R1) des muscles *Soleus* et *Tibialis anterior* au repos pendant une douleur produite par une injection de salin hypertonique dans le *Soleus* (Matre et al. 1998). Cette augmentation de R1 fut également observée lors de l'injection de capsaïcine dans le masseter en activité (Wang et al. 2002), mais aucun effet de la capsaïcine en cutané n'a été observé sur le réflexe d'étirement du *Biceps* et *Triceps brachii* au repos (Traverse et al. 2020). Tout comme pour la modulation des MEP à la TMS, la localisation évaluée ainsi que l'état d'activité des muscles visés pourraient expliquer l'hétérogénéité des effets observés dans la littérature. L'absence d'effet pendant la douleur sur R1 retrouvée dans notre étude pourrait être expliquée par la faible influence des afférences nociceptives sur le complexe neurone fusimoteur/fuseau musculaire, complexe partiellement responsable de la sensibilité du réflexe d'étirement (Bucher et al. 1998; Zedka et al. 1999). Il a été montré chez le chat des modulations de l'activité des afférences des fuseaux musculaires par les afférences nociceptives musculaires (groupes III et IV) suite à l'injection de salin (Pedersen et al. 1997; Thunberg et al. 2002) mais cela n'a pas été reproduit chez l'humain (Birznieks et al. 2008; Fazalbhoy et al. 2013; Smith et al. 2019). Il a également été montré que l'injection de capsaïcine en sous cutané ou dans les multifides ne modifiait pas l'activité des fuseaux musculaires lors de charges vertébrales chez le chat (Kang et al. 2001). Il est donc peu probable que notre modèle de douleur à base de capsaïcine, en cutané qui plus est, ait impacté les fuseaux musculaires et neurones fusimoteurs.

La douleur n'a pas influencé les réseaux inhibiteurs (SICI) et facilitateurs (SICF) au sein de M1. Ces deux paradigmes représentent tous deux l'activité de neurones intracorticaux et activations cortico-corticales (Goss et al. 2012; Ziemann et al. 2015). L'inhibition mise en évidence par les SICI reflète une inhibition postsynaptique médiée par les neurotransmetteurs GABA-A (Ziemann et al. 2015) et est augmentée après de la douleur expérimentale (Salo et al. 2019; Schabrun and Hodges 2012). Les SICF sont également modulés par les neurotransmetteurs GABA-A (Ziemann et al. 2015) mais aussi par le glutamate (Ortu et al. 2008). Le choix d'utiliser les SICF plutôt que les ICF dans ce mémoire s'est basé sur les études de TMS sur les muscles du dos qui n'ont pas observé de facilitation des réponses en utilisant ces derniers, contrairement aux SICF (Massé-Alarie et al. 2016b, 2016c). Ces derniers sont moins étudiés que les ICF lors de douleur expérimentale, qui eux

apparaissent diminués pendant et après une douleur à la main (Schabrun and Hodges 2012). Cette augmentation de l'inhibition et la diminution des facilitations observées avec la douleur expérimentale suggèrent un rôle protecteur des réseaux intra-corticaux pour restreindre la mobilité et montrent que les modulations des paradigmes intra-corticaux se produisent de manière précoce dans le processus de douleur. Schabrun (2016) a cependant montré une diminution des SICI et une augmentation des ICF après quatre jours de douleur expérimentale au niveau de l'avant-bras (Schabrun et al. 2016). Cette inversion de modulation a également été observée chez les participants lombalgiques chroniques avec une diminution des SICI dans les muscles abdominaux et multifides superficiels (Massé-Alarie et al. 2012, 2016a). Bien qu'aucune modulation n'a été retrouvée pour les SICF (Massé-Alarie et al. 2017b), l'inhibition observée en situation aiguë pourrait avoir un rôle protecteur en limitant les mouvements de la zone douloureuse tandis que la désinhibition (moins d'inhibition) observée en situation subaiguë et clinique pourrait refléter une réorganisation corticale favorisant la recherche et l'apprentissage de nouvelles stratégies de contrôle moteur en réponse à la douleur (Massé-Alarie et al. 2016a; Schabrun et al. 2016). Cependant, l'absence de modulation de ces paradigmes observée dans ce mémoire ne soutient pas cette hypothèse en situation de douleur aiguë. Aucune étude n'avait pour le moment évalué l'effet de la douleur expérimentale sur ces paradigmes pour la musculature du tronc. Comme mentionné précédemment, les études existantes se sont concentrées principalement sur le membre supérieur et ont été effectuées au repos (Salo et al. 2019; Schabrun et al. 2016; Schabrun and Hodges 2012). La localisation et l'activité musculaire pourraient une fois de plus expliquer ces différents résultats. En effet une activité musculaire maintenue durant la TMS diminue l'amplitude des SICI et aurait ainsi pu limiter la survenue de modulations dans nos paradigmes de stimulations pairées (Ortu et al. 2008; Ridding et al. 1995).

À notre connaissance, l'étude présente dans ce mémoire est la première à documenter l'effet d'une douleur expérimentale sur les réponses motrices contrôlées par la voie vestibulospinale. Une interaction entre les facteurs "Groupe" et "Temps" a été trouvée, mais aucune différence significative n'a été observée par les tests *posthoc*, probablement à cause d'un manque de puissance statistique. Comme observé dans la littérature, nous avons réussi à obtenir des réponses en deux temps dans les LES suite à l'EVS, une inhibition (SL) de latence moyenne de 48 ms et une facilitation (ML) de latence moyenne de 74ms (Ali et al. 2003; Fazil N. Ardic, L. Daniel Latt, Mar 2000; Guillaud et al. 2020). Il est suggéré pour l'instant que cette réponse biphasique représente soit l'activation de différentes voies neurales (respectivement la voie vestibulospinale pour la réponse de courte latence et la voie réticulospinale pour la réponse de moyenne latence) (Ali et al. 2003; Britton et al. 1993) ou l'activation de différents organes vestibulaires (otolithes et canaux semi-circulaires) (Cathers et al. 2005). Ces deux réponses sont de directions opposées, mais la direction et la taille de la réponse de latence moyenne sont directement reliées à la direction du balancement provoqué par la stimulation (Fitzpatrick and Day 2004).

Bien qu'aucun effet de la douleur sur les VMEP n'a été observé dans cette étude, un lien entre les systèmes nociceptif et vestibulaire a déjà été mis en évidence. En effet, des stimulations vestibulaires caloriques permettent de soulager des douleurs cliniques comme la migraine (Wilkinson et al. 2017) ou la douleur du membre fantôme (Aranda-Moreno et al. 2019). De plus, elles diminuent également la perception de la douleur après une douleur expérimentale évoquée par stimulation laser au niveau de la main (Ferrè et al. 2015). L'EVS peut aussi diminuer la perception d'une douleur expérimentale provoquée à la main, mais sans l'inconvénient de provoquer des effets autonomes indésirables comme peut le faire la stimulation vestibulaire calorique (nausées, vomissements...) (Hagiwara et al. 2020). Des études d'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle ont montré une activation de zones comme l'insula, le gyrus temporal transverse, le thalamus, ou encore le cervelet, à la suite des stimulations vestibulaires galvaniques (Bucher et al. 1998; Stephan et al. 2005) mais aussi du cortex pariétal, du tronc cérébral et de la matière grise périaqueducule lors de stimulations vestibulaires caloriques (Russo et al. 2014). Ainsi, la relation entre nociception et système vestibulaire pourrait être expliquée par l'activation de zones relais comme l'insula ou le thalamus servant à la fois l'intégration des informations nociceptives, mais aussi vestibulaires. De plus, l'altération de composantes électroencéphalographiques des potentiels évoqués laser (N1, N2, P2) après une stimulation vestibulaire (calorique) suggère que cette interaction se produirait également au niveau du cortex somatosensoriel primaire, à un stade très précoce du traitement d'un stimulus nociceptif (Ferrè et al. 2015). L'absence d'effet de la douleur sur le système vestibulaire retrouvée dans ce mémoire ne permet donc pas de soutenir l'hypothèse d'une interaction entre nociception et voie vestibulospinale pour expliquer l'augmentation du tonus musculaire observée chez les patients lombalgiques, du moins dans les conditions expérimentales testées (Hodges and Tucker 2011; Koch and Hänsel 2018).

L'absence d'effet pendant la douleur sur toutes ces variables motrices témoigne de l'absence de mise en place de mécanismes adaptatifs (par exemple protecteurs) en réponse à un stimulus nociceptif. Ceci pourrait s'expliquer par un modèle de douleur perçu comme pas assez menaçant, au point de ne pas engendrer de réaction de protection du système nerveux central. Plus d'études permettraient de préciser l'effet de la douleur sur les substrats nerveux, en utilisant par exemple des modèles plus douloureux en intensité, plus longs, ou encore visant des structures différentes.

3.2 Diminution de l'excitabilité motoneuronale et augmentation de l'excitabilité corticale après la disparition de la douleur

L'excitabilité motoneuronale fut diminuée après la douleur, tel qu'objectivé par la diminution de R1.

Pour rappel, lorsque la TMS nous donne une mesure de MEP, ce dernier représente la somme de l'excitabilité corticale (motoneurones supérieurs) et spinale (motoneurones inférieurs). La modulation du MEP peut donc provenir des deux niveaux. Devant une absence de modulation des MEP associée à une diminution de R1 en post-douleur, cela impliquerait une augmentation de l'excitabilité des motoneurones supérieurs pour compenser la diminution d'excitabilité spinale. Ceci est d'ailleurs appuyé par le ratio MEP/R1 comparant le post-douleur au pré-douleur supérieur à 1. L'augmentation de l'activité corticale (motoneurones supérieurs) pourrait être dans un but de recrutement volontaire de cellules corticales supplémentaires pour maintenir l'activité motoneuronale constante (contrôlée par le feedback EMG) et compenser la réduction d'excitabilité motoneuronale induite par la douleur (Martin et al. 2008).

Cette modulation d'activité intracorticale suggérée par l'augmentation du ratio MEP/R1 n'est pas retrouvée lorsque l'on observe les protocoles de stimulations pairées (SICI et SICF) qui n'ont pas été impactés par la douleur. Ces effets différents pourraient s'expliquer par une différence de réseaux neuronaux recrutés au sein du cortex moteur ou des influences corticales différentes entre les mesures des MEP aux stimulations simples et ceux consécutifs aux stimulations pairées (Reis et al. 2008).

Les ratios VMEP/R1 (pour les réponses de courte et moyenne latence) étant non significatifs, ceci écarterait un effet de la douleur sur le système vestibulaire (tronc cérébral) lorsque testé par l'EVS.

L'utilisation de ces ratios reste tout de même exploratoire. Leur validité et leur reproductibilité restent encore à déterminer pour être certain qu'ils renseignent réellement sur l'excitabilité des projections provenant des centres supérieurs (par ex. cortical ou tronc cérébral).

Il est connu que le maintien d'une contraction musculaire sous maximale (en contrôlant le niveau de force) dans le temps réduit la fréquence de décharge des fuseaux musculaires, et donc diminue ainsi progressivement l'activité motoneuronale en réduisant la fréquence de décharge des unités motrices (Macefield et al. 1991). Le maintien d'une activité musculaire prolongée, tout au long de l'expérimentation, a possiblement eu une influence dans le recrutement des unités motrices. Cependant, cet effet fut normalement limité par un contrôle strict de l'EMG permettant un niveau d'activité motoneuronale constant entre les séries de stimulation. De plus, si seul cet effet expliquait la réduction de R1 après la douleur, les résultats seraient similaires pour le groupe Contrôle, laissant donc supposer une influence additionnelle du stimulus nociceptif sur R1.

En considérant que l'activité motoneuronale était constante pour maintenir la contraction identique durant les différents temps de mesures, l'effet de la douleur par l'entremise du recrutement de fibres nociceptives cutanées (fibres A δ et C) aurait un effet non uniforme sur l'ensemble des motoneurones. En effet, si l'effet était uniforme (par exemple, une réduction globale de l'activité de l'ensemble des motoneurones), l'activité musculaire n'aurait pu garder un niveau constant (Martin et al. 2008). En considérant, d'une part, que les neurones mobilisés en

premier lieu en cas de contraction musculaire non maximale sont les motoneurones à bas seuil d'activation (petites unités motrices) selon le « principe de taille » d'Henneman (Tax and Denier van der Gon 1991), et que d'autre part, obtenir un réflexe d'étirement lors d'une contraction musculaire implique indéniablement le recrutement d'une autre population de motoneurones que ceux déjà recrutés par la contraction (probablement ceux à plus haut seuil d'activation), la diminution de R1 en post-douleur laisse supposer une inhibition spécifique de ces derniers par la douleur.

Cet effet hétérogène de la douleur sur l'ensemble des motoneurones a été observé dans d'autres groupes musculaires. Des résultats inverses aux nôtres ont notamment été remarqués pour le *Tibialis anterior* et le *Gastrocnemius medialis* à l'aide d'électrodes intramusculaires mesurant individuellement l'activité d'unités motrices au sein des muscles. Une redistribution de l'activité était causée durant la douleur avec une réduction de la fréquence de décharge et de l'activation des motoneurones à bas seuil, au profit d'une activation des motoneurones à haut seuil (Hodges et al. 2021; Martinez-Valdes et al. 2020). Comme mentionné précédemment, nos résultats laissent supposer une diminution du recrutement des motoneurones à haut seuil après la douleur, mais pas pendant. Cette différence de résultats pourrait s'expliquer par la différence de muscle étudié et les différentes méthodes de mesures utilisées.

Comme discuté précédemment, les résultats retrouvés dans les écrits scientifiques concernant R1 varient beaucoup selon les muscles. Une réduction identique de R1 après la disparition de la douleur fut déjà observée dans le muscle *Soleus*, après l'injection de salin hypertonique au sein du même muscle ainsi que dans le *Tibialis anterior* (Matre et al. 1998). La modulation de variables neurophysiologiques après la disparition de la douleur a également été retrouvée dans plusieurs études. Il a notamment été observé une réduction des MEP (Rohel et al. 2021), une augmentation des SIC1 et une réduction des ICF (Schabrun and Hodges 2012) pour le membre supérieur, ainsi qu'une diminution de R2 dans le membre inférieur (Matre et al. 1998). Nous n'avons cependant pas observé de modulation de ces variables dans notre étude. Bien que des auteurs aient suggéré que ces modulations puissent être bénéfiques dans la période aiguë de la douleur pour diminuer le stress mécanique sur les régions douloureuses, le but de leur persistance après que la douleur ait disparue reste incertain. Cette plasticité s'installant sur le long terme pourrait permettre de retrouver un fonctionnement normal mais pourrait aussi favoriser la récurrence de la douleur dans un cadre clinique (Hodges and Tucker 2011).

3.3 L'effet de la chaleur sur les réponses motrices

Notre groupe Contrôle a été utilisé pour contrôler l'effet de la chaleur contenue dans notre modèle de douleur (essentielle pour obtenir une intensité de douleur suffisante), que ce soit vis-à-vis des réponses motrices

évoquées, mais aussi l'effet qu'elle pourrait avoir sur le signal EMG brut (Bell 1993; Racinais 2013). Aucun effet de la chaleur n'a été trouvé pour les variables de TMS et d'EVS. Comme discuté précédemment (voir section 3.1 de la discussion), un effet antalgique de la stimulation vestibulaire (galvanique) a déjà été observé suite à de la douleur thermique au niveau de la main (laser) (Hagiwara et al. 2020). Bien que nos résultats suggèrent une absence d'effet, l'effet de la chaleur non douloureuse appliquée sur la peau sur les réponses VMEP de courte et moyenne latence n'a pas été évalué par d'autres équipes.

Concernant la TMS, plusieurs études ont utilisé une douleur thermique phasique (quelques millisecondes) (Algoet et al. 2018; Suppa et al. 2013; Valeriani et al. 1999, 2001) pour étudier son effet sur l'excitabilité corticospinale de la main. Ces stimuli ont induit une diminution de l'excitabilité corticospinale, mais ces stimuli nociceptifs étaient d'une durée très courte et visaient à déclencher un réflexe de retrait, ce qui diffère de notre stimulation thermique non douloureuse perdurant dans le temps. Ross *et al.* (2012) a montré que l'excitabilité corticospinale du *Vastus lateralis* ne changeait pas avec une augmentation de 2°C de la température corporelle (mesure intra-rectale) (Ross et al. 2012). Considérant qu'une augmentation globale de la température ne semble pas affecter l'excitabilité corticospinale, ceci suggère, conformément à nos résultats que la chaleur n'a pas eu d'impact sur nos résultats de TMS.

Contrairement à la TMS et l'EVS, la chaleur a eu un effet sur R1 après l'application de cette dernière. L'effet de la chaleur sur l'excitabilité motoneuronale a déjà été rapporté au travers de modulations de l'excitabilité des neurones fusimoteurs et fuseaux musculaires (influençant pour rappel l'amplitude du réflexe d'étirement). L'excitabilité de ces derniers, et donc la possibilité d'une sensibilité plus ou moins importante à un réflexe d'étirement, a été observée au sein du *Tibialis anterior* chauffé ou refroidi en cutané chez le chat. Similairement à notre groupe Contrôle, leur excitabilité était augmentée lorsque la température diminuait de 35 à 30°C (équivalent du passage de per-chaleur à post-chaleur). Cette augmentation d'excitabilité était également retrouvée lorsque la peau était chauffée au-delà de 30°C (Sato 1983), résultat non retrouvé dans ce mémoire où R1 n'était pas augmenté pendant la chaleur. Les changements spinaux consécutifs à la chaleur ont également été observés par des diminutions de l'amplitude, de la latence et de la durée de la réponse M et du réflexe H dans le *Soleus* en activité et au repos, consécutivement à une augmentation globale de la température à 39°C (mesure intrarectale) (Bolton et al. 1981; Racinais et al. 2017).

Bien qu'il soit difficile d'expliquer les effets opposés de la chaleur et de la douleur sur l'excitabilité spinale, l'influence des afférences somatosensorielles sur l'activité motoneuronale est indéniable. L'effet inhibiteur de la douleur sur R1 dans ce mémoire est cependant peut être sous-estimé. En effet, considérant que notre modèle de douleur comporte de la chaleur (augmentant l'amplitude de R1), la diminution d'excitabilité spinale présente

après la disparition de la douleur a probablement dû être plus importante que l'augmentation de la chaleur pour excéder cette dernière et être significative. L'effet inhibiteur de la douleur sur l'excitabilité spinale aurait pu être ainsi plus important si la chaleur n'y avait pas été associée.

Ceci est cependant spéculatif. En effet, pour que ce rationnel soit supporté, il faudrait que les mêmes récepteurs et fibres nociceptives aient été dépolarisés identiquement par la chaleur dans les deux groupes. En effet, même si la famille de récepteurs activés (Transient receptor potential-TRP) est la même entre la chaleur et la capsaïcine, des sous-familles de récepteurs et fibres nerveuses s'activent différemment. Alors que les récepteurs TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1) doivent avoir été stimulés dans notre groupe de douleur (récepteurs nociceptifs activés par la capsaïcine et la chaleur douloureuse) ainsi que les fibres nerveuses A δ et C, seuls les TRPV3 (Transient receptor potential vanilloid subfamily member 3) et les fibres C ont normalement été stimulés dans le groupe Contrôle (réchauffement de la peau au-dessus de 35°C) (Kandel 2013). Bien que des sous-familles de récepteurs différentes soient activées entre la chaleur non douloureuse et la capsaïcine, la combinaison de la chaleur et la capsaïcine n'active probablement pas chacun des récepteurs qui sont recrutés lorsqu'ils sont utilisés indépendamment. En effet, la chaleur non douloureuse renforce l'effet de la capsaïcine en facilitant et potentialisant l'activation des récepteurs TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1), (Linde and Srbely 2019). Donc, considérant l'effet synergique de la capsaïcine et de la chaleur, il est peu probable que nous puissions interpréter l'effet du modèle de douleur en y « soustrayant » simplement l'effet de la chaleur. La comparaison inter-groupe compare ainsi probablement des processus physiologiques distincts. Par contre, le groupe Contrôle a tout de même permis de contrôler l'effet périphérique de la chaleur sur l'activité EMG qui aurait pu influencer les résultats. Il a par exemple été suggéré qu'un changement du volume de fluide au niveau du muscle, la vitesse de conduction et la transpiration pourraient expliquer les changements d'EMG observés lors de changement de température (Bell 1993).

3.4 Implications cliniques

Comme il a été présenté dans ce mémoire, la connaissance de l'impact de la lombalgie sur le système nerveux central et les différentes voies nerveuses qui contrôlent les muscles du dos est importante pour optimiser la prise en charge de la lombalgie, et ce pour plusieurs raisons. Premièrement, les preuves actuelles de l'impact de la lombalgie sur les réseaux moteurs contrôlant les muscles du dos proviennent principalement d'études réalisées sur les muscles de la main. Deuxièmement, les données actuelles sur le contrôle des muscles du dos chez l'humain se limitant à l'utilisation de la TMS, seul le rôle de M1 et de la voie corticospinale étaient connus. Ainsi, des interventions connues pour cibler la plasticité de M1 telles que la neurostimulation cérébrale ou

périphérique, ou des exercices ont été développés pour potentialiser les changements au sein de M1 (Massé-Alarie et al. 2017a; Schabrun et al. 2014; Tsao et al. 2010a), mais les résultats restent limités. L'amélioration des connaissances de l'influence de la lombalgie sur les différentes voies et circuits impliqués dans le contrôle moteur des muscles du tronc est essentielle pour optimiser les effets des traitements en développant des interventions ciblant spécifiquement ces circuits et voies influencés par la douleur. Nos résultats laissent supposer une modulation corticale compensant les changements spinaux. Ainsi, en admettant que la modulation spinale par la douleur observée dans cette étude est également présente chez des patients souffrant de lombalgie chronique, ceci pourrait souligner l'importance d'utiliser des interventions pouvant spécifiquement influencer ces circuits. On retrouve par exemple les exercices de contrôle moteur visant la récupération de la proprioception et du contrôle moteur (Wang et al. 2012), souvent perturbées chez les patients souffrant de lombalgie (Meier et al. 2019; O'Sullivan 2005; Tong et al. 2017) et liées notamment au réflexe d'étirement via l'influence des fuseaux musculaires (Brumagne et al. 2000; Goodworth and Peterka 2009; Granata et al. 2004; Proske and Gandevia 2012). Ces exercices moteurs influencent également les réseaux corticaux, en ordre général, par la plasticité cérébrale (Jensen et al. 2005). C'est notamment le cas pour les exercices moteurs destinés à des patients lombalgiques. Cette plasticité se traduit notamment par un retour à la normale des représentations corticales au sein de M1, qui permettront des récupérations fonctionnelles de la coordination musculaire affectée par la lombalgie (Tsao et al. 2010a) mais aussi une augmentation de l'inhibition intracorticale qui s'associe à une diminution de la douleur (Massé-Alarie et al. 2016b). Même si ces modulations d'excitabilités spinale et corticale n'ont pas été observées dans cette étude pendant la douleur, l'effet apparaissant après celle-ci met en évidence une altération du contrôle moteur persistant après la disparition de la douleur qui pourrait favoriser la récurrence de la lombalgie dans une situation clinique (Hodges and Tucker 2011).

3.5 Limites

Nos résultats doivent être interprétés en tenant compte de plusieurs limites. Premièrement, le nombre élevé d'analyses effectuées pourrait avoir augmenté les erreurs de type I et le faible échantillon (surtout pour le SR où 5 participants ont été retirés de l'analyse), les erreurs de type II. Deuxièmement, la réalisation des mesures uniquement en activité limite l'interprétation des résultats. Cependant, la pré-activation musculaire était essentielle pour discerner des réponses motrices, du moins avec la TMS, pour les muscles du dos (Ferber et al. 1992) mais aussi pour l'EVS pour lequel un muscle doit être engagé dans la tâche posturale pour que l'EVS puisse produire des VMEP (Britton et al. 1993). Une variabilité importante a également été retrouvée dans nos résultats. Elle peut être expliquée par plusieurs éléments. D'une part, la combinaison de chaleur et capsaïcine pour notre modèle de douleur a pu augmenter la variabilité dans nos résultats notamment par l'influence que

peut avoir la température sur les signaux EMG (Bell 1993; Racinais 2013). Ceci a cependant été contrôlé par notre groupe Contrôle. D'autre part, étant donné que des représentations de M1 distinctes ont été observées entre les muscles multifides profonds et les LES superficiels lorsque mesurées avec des électrodes intramusculaires (Tsao et al. 2011a), il est possible que nos électrodes de surfaces n'aient pu mesurer assez précisément les modulations pouvant survenir. En effet, l'utilisation d'électrodes de surface a potentiellement pu augmenter la variabilité dans les réponses en mesurant l'activité EMG « croisée » (*cross-talk*) des différents muscles sous leur surface de mesure et passer au travers de fins changements du contrôle moteur. Troisièmement, nos résultats doivent être interprétés en gardant à l'esprit que nous avons utilisé une douleur expérimentale. Ce type de douleur nous permet de standardiser la procédure, de faire des analyses intra-sujets en réduisant la variabilité inter-sujets mais ne reproduit pas la lombalgie clinique qui est influencée de façon importante par des facteurs multidimensionnels (ex. : sociaux, psychologique...) (Petersen-Felix and Arendt-Nielsen 2002; Staahl and Drewes 2004).

3.6 Forces de l'étude

L'étude réalisée dans ce mémoire a ses forces qu'il est important de souligner. Premièrement, c'est la première étude évaluant conjointement les différents niveaux et voies de contrôle du système nerveux central contrôlant les muscles du dos (LES) chez des participants sans atteinte et donc d'évaluer la faisabilité de ce type de protocole. Deuxièmement, l'effet de la douleur lombaire (expérimentale) sur l'excitabilité vestibulospinale fut peu ou pas étudié malgré une implication possible dans le traitement de la douleur et le contrôle des muscles du dos. L'implémentation d'une mesure évaluant l'excitabilité du niveau spinal (réflexe d'étirement) consécutive à la douleur est un atout considérable vis-à-vis de la littérature utilisant la TMS seule, qui ne permet pas de discerner les niveaux spinal et cortical. Troisièmement, l'utilisation d'un modèle de douleur expérimentale a permis d'évaluer de manière standardisée et rigoureuse l'effet de la douleur lombaire sur ces mesures neurophysiologiques. Bien que ce modèle de douleur expérimentale a ses limites comme discuté plus haut, sa faisabilité a été mise en évidence par le niveau de douleur visé atteint par tous les participants ainsi que sa facilité de mise en place. Enfin, les mesures de nos 30 participants dans la première période de mesure (sans douleur/chaueur) nous fournissent un échantillon conséquent de données de participants sans atteinte pour de futures études servant à comparer et évaluer le contrôle central des muscles du dos potentiellement différent chez le patient lombalgique. Ce nombre élevé de participants est notamment dû à notre groupe contrôle (chaueur), qui d'une part nous a permis de contrôler l'effet de la chaueur de notre modèle de douleur mais aussi d'effectuer des comparaisons inter groupe ce qui est rarement présent dans les études de douleur expérimentale.

Conclusion

Le contrôle moteur des voies corticospinale et vestibulospinale ainsi que l'excitabilité spinale n'a pas été modifié pendant de la douleur lombaire expérimentale. La diminution de R1 et l'augmentation du ratio MEP/R1 observées après la disparition de la douleur laissent cependant supposer une diminution de l'excitabilité spinale accompagnée d'une augmentation de l'excitabilité corticale, témoins d'un effet perdurant après la disparition de la douleur, mais dont le but reste incertain. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ces résultats, mais aussi pour évaluer le fonctionnement de ces différents réseaux de neurones impliqués dans le contrôle des muscles du dos chez des participants atteints de lombalgie clinique.

Bibliographie

- Algoet M, Duque J, Iannetti GD, Mouraux A.** Temporal Profile and Limb-specificity of Phasic Pain-Evoked Changes in Motor Excitability. *Neuroscience* 386: 240–255, 2018.
- Ali AS, Rowen KA, Iles JF.** Vestibular actions on back and lower limb muscles during postural tasks in man. *J Physiol* 546: 615–624, 2003.
- Andersen JB, Sinkjaer T.** The stretch reflex and H-reflex of the human soleus muscle during walking. *Motor Control* 3: 151–157, 1999.
- Andersen OK, Sonnenborg FA, Arendt-Nielsen L.** Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole. *Muscle Nerve* 22: 1520–1530, 1999.
- Andresen T, Lunden D, Drewes AM, Arendt-Nielsen L.** Pain sensitivity and experimentally induced sensitisation in red haired females. *Scand J Pain* 2: 3–6, 2011.
- Aranda-Moreno C, Jáuregui-Renaud K, Reyes-Espinosa J, Andrade-Galicia A, Bastida-Segura AE, González Carrazco LG.** Stimulation of the Semicircular Canals or the Utricles by Clinical Tests Can Modify the Intensity of Phantom Limb Pain. *Front Neurol* 10: 117, 2019.
- Augustin FL.** Versuch einer vollständigen systematischen Geschichte der galvanischen Electricität und ihrer medicinischen Anwendung. *Felischischen Buchhandlung Berl Ger* , 1803.
- Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L.** A Comparison of Modality-Specific Somatosensory Changes During Menstruation in Dysmenorrhoeic and Nondysmenorrhoeic Women: *Clin J Pain* 18: 180–190, 2002.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL.** Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* 325: 1106–1107, 1985.
- Barker AT, Shields K.** Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache J Head Face Pain* 57: 517–524, 2017.
- Beith ID.** Reflex control of ipsilateral and contralateral paraspinal muscles. *Exp Brain Res* 218: 433–440, 2012.
- Bell DG.** The influence of air temperature on the EMG/force relationship of the quadriceps. *Eur J Appl Physiol* 67: 256–260, 1993.
- Birznieks I, Burton AR, Macefield VG.** The effects of experimental muscle and skin pain on the static stretch sensitivity of human muscle spindles in relaxed leg muscles. *J Physiol* 586: 2713–2723, 2008.
- Blumenfeld H.** Neuroanatomy through clinical cases [Online]. Second edition. Sunderland, Mass. : Sinauer Associates, [2010] ©2010. <https://search.library.wisc.edu/catalog/9910206372202121>.
- Boes CJ.** The history of examination of reflexes. *J Neurol* 261: 2264–2274, 2014.
- Bogduk N.** Functional anatomy of the spine. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, p. 675–688.
- Bolton CF, Sawa GM, Carter K.** The effects of temperature on human compound action potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44: 407–413, 1981.
- Britton TC, Day BL, Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD.** Postural electromyographic responses in the arm and leg following galvanic vestibular stimulation in man. *Exp Brain Res* 94: 143–151, 1993.
- Brumagne S, Cordo P, Lysens R, Verschueren S, Swinnen S.** The Role of Paraspinal Muscle

Spindles in Lumbosacral Position Sense in Individuals With and Without Low Back Pain: *Spine* 25: 989–994, 2000.

Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, Weiss A, Zink R, Yousry TA, Brandt T. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann Neurol* 44: 120–125, 1998.

Burns E, Chipchase LS, Schabrun SM. Primary sensory and motor cortex function in response to acute muscle pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 20: 1203–1213, 2016.

Calancie B, Bawa P. Firing patterns of human flexor carpi radialis motor units during the stretch reflex. *J Neurophysiol* 53: 1179–1193, 1985.

Carbonneau E, Smeesters C, Léonard G. Improving the capsaicin pain model in humans. *16th World Congr Pain Int Assoc Study Pain IASP*, 2016.

Cathers I, Day BL, Fitzpatrick RC. Otolith and canal reflexes in human standing. *J Physiol* 563: 229–234, 2005.

Chang W-J, Buscemi V, Liston MB, McAuley JH, Hodges PW, Schabrun SM. Sensorimotor Cortical Activity in Acute Low Back Pain: A Cross-Sectional Study. *J Pain Off J Am Pain Soc* 20: 819–829, 2019.

Chaory K, Fayad F, Rannou F, Lefèvre-Colau M-M, Fermanian J, Revel M, Poiraudreau S. Validation of the French version of the fear avoidance belief questionnaire. *Spine* 29: 908–913, 2004.

Chiou S-Y, Hurry M, Reed T, Quek JX, Strutton PH. Cortical contributions to anticipatory postural adjustments in the trunk: Cortical involvement in postural adjustments. *J Physiol* 596: 1295–1306, 2018a.

Chiou S-Y, Strutton PH, Perez MA. Crossed corticospinal facilitation between arm and trunk muscles in humans. *J Neurophysiol* 120: 2595–2602, 2018b.

Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, Fu R, Dana T, Kraegel P, Griffin J, Grusing S, Brodt ED. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 166: 493–505, 2017.

Chow JW, Yablon SA, Stokic DS. Knee Muscle Stretch Reflex Responses After an Intrathecal Baclofen Bolus in Neurological Patients With Moderate-to-Severe Hypertonia. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* 23: 1018–1028, 2020.

Clarke CL, Ryan CG, Martin DJ. Pain neurophysiology education for the management of individuals with chronic low back pain: systematic review and meta-analysis. *Man Ther* 16: 544–549, 2011.

Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 132 Suppl 1: S3–S12, 2007.

Dakin CJ, Inglis JT, Blouin J-S. Short and medium latency muscle responses evoked by electrical vestibular stimulation are a composite of all stimulus frequencies. *Exp Brain Res* 209: 345–354, 2011.

Day BL, Séverac Cauquil A, Bartolomei L, Pastor MA, Lyon IN. Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. *J Physiol* 500: 661–672, 1997.

Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulat* 6: 1–13, 2013.

Desgagnés A, Desmons M, Cyr J-P, Simoneau M, Massé-Alarie H. Motor Responses of Lumbar

Erector Spinae Induced by Electrical Vestibular Stimulation in Seated Participants. *Front Hum Neurosci* 15: 690433, 2021.

Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114: 329–338, 1997.

Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med JABFM* 22: 62–68, 2009.

Di Lazzaro V. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115: 255–266, 2004.

Dichgans J, Diener HC. The contribution of vestibulo-spinal mechanisms to the maintenance of human upright posture. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 107: 338–345, 1989.

van Dieën JH, Reeves NP, Kawchuk G, van Dillen LR, Hodges PW. Motor Control Changes in Low Back Pain: Divergence in Presentations and Mechanisms. *J Orthop Sports Phys Ther* 49: 370–379, 2019.

Dimitrijevic MR, Gregoric MR, Sherwood AM, Spencer WA. Reflex responses of paraspinal muscles to tapping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 1112–1118, 1980.

Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, Nachemson AL, Buchbinder R, Walker BF, Wyatt M, Cassidy JD, Rossignol M, Leboeuf-Yde C, Hartvigsen J, Leino-Arjas P, Latza U, Reis S, Gil del Real MT, Kovacs FM, Öberg B, Cedraschi C, Bouter LM, Koes BW, Picavet HSJ, van Tulder MW, Burton K, Foster NE, Macfarlane GJ, Thomas E, Underwood M, Waddell G, Shekelle P, Volinn E, Von Korff M. A Consensus Approach Toward the Standardization of Back Pain Definitions for Use in Prevalence Studies: *Spine* 33: 95–103, 2008.

Dlugaiczek J, Gensberger KD, Straka H. Galvanic vestibular stimulation: from basic concepts to clinical applications. *J Neurophysiol* 121: 2237–2255, 2019.

Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray, Henry. *Gray's anatomy for students*. 2020.

Dubois J-D, Piché M, Cantin V, Descarreaux M. Effect of experimental low back pain on neuromuscular control of the trunk in healthy volunteers and patients with chronic low back pain. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol* 21: 774–781, 2011.

Duquette J, McKinley PA, Litowski J. Test-retest reliability and internal consistency of the Quebec-French version of the Survey of Pain Attitudes. *Arch Phys Med Rehabil* 86: 782–788, 2005.

Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J, IMMPACT. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 113: 9–19, 2005.

Elgueta-Cancino E, Schabrun S, Hodges P. Is the Organization of the Primary Motor Cortex in Low Back Pain Related to Pain, Movement, and/or Sensation? *Clin J Pain* 34: 207–216, 2018.

Ertekin C, Uludag B, On A, Yetimalar Y, Ertas M, Colakoglu Z, Arac N. Motor-evoked potentials from various levels of paravertebral muscles in normal subjects and in patients with focal lesions of the spinal cord. *Spine* 23: 1016–1022, 1998.

Faraday M. I. Experimental researches in electricity. —fifteenth series. *Philos Trans R Soc Lond* 129: 1–12, 1839.

Fazalbhoy A, Macefield VG, Birznieks I. Tonic muscle pain does not increase fusimotor drive to human leg muscles: implications for chronic muscle pain. *Exp Physiol* 98: 1125–1132, 2013.

Fazil N, Ardic, L, Daniel Latt, Mar. Paraspinal Muscle Response to Electrical Vestibular Stimulation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120: 39–46, 2000.

Ferbert A, Caramia D, Priori A, Bertolasi L, Rothwell JC. Cortical projection to erector spinae muscles in man as assessed by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 382–387, 1992.

Ferrè ER, Haggard P, Bottini G, Iannetti GD. Caloric vestibular stimulation modulates nociceptive evoked potentials. *Exp Brain Res* 233: 3393–3401, 2015.

Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 152: 2399–2404, 2011.

Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *J Pain* 10: 447–485, 2009.

Fitzpatrick RC, Day BL. Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* 96: 2301–2316, 2004.

Floyd WF, Silver PH. The function of the erectores spinae muscles in certain movements and postures in man. *J Physiol* 129: 184–203, 1955.

Forbes PA, Siegmund GP, Schouten AC, Blouin J-S. Task, muscle and frequency dependent vestibular control of posture. *Front Integr Neurosci* 8: 94, 2014.

Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, Ferreira PH, Fritz JM, Koes BW, Peul W, Turner JA, Maher CG, Buchbinder R, Hartvigsen J, Cherkin D, Foster NE, Maher CG, Underwood M, van Tulder M, Anema JR, Chou R, Cohen SP, Menezes Costa L, Croft P, Ferreira M, Ferreira PH, Fritz JM, Genevay S, Gross DP, Hancock MJ, Hoy D, Karppinen J, Koes BW, Kongsted A, Louw Q, Öberg B, Peul WC, Pransky G, Schoene M, Sieper J, Smeets RJ, Turner JA, Woolf A. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet* 391: 2368–2383, 2018.

Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, Jonas DE, Swinson Evans T, Viswanathan M, Lohr KN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 75: 477–489; quiz 489, 2014.

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl* 392: 1789–1858, 2018.

Geisser ME, Haig AJ, Wallbom AS, Wiggert EA. Pain-related fear, lumbar flexion, and dynamic EMG among persons with chronic musculoskeletal low back pain. *Clin J Pain* 20: 61–69, 2004.

Geisser ME, Ranavaya M, Haig AJ, Roth RS, Zucker R, Ambroz C, Caruso M. A Meta-Analytic Review of Surface Electromyography Among Persons With Low Back Pain and Normal, Healthy Controls. *J Pain* 6: 711–726, 2005.

Gijsbers K, Nicholson F. Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. *Percept Mot Skills* 101: 803–807, 2005.

Gill KP, Callaghan MJ. The measurement of lumbar proprioception in individuals with and without low back pain. *Spine* 23: 371–377, 1998.

Goodworth AD, Peterka RJ. Contribution of Sensorimotor Integration to Spinal Stabilization in Humans. *J Neurophysiol* 102: 496–512, 2009.

Goss DA, Hoffman RL, Clark BC. Utilizing Transcranial Magnetic Stimulation to Study the Human Neuromuscular System. *J Vis Exp* 3387, 2012.

- Goss DA, Thomas JS, Clark BC.** Novel methods for quantifying neurophysiologic properties of the human lumbar paraspinal muscles. *J Neurosci Methods* 194: 329–335, 2011.
- Grabherr L, Macaudo G, Lenggenhager B.** The Moving History of Vestibular Stimulation as a Therapeutic Intervention. *Multisensory Res* 28: 653–687, 2015.
- Granata KP, Slota GP, Bennett BC.** Paraspinal muscle reflex dynamics. *J Biomech* 37: 241–247, 2004.
- Grimme B, Fuchs S, Perrier P, Schöner G.** Limb versus Speech Motor Control: A Conceptual Review. *Motor Control* 15: 5–33, 2011.
- Guillaud E, Faure C, Doat E, Bouyer LJ, Guehl D, Cazalets J-R.** Ancestral persistence of vestibulospinal reflexes in axial muscles in humans. *J Neurophysiol* 123: 2010–2023, 2020.
- Hagiwara K, Perchet C, Frot M, Bastuji H, Garcia-Larrea L.** Cortical modulation of nociception by galvanic vestibular stimulation: A potential clinical tool? *Brain Stimulat* 13: 60–68, 2020.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M, Buchbinder R, Hartvigsen J, Cherkin D, Foster NE, Maher CG, Underwood M, van Tulder M, Anema JR, Chou R, Cohen SP, Menezes Costa L, Croft P, Ferreira M, Ferreira PH, Fritz JM, Genevay S, Gross DP, Hancock MJ, Hoy D, Karppinen J, Koes BW, Kongsted A, Louw Q, Öberg B, Peul WC, Pransky G, Schoene M, Sieper J, Smeets RJ, Turner JA, Woolf A.** What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet* 391: 2356–2367, 2018.
- Henderson LA, Bandler R, Gandevia SC, Macefield VG.** Distinct forebrain activity patterns during deep versus superficial pain. *Pain* 120: 286–296, 2006.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G.** Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol* 10: 361–374, 2000.
- Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B.** The Faces Pain Scale – Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 93: 173–183, 2001.
- Hill JC, Dunn KM, Lewis M, Mullis R, Main CJ, Foster NE, Hay EM.** A primary care back pain screening tool: identifying patient subgroups for initial treatment. *Arthritis Rheum* 59: 632–641, 2008.
- Hitzig E.** Untersuchungen über das Gehirn: Abhandlungen Physiologischen und Pathologischen. *Berl August Hirschwald*, 1874.
- Hjortskov N, Essendrop M, Skotte J, Fallentin N.** The effect of delayed-onset muscle soreness on stretch reflexes in human low back muscles. *Scand J Med Sci Sports* 15: 409–415, 2005.
- Hodges PW, Butler J, Tucker K, MacDonell CW, Poortvliet P, Schabrun S, Hug F, Garland SJ.** Non-uniform Effects of Nociceptive Stimulation to Motoneurons during Experimental Muscle Pain. *Neuroscience* 463: 45–56, 2021.
- Hodges PW, Coppiters MW, MacDonald D, Cholewicki J.** New insight into motor adaptation to pain revealed by a combination of modelling and empirical approaches. *Eur J Pain Lond Engl* 17: 1138–1146, 2013.
- Hodges PW, Moseley GL.** Pain and motor control of the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *J Electromyogr Kinesiol* 13: 361–370, 2003.
- Hodges PW, Moseley GL, Gabrielsson A, Gandevia SC.** Experimental muscle pain changes feedforward postural responses of the trunk muscles. *Exp Brain Res* 151: 262–271, 2003.

Hodges PW, Richardson CA. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain. A motor control evaluation of transversus abdominis. *Spine* 21: 2640–2650, 1996.

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

Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T, Buchbinder R. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 64: 2028–2037, 2012.

Hultman G, Nordin M, Saraste H, Ohlsson H. Body composition, endurance, strength, cross-sectional area, and density of MM erector spinae in men with and without low back pain. *J Spinal Disord* 6: 114–123, 1993.

IBM Corp. IBM SPSS Statistics for MacIntosh [Online]. <https://hadoop.apache.org>.

Iles JF, Pisini J V. Vestibular-evoked postural reactions in man and modulation of transmission in spinal reflex pathways. *J Physiol* 455: 407–424, 1992.

Jensen JL, Marstrand PCD, Nielsen JB. Motor skill training and strength training are associated with different plastic changes in the central nervous system. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 99: 1558–1568, 2005.

Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJE, Ostelo RWJG, Guzman J, van Tulder MW. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350: h444, 2015.

Kandel ER. *Principles of neural science*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013.

Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Shiraishi G, Ito T. Spinal cord potentials after transcranial magnetic stimulation during muscle contraction. *Muscle Nerve* 19: 659–661, 1996.

Kang YM, Wheeler JD, Pickar JG. Stimulation of chemosensitive afferents from multifidus muscle does not sensitize multifidus muscle spindles to vertebral loads in the lumbar spine of the cat. *Spine* 26: 1528–1536, 2001.

Kankaanpää M, Taimela S, Laaksonen D, Hänninen O, Airaksinen O. Back and hip extensor fatigability in chronic low back pain patients and controls. *Arch Phys Med Rehabil* 79: 412–417, 1998.

Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med* 36: 707–714, 2018.

Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 26: 4437–4443, 2006.

Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: a review. *NeuroRehabilitation* 32: 437–443, 2013.

Kim HJ, Yang GS, Greenspan JD, Downton KD, Griffith KA, Renn CL, Johantgen M, Dorsey SG. Racial and ethnic differences in experimental pain sensitivity: systematic review and meta-analysis. *Pain* 158: 194–211, 2017.

Klein MM, Treister R, Raj T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, Lenz F, Lefaucheur J-P, Lang M, Hallett M, Fox M, Cudkovicz M, Costello A, Carr DB, Ayache SS, Oaklander AL. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *PAIN* 156: 1601–1614, 2015.

Knikou M. The H-reflex as a probe: Pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods* 171: 1–12, 2008.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*

2: 145–156, 2003.

Koch C, Hänsel F. Chronic Non-specific Low Back Pain and Motor Control During Gait. *Front Psychol* 9: 2236, 2018.

Koes BW, van Tulder M, Lin C-WC, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 19: 2075–2094, 2010.

Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 332: 1430–1434, 2006.

Koyama S, Nakagawa K, Tanaka S. Transcranial direct current stimulation over the opercular somatosensory region does not influence experimentally induced pain: a triple blind, sham-controlled study. *Neuroreport* 28: 158–162, 2017.

Kushchayev SV, Moskalenko VF, Wiener PC, Tsybaliuk VI, Cherkasov VG, Dzyavulska IV, Kovalchuk OI, Sonntag VKH, Spetzler RF, Preul MC. The discovery of the pyramidal neurons: Vladimir Betz and a new era of neuroscience. *Brain* 135: 285–300, 2012.

Lamoth C, Meijer O, Wuisman P, Dieën J van, Levin M, Beek P. Pelvis-Thorax coordination in the transverse plane during walking in persons with nonspecific low back pain. *Spine* 27: E92-9, 2002.

Lamoth CJC, Daffertshofer A, Meijer OG, Lorimer Moseley G, Wuisman PIJM, Beek PJ. Effects of experimentally induced pain and fear of pain on trunk coordination and back muscle activity during walking. *Clin Biomech Bristol Avon* 19: 551–563, 2004.

Latash M. Fundamentals of Motor Control. Elsevier.

Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, Bhatia KP, Rothwell JC. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: A critical review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 34: 769–782, 2019.

Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain J Neurol* 91: 1–14, 1968a.

Lawrence DG, Kuypers HGJM. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain* 91: 15–36, 1968b.

Lee JH, Ooi Y, Nakamura K. Measurement of muscle strength of the trunk and the lower extremities in subjects with history of low back pain. *Spine* 20: 1994–1996, 1995.

Lefaucheur J-P. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol* 160: 559–580, 2019.

Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 125: 2150–2206, 2014.

Lemon RN. Descending Pathways in Motor Control. *Annu Rev Neurosci* 31: 195–218, 2008.

Lemon RN, Griffiths J. Comparing the function of the corticospinal system in different species: Organizational differences for motor specialization? *Muscle Nerve* 32: 261–279, 2005.

Levine FM, Lee De Simone L. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* 44: 69–72, 1991.

Lin I, Wiles L, Waller R, Goucke R, Nagree Y, Gibberd M, Straker L, Maher CG, O’Sullivan

- PPB.** What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *Br J Sports Med* 54: 79–86, 2020.
- Linde LD, Srbely JZ.** The Acute Effect of Skin Preheating on Capsaicin-Induced Central Sensitization in Humans. *Pain Pract* 19: 12811, 2019.
- Linton SJ, Boersma K.** Early Identification of Patients at Risk of Developing a Persistent Back Problem: The Predictive Validity of The Örebro Musculoskeletal Pain Questionnaire. *Clin J Pain* 19: 80–86, 2003.
- Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ.** Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 9: 373–380, 2010.
- Lopez C, Blanke O.** Nobel Prize centenary: Robert Bárány and the vestibular system. *Curr Biol CB* 24: R1026-1028, 2014.
- Lopez C, Blanke O, Mast FW.** The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience* 212: 159–179, 2012.
- Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS.** The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 69: 683–694, 1991.
- Lund S, Broberg C.** Effects of different head positions on postural sway in man induced by a reproducible vestibular error signal. *Acta Physiol Scand* 117: 307–309, 1983.
- MacDonald D, Moseley LG, Hodges PW.** Why do some patients keep hurting their back? Evidence of ongoing back muscle dysfunction during remission from recurrent back pain. *Pain* 142: 183–188, 2009.
- Macefield G, Hagbarth KE, Gorman R, Gandevia SC, Burke D.** Decline in spindle support to alpha-motoneurons during sustained voluntary contractions. *J Physiol* 440: 497–512, 1991.
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R.** Non-specific low back pain. *The Lancet* 389: 736–747, 2017.
- Maniadakis N, Gray A.** The economic burden of back pain in the UK. *Pain* 84: 95–103, 2000.
- Markham CH.** Vestibular control of muscular tone and posture. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 14: 493–496, 1987.
- Martin PG, Weerakkody N, Gandevia SC, Taylor JL.** Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans: Changes in the motor pathways with intramuscular hypertonic saline. *J Physiol* 586: 1277–1289, 2008.
- Martinez-Valdes E, Negro F, Farina D, Falla D.** Divergent response of low- versus high-threshold motor units to experimental muscle pain. *J Physiol* 598: 2093–2108, 2020.
- Massé-Alarie H, Beaulieu L-D, Preuss R, Schneider C.** Corticomotor control of lumbar multifidus muscles is impaired in chronic low back pain: concurrent evidence from ultrasound imaging and double-pulse transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 234: 1033–1045, 2016a.
- Massé-Alarie H, Beaulieu L-D, Preuss R, Schneider C.** Influence of paravertebral muscles training on brain plasticity and postural control in chronic low back pain. *Scand J Pain* 12: 74–83, 2016b.
- Massé-Alarie H, Beaulieu L-D, Preuss R, Schneider C.** Repetitive peripheral magnetic

neurostimulation of multifidus muscles combined with motor training influences spine motor control and chronic low back pain. *Clin Neurophysiol* 128: 442–453, 2017a.

Massé-Alarie H, Beaulieu L-D, Preuss R, Schneider C. The side of chronic low back pain matters: evidence from the primary motor cortex excitability and the postural adjustments of multifidi muscles. *Exp Brain Res* 235: 647–659, 2017b.

Massé-Alarie H, Elgueta Cancino E, Schneider C, Hodges P. Paired-Pulse TMS and Fine-Wire Recordings Reveal Short-Interval Intracortical Inhibition and Facilitation of Deep Multifidus Muscle Fascicles. *PLOS ONE* 11: e0159391, 2016c.

Massé-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C. Corticomotor control of deep abdominal muscles in chronic low back pain and anticipatory postural adjustments. *Exp Brain Res* 218: 99–109, 2012.

Massé-Alarie H, Neige C, Bouyer LJ, Mercier C. Modulation of Corticospinal Excitability of Trunk Muscles in Preparation of Rapid Arm Movement. *Neuroscience* 369: 231–241, 2018.

Massé-Alarie H, Salomoni SE, Hodges PW. The nociceptive withdrawal reflex of the trunk is organized with unique muscle receptive fields and motor strategies. *Eur J Neurosci* 50: 1932–1947, 2019.

Matre DA, Sinkjær T, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Experimental muscle pain increases the human stretch reflex: *Pain* 75: 331–339, 1998.

McGibbon CA, Sexton A, Jones M, O’Connell C. Elbow spasticity during passive stretch-reflex: clinical evaluation using a wearable sensor system. *J Neuroengineering Rehabil* 10: 61, 2013.

McNeil CJ, Butler JE, Taylor JL, Gandevia SC. Testing the excitability of human motoneurons. *Front Hum Neurosci* 7: 152, 2013.

Meier ML, Vrana A, Schweinhardt P. Low Back Pain: The Potential Contribution of Supraspinal Motor Control and Proprioception. *The Neuroscientist* 25: 583–596, 2019.

Melchior M, Poisbeau P, Gaumond I, Marchand S. Insights into the mechanisms and the emergence of sex-differences in pain. *Neuroscience* 338: 63–80, 2016.

Mertens P, Blond S, David R, Rigoard P. Anatomy, physiology and neurobiology of the nociception: A focus on low back pain (part A). *Neurochirurgie* 61: S22–S34, 2015.

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227–227, 1980.

Miller C, Newton SE. Pain perception and expression: the influence of gender, personal self-efficacy, and lifespan socialization. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses* 7: 148–152, 2006.

Miller EM, Bazrgari B, Nussbaum MA, Madigan ML. Effects of exercise-induced low back pain on intrinsic trunk stiffness and paraspinal muscle reflexes. *J Biomech* 46: 801–805, 2013.

Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. *Pain* 159: 699–711, 2018.

Myers CD, Riley JL, Robinson ME. Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *Clin J Pain* 19: 225–232, 2003.

Neblett R, Mayer TG, Gatchel RJ, Keeley J, Proctor T, Anagnostis C. Quantifying the Lumbar Flexion–Relaxation Phenomenon: Theory, Normative Data, and Clinical Applications. *Spine* 28: 1435–1446, 2003.

Niederer D, Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and

function in chronic nonspecific low back pain patients: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PloS One* 15: e0227423, 2020.

Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *J Stat Softw* 50: 1–23, 2012.

Nowicky AV, McGregor AH, Davey NJ. Corticospinal control of human erector spinae muscles. *Motor Control* 5: 270–280, 2001.

O’Connell NE, Maskill DW, Cossar J, Nowicky AV. Mapping the cortical representation of the lumbar paravertebral muscles. *Clin Neurophysiol* 118: 2451–2455, 2007.

O’Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. *Pharmacol Rev* 64: 939–971, 2012.

Ortu E, Deriu F, Suppa A, Tolu E, Rothwell JC. Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol* 586: 5147–5159, 2008.

O’Sullivan P. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Man Ther* 10: 242–255, 2005.

Overstreet DS, Penn TM, Cable ST, Aroke EN, Goodin BR. Higher habitual dietary caffeine consumption is related to lower experimental pain sensitivity in a community-based sample. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 3167–3176, 2018.

Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA. The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train* 39: 268–277, 2004.

Patricio P, Roy J-S, Rohel A, Gariépy C, Émond C, Hamel É, Massé-Alarie H. The Effect of Non-invasive Brain Stimulation to Reduce Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* , 2021.

Pedersen J, Sjölander P, Wenngren BI, Johansson H. Increased intramuscular concentration of bradykinin increases the static fusimotor drive to muscle spindles in neck muscles of the cat. *Pain* 70: 83–91, 1997.

Perreault K, Dionne CE, Rossignol M, Poitras S, Morin D. Inter-Professional Practices of Private-Sector Physiotherapists for Low Back Pain Management: Who, How, and When? *Physiother Can Physiother Can* 68: 323–334, 2016.

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. From pain research to pain treatment: the role of human experimental pain models. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 16: 667–680, 2002.

Peterson CL, Riley ZA, Krepkovich ET, Murray WM, Perreault EJ. Withdrawal reflexes in the upper limb adapt to arm posture and stimulus location. *Muscle Nerve* 49: 716–723, 2014.

Pierrot-Deseilligny E, Burke D. The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders. 1st ed. Cambridge University Press.

Price RC, Gandhi W, Nadeau C, Tarnavskiy R, Qu A, Fahey E, Stone L, Schweinhardt P. Characterization of a novel capsaicin/heat ongoing pain model. *Eur J Pain* 22: 370–384, 2018.

Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92: 1651–1697, 2012.

Purkyne J. Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei. *Opera Sel Joannis Evang Purkyne Ed Laufberger V Studnicka F Pragae Spolek Ceskych Karu* , 1819.

Purves D. *Neuroscience*, 3rd ed. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates, 2004.

Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, for the Clinical Guidelines Committee of the

American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166: 514, 2017.

R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Online]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.

Racinais S. Hot ambient conditions shift the Force / EMG relationship. *SpringerPlus* 2: 317, 2013.

Racinais S, Wilson MG, Gaoua N, Périard JD. Heat acclimation has a protective effect on the central but not peripheral nervous system. *J Appl Physiol* 123: 816–824, 2017.

Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 153: 602–618, 2012.

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song X-J, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161: 1976–1982, 2020.

Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control: TMS and motor control. *J Physiol* 586: 325–351, 2008.

Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 487 (Pt 2): 541–548, 1995.

Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Price D. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 81: 225–235, 1999.

Rittig-Rasmussen B, Kasch H, Fuglsang-Frederiksen A, Svensson P, Jensen TS. The role of neuroplasticity in experimental neck pain: A study of potential mechanisms impeding clinical outcomes of training. *Man Ther* 19: 288–293, 2014.

Rohel A, Bouffard J, Patricio P, Mavromatis N, Billot M, Roy J, Bouyer L, Mercier C, Masse-Alarie H. The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 1746, 2021.

Roland MO. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech Bristol Avon* 1: 102–109, 1986.

Romaniello A, Cruccu G, McMillan AS, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Effect of experimental pain from trigeminal muscle and skin on motor cortex excitability in humans. *Brain Res* 882: 120–127, 2000.

Ross EZ, Cotter JD, Wilson L, Fan J-L, Lucas SJE, Ainslie PN. Cerebrovascular and corticomotor function during progressive passive hyperthermia in humans. *J Appl Physiol* 112: 748–758, 2012.

Ross GB, Mavor M, Brown SHM, Graham RB. The Effects of Experimentally Induced Low Back Pain on Spine Rotational Stiffness and Local Dynamic Stability. *Ann Biomed Eng* 43: 2120–2130, 2015.

Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, Carpenter LL, Cincotta M, Chen R, Daskalakis JD, Di Lazzaro V, Fox MD, George MS, Gilbert D, Kimiskidis VK, Koch G, Ilmoniemi RJ, Pascal Lefaucheur J, Leocani L, Lisanby SH, Miniussi C, Padberg F, Pascual-Leone A, Paulus W, Peterchev AV, Quartarone A, Rotenberg A, Rothwell J, Rossini

PM, Santarnecchi E, Shafi MM, Siebner HR, Ugawa Y, Wassermann EM, Zangen A, Ziemann U, Hallett M. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 132: 269–306, 2021.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120: 2008–2039, 2009.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Screening questionnaire before TMS: An update. *Clin Neurophysiol* 122: 1686, 2011.

Russo A, Marcelli V, Esposito F, Corvino V, Marcuccio L, Giannone A, Conforti R, Marciano E, Tedeschi G, Tessitore A. Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine. *Neurology* 82: 2120–2126, 2014.

Salo KS-T, Vaalto SMI, Koponen LM, Nieminen JO, Ilmoniemi RJ. The effect of experimental pain on short-interval intracortical inhibition with multi-locus transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 237: 1503–1510, 2019.

Salomons TV, Johnstone T, Backonja M-M, Davidson RJ. Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 24: 7199–7203, 2004.

Sanderson A, Wang S, Elgueta Cancino E, Martinez Valdes E, Sanchis-Sanchez E, Liew B, Falla D. The effect of experimental and clinical musculoskeletal pain on spinal and supraspinal projections to motoneurons and motor unit properties in humans: a systematic review. *Eur J Pain* 1789, 2021.

Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP, Costa LOP, Menezes Costa LC, Ostelo RWJG, Macedo LG. Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* CD012004, 2016.

Sato H. Effects of skin cooling and warming on stretch responses of the muscle spindle primary and secondary afferent fibers from the cat's tibialis anterior. *Exp Neurol* 81: 446–458, 1983.

Schabrun SM, Christensen SW, Mrachacz-Kersting N, Graven-Nielsen T. Motor Cortex Reorganization and Impaired Function in the Transition to Sustained Muscle Pain. *Cereb Cortex* 26: 1878–1890, 2016.

Schabrun SM, Elgueta-Cancino EL, Hodges PW. Smudging of the Motor Cortex Is Related to the Severity of Low Back Pain. *Spine* 42: 1172–1178, 2017.

Schabrun SM, Hodges PW. Muscle Pain Differentially Modulates Short Interval Intracortical Inhibition and Intracortical Facilitation in Primary Motor Cortex. *J Pain* 13: 187–194, 2012.

Schabrun SM, Jones E, Elgueta Cancino EL, Hodges PW. Targeting Chronic Recurrent Low Back Pain From the Top-down and the Bottom-up: A Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Peripheral Electrical Stimulation Intervention. *Brain Stimulat* 7: 451–459, 2014.

Seo JP, Jang SH. Different Characteristics of the Corticospinal Tract According to the Cerebral Origin: DTI Study. *Am J Neuroradiol* 34: 1359–1363, 2013.

Serrao M, Cortese F, Andersen OK, Conte C, Spaich EG, Fragiotta G, Ranavolo A, Coppola G, Perrotta A, Pierelli F. Modular organization of the head retraction responses elicited by electrical painful stimulation of the facial skin in humans. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 126: 2306–2313, 2015.

Shacham S. A shortened version of the Profile of Mood States. *J Pers Assess* 47: 305–306, 1983.

Shepard NT, Jacobson GP. The caloric irrigation test. *Handb Clin Neurol* 137: 119–131, 2016.

- Shirado O, Ito T, Kaneda K, Strax TE.** Flexion-relaxation phenomenon in the back muscles. A comparative study between healthy subjects and patients with chronic low back pain. *Am J Phys Med Rehabil* 74: 139–144, 1995.
- Siebner HR, Rothwell J.** Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148: 1–16, 2003.
- Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, Steingrimsdóttir ÓA, Stubhaug A, Nielsen CS.** Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain* 156: 1433–1439, 2015.
- Skotte J, Hjortskov N, Essendrop M, Schibye B, Fallentin N.** Short latency stretch reflex in human lumbar paraspinal muscles. *J Neurosci Methods* 145: 145–150, 2005.
- Sluydts M, Curthoys I, Vanspauwen R, Papsin BC, Cushing SL, Ramos A, Ramos de Miguel A, Borkoski Barreiro S, Barbara M, Manrique M, Zarowski A.** Electrical Vestibular Stimulation in Humans: A Narrative Review. *Audiol Neurotol* 25: 6–24, 2020.
- Smith BE, Littlewood C, May S.** An update of stabilisation exercises for low back pain: a systematic review with meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 15: 416, 2014.
- Smith LJ, Macefield VG, Birznieks I, Burton AR.** Effects of tonic muscle pain on fusimotor control of human muscle spindles during isometric ankle dorsiflexion. *J Neurophysiol* 121: 1143–1149, 2019.
- Solomonow M, Zhou BH, Harris M, Lu Y, Baratta RV.** The ligamento-muscular stabilizing system of the spine. *Spine* 23: 2552–2562, 1998.
- Stahl C, Drewes AM.** Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95: 97–111, 2004.
- Stephan T, Deutschländer A, Nolte A, Schneider E, Wiesmann M, Brandt T, Dieterich M.** Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *NeuroImage* 26: 721–732, 2005.
- Strutton PH, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ.** Corticospinal Excitability in Patients With Chronic Low Back Pain: *J Spinal Disord Tech* 18: 420–424, 2005.
- Suppa A, Biasiotto A, Belvisi D, Marsili L, La Cesa S, Truini A, Cruccu G, Bernardelli A.** Heat-Evoked Experimental Pain Induces Long-Term Potentiation-Like Plasticity in Human Primary Motor Cortex. *Cereb Cortex* 23: 1942–1951, 2013.
- Süüden E, Ereline J, Gapeyeva H, Pääsuke M.** Low back muscle fatigue during Sørensen endurance test in patients with chronic low back pain: relationship between electromyographic spectral compression and anthropometric characteristics. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 48: 185–192, 2008.
- Suzuki N, Endo S.** A Quantitative Study of Trunk Muscle Strength and Fatigability in the Low-Back-Pain Syndrome: *Spine* 8: 69–74, 1983.
- Tani T, Yamamoto H, Ichimiya M, Kimura J.** Reflexes evoked in human erector spinae muscles by tapping during voluntary activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105: 194–200, 1997.
- Taniguchi S, Tani T.** Motor-evoked potentials elicited from human erector spinae muscles by transcranial magnetic stimulation. *Spine* 24: 154–156; discussion 157, 1999.
- Tassorelli C.** Changes in Nociceptive Flexion Reflex Threshold Across the Menstrual Cycle in Healthy Women. *Psychosom Med* 64: 621–626, 2002.
- Tax AAM, Denier van der Gon JJ.** A model for neural control of gradation of muscle force. *Biol Cybern* 65: 227–234, 1991.
- Tesh KM, Dunn JS, Evans JH.** The Abdominal Muscles and Vertebral Stability: *Spine* 12: 501–

508, 1987.

Thiese MS, Hegmann KT, Wood EM, Garg A, Moore JS, Kapellusch J, Foster J, Ott U. Prevalence of low back pain by anatomic location and intensity in an occupational population. *BMC Musculoskelet Disord* 15: 283, 2014.

Thomas C, Truong D, Clark TK, Datta A. Understanding current flow in Galvanic Vestibular Stimulation: A Computational Study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf* 2020: 2442–2446, 2020.

Thorstensson A, Arvidson A. Trunk muscle strength and low back pain. *Scand J Rehabil Med* 14: 69–75, 1982.

Thunberg J, Ljubisavljevic M, Djupsjöbacka M, Johansson H. Effects on the fusimotor-muscle spindle system induced by intramuscular injections of hypertonic saline. *Exp Brain Res* 142: 319–326, 2002.

Tong MH, Mousavi SJ, Kiers H, Ferreira P, Refshauge K, van Dieën J. Is There a Relationship Between Lumbar Proprioception and Low Back Pain? A Systematic Review With Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 98: 120–136, 2017.

Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain* 146: 47–55, 2009.

Tousignant-Laflamme Y, Martel MO, Joshi AB, Cook CE. Rehabilitation management of low back pain - it's time to pull it all together! *J Pain Res* 10: 2373–2385, 2017.

Traverse E, Brun C, Harnois É, Mercier C. Impact of Experimental Tonic Pain on Corrective Motor Responses to Mechanical Perturbations. *Neural Plast* 2020: 8864407, 2020.

Truchon M, Côté D, Schmouth M-E, Leblond J, Fillion L, Dionne C. Validation of an adaptation of the stress process model for predicting low back pain related long-term disability outcomes: a cohort study. *Spine* 35: 1307–1315, 2010.

Tsao H, Danneels L, Hodges PW. Individual fascicles of the paraspinal muscles are activated by discrete cortical networks in humans. *Clin Neurophysiol* 122: 1580–1587, 2011a.

Tsao H, Danneels LA, Hodges PW. ISSLS prize winner: Smudging the motor brain in young adults with recurrent low back pain. *Spine* 36: 1721–1727, 2011b.

Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* 131: 2161–2171, 2008.

Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Driving plasticity in the motor cortex in recurrent low back pain. *Eur J Pain* 14: 832–839, 2010a.

Tsao H, Tucker KJ, Coppiters MW, Hodges PW. Experimentally induced low back pain from hypertonic saline injections into lumbar interspinous ligament and erector spinae muscle. *Pain* 150: 167–172, 2010b.

Tsao H, Tucker KJ, Hodges PW. Changes in excitability of corticomotor inputs to the trunk muscles during experimentally-induced acute low back pain. *Neuroscience* 181: 127–133, 2011c.

Tucker K, Butler J, Graven-Nielsen T, Riek S, Hodges P. Motor unit recruitment strategies are altered during deep-tissue pain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29: 10820–10826, 2009.

Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, Viswanath O, Jones MR, Sidransky MA, Spektor B, Kaye AD. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep* 23: 23, 2019a.

Urits I, Seifert D, Seats A, Giacomazzi S, Kipp M, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Treatment Strategies and Effective Management of Phantom Limb-Associated Pain. *Curr Pain*

Headache Rep 23: 64, 2019b.

Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Le Pera D, Profice P, Saturno E, Tonali P. Inhibition of biceps brachii muscle motor area by painful heat stimulation of the skin. *Exp Brain Res* 139: 168–172, 2001.

Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D, Saturno E, Tonali P. Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clin Neurophysiol* 110: 1475–1480, 1999.

Van Dieën JH, Selen LPJ, Cholewicki J. Trunk muscle activation in low-back pain patients, an analysis of the literature. *J Electromyogr Kinesiol* 13: 333–351, 2003.

Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, Van Zundert J, Meloto CB, Diatchenko L, Battié MC, Goossens M, Koes B, Linton SJ. Low back pain. *Nat Rev Dis Primer* 4: 52, 2018.

Volinn E. The Epidemiology of Low Back Pain in the Rest of the World: A Review of Surveys in Low- and Middle-Income Countries. *Spine* 22: 1747–1754, 1997.

Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain* 52: 157–168, 1993.

Wagle Shukla A, Shuster JJ, Chung JW, Vaillancourt DE, Patten C, Ostrem J, Okun MS. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PM R* 8: 356–366, 2016.

Walker BF, Muller R, Grant WD. Low Back Pain in Australian Adults: The Economic Burden. *Asia Pac J Public Health* 15: 79–87, 2003.

Wang K, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Capsaicin-induced muscle pain alters the excitability of the human jaw-stretch reflex. *J Dent Res* 81: 650–654, 2002.

Wang X-Q, Zheng J-J, Yu Z-W, Bi X, Lou S-J, Liu J, Cai B, Hua Y-H, Wu M, Wei M-L, Shen H-M, Chen Y, Pan Y-J, Xu G-H, Chen P-J. A meta-analysis of core stability exercise versus general exercise for chronic low back pain. *PloS One* 7: e52082, 2012.

Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112: 1367–1377, 2001.

Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 12: 306–313, 2008.

Wilkinson D, Ade KK, Rogers LL, Attix DK, Kuchibhatla M, Slade MD, Smith LL, Poynter KP, Laskowitz DT, Freeman MC, Hoffer ME, Saper JR, Scott DL, Sakel M, Calhoun AH, Black RD. Preventing Episodic Migraine With Caloric Vestibular Stimulation: A Randomized Controlled Trial: Headache. *Headache J Head Face Pain* 57: 1065–1087, 2017.

Zedka M, Prochazka A, Knight B, Gillard D, Gauthier M. Voluntary and reflex control of human back muscles during induced pain. *J Physiol* 520: 591–604, 1999.

Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, Müller-Dahlhaus F. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 126: 1847–1868, 2015.

Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 511 (Pt 1): 181–190, 1998.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361–370, 1983.

Annexe A : The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans: a systematic review and meta-analysis.

The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans: A systematic review and meta-analysis

Antoine Rohel¹ | Jason Bouffard¹ | Philippe Patricio¹ | Nicolas Mavromatis¹ |
Maxime Billot¹ | Jean-Sébastien Roy^{1,2} | Laurent Bouyer^{1,2} | Catherine Mercier^{1,2} |
Hugo Masse-Alarie^{1,2}

¹Center for Interdisciplinary Research in Rehabilitation and Social Integration, Quebec City, Quebec, Canada

²Department of Rehabilitation, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada

Correspondence

Hugo Massé-Alarie, Assistant Professor, Department of Rehabilitation, Université Laval, Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRIS), Quebec City, Qc, Canada.
Email: hugo.masse-alarie@fmed.ulaval.ca

Funding information

HMA is supported by a research scholar from Fonds de recherche du Québec – Santé (281961). AR is supported by a scholarship from Fonds de recherche du Québec – Santé (289953). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Abstract

Background and objective: Pain influences motor control. Previous reviews observed that pain reduces the excitability of corticospinal projections to muscles tested with transcranial magnetic stimulation. However, the independent effect of the type of pain models (tonic, phasic), pain location and tissues targeted (e.g. muscle, skin) remains unexplored. The objective of this review was to determine the influence of experimental pain and of different methodological factors on the corticospinal excitability.

Databases and data treatment: Three electronic databases were searched: Embase, Pubmed and Web of Science. Meta-analyses were conducted in three consecutive steps to reduce methodological variability: (a) all studies; (b) same pain location; (c) same tissues, pain location and muscle state. Strength of evidence was assessed for each analysis performed.

Results: Forty studies were included in the review and 26 in the meta-analysis as it focused only on studies using tonic pain. Overall, there was conflicting/moderate evidence of a diminution of corticospinal excitability during and after tonic pain. When considering only pain location, tonic hand and face pain induced a reduction in corticospinal excitability (limited evidence). Both muscle and cutaneous hand pain reduced corticospinal excitability (limited/conflicting evidence). Similar results were observed for phasic pain (limited evidence).

Conclusions: Our results confirm the inhibitory effect of pain on corticospinal excitability for both tonic and phasic pain. This reduction was specific to hand and face pain. Also, both cutaneous and muscle hand pain reduced excitability. The strength of evidence remains limited/conflicting. More high-quality studies are needed to confirm our conclusions.

Significance: This study adds evidence on the effect of specific factors on the modulation of corticospinal excitability during/after experimental pain. The reduction in corticospinal excitability was driven by hand and face pain. We confirmed previous

results that muscle pain reduces corticospinal excitability and provided evidence of a similar effect for cutaneous pain. Both models may inform on the influence of different types of pain on motor control. Future studies are needed to determine the origin of the effect of pain.

1 | INTRODUCTION

Pain is known to influence motor behaviour in different ways going from the complete avoidance of potentially threatening movements to more subtle changes in movement (Hodges & Smeets, 2015). These changes include decreased maximal muscle contraction, increased movement variability and decreased endurance during submaximal contraction as well as a redistribution of activity within and between muscles (Bank et al., 2013). To evaluate the neural substrate underlying motor changes, corticospinal excitability is often measured using transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex (M1). Narrative (Farina et al., 2003; Mercier & Leonard, 2011; Nijs et al., 2012) and systematic (Bank et al., 2013; Burns et al., 2016a) reviews concluded that experimental pain produces a reduction in the amplitude of motor evoked potentials (MEP) elicited by TMS.

Although these reviews provide important insights on the effect of experimental pain on corticospinal excitability, they did not address potential important factors that may have a different influence on MEP amplitude. Bank et al. (2013) reviewed together different types of pain categories (brief noxious stimuli [e.g. laser – called “phasic”] and longer lasting pain [e.g. capsaicin – called “tonic”]). In phasic pain, TMS is triggered at different intervals after the noxious stimulus that may produce nociceptive withdrawal reflex (Andersen et al., 2001; Mørch et al., 2007) i.e. a complex modulation of electromyographic (EMG) activity that may itself influence the MEP amplitude. Conversely, tonic models induce experimental pain for minutes to hours, and TMS is triggered during pain while EMG usually remains constant. Since these models likely address different mechanisms of pain processing, it appears important to study their influence independently. Also, different locations of experimental pain were analysed together in previous reviews. Some studies suggest that the location of pain (distal, proximal or axial body areas) can influence differentially the corticospinal excitability of muscles located near experimental pain. For example, hypertonic saline injected into a lumbar interspinous ligament increases the excitability of the corticospinal projection to erector spinae muscles (Tsao et al., 2011), whereas hypertonic saline injected into the biceps brachii does not modulate excitability (Martin et al., 2008). In their meta-analysis,

Burns et al. (2016a) only included tonic muscle pain models, thereby limiting the generalizability of their findings with regards to other pain models, and the multiple ways the nervous system produce pain (e.g. different sensory receptors/afferents, structures and/or afferent fibres types). An imaging study has shown large regional differences in brain activation patterns induced by subcutaneous versus muscle pain: in M1, muscle pain, but not subcutaneous, increased cortical activation (Henderson et al., 2006). Other factors such as the state of the tested muscle (rest vs. active) (Darling & Butler, 2006; DiLazzaro et al., 1998) and the timing of TMS application in tonic pain (i.e. during pain or after pain extinction) may influence corticospinal excitability (Larsen et al., 2019).

The objective of the present study was to systematically review and analyze separately the impact of experimental tonic and phasic pain on corticospinal projection to muscles at the vicinity of an experimental noxious stimulus. A secondary objective was to determine the impact of different experimental factors on corticospinal excitability during experimental pain.

2 | METHODS

2.1 | Study search and selection

The study was conducted according to the PRISMA statement (Moher et al., 2009). An electronic bibliographical search was conducted in Embase, Pubmed and Web of Science databases, from the date of inception to October 15th, 2019. A combination of Medical Subject Headings terms and text words relating to different experimental pain modalities, TMS and motor system were used to identify relevant articles (available in Appendix S1). After removal of duplicates, studies were screened by title and abstract by one evaluator. Then, two evaluators independently reviewed the full text of potentially relevant papers to determine their eligibility. A third person was consulted in case of disagreement.

Studies were included only if they evaluated the effect of experimental pain on corticospinal excitability (MEP amplitude) using TMS in healthy humans and were written in French or English. Articles were excluded if: (a) pain was induced by ischemia or delayed onset muscle soreness

(DOMS); (b) visceral pain; (c) experimental pain lasting more than 1 day (e.g. nerve growth factor); (d) MEP recorded in muscles outside the painful segment (e.g. MEP recorded in the first dorsal interosseous and pain induced at the forearm); (e) data using the twitch torque caused by TMS; (f) modulation of MEP following a neuromodulation paradigm (e.g. repetitive TMS); and (g) review papers or conference abstracts.

2.2 | Critical appraisal

A critical appraisal tool was developed for this systematic review (detailed in Appendix S2). It includes items related to the reporting of TMS quality (21 items – max score: 38, pain model (2 items – max score: 4), and to the methodological quality and risk of bias of included studies (9 items from the Quality assessment for evaluating primary research studies [QualSyst] – max score: 18; Kmet et al., 2004). The items to assess TMS methodology were selected from a grid developed by Chipchase et al. (2012) based on the design of the included studies (i.e. studies using single pulse TMS on healthy participants), and operational definitions were developed for each selected criterion. We developed two items to evaluate pain models used because it was an essential aspect of the systematic review that was not possible to assess with appraisal tools available in the literature. The first item assessed if the pain intensity was reported and controlled (i.e. if each participant reported a sufficient and consistent amount of pain during the experiment) and the second item assessed if the pain models was sufficiently described. For questions concerning TMS methodology and experimental pain intensity, one point was given when the criterion was reported and a second one when it was properly controlled. For questions regarding the description of the experimental pain model and those from QualSyst, two points were given if the criterion was fully met and one when it was partially met. When a criterion was not applicable, the related points were subtracted from the maximal score. The percentage of the maximum score was calculated for each domain (TMS, pain, QualSyst). A total score was calculated by weighting the score of the different domains (25% for TMS, 25% for pain, 50% for QualSyst). Two authors independently rated each included study and met to compare ratings and to obtain a consensus when divergence of opinion was present. If consensus could not be reached, a third author was consulted. An intraclass correlation coefficient was calculated on the total score (two-way mixed, consistency, single rater) to evaluate the inter-rater reliability (Koo & Li, 2016) before consensus. AC1 of Gwet coefficients were also calculated to determine the inter-rater agreement for each criteria of each quality assessment scale (Wongpakaran et al., 2013). The Landis Koch benchmark

was used for interpretation of the inter-rater agreement (Landis & Koch, 1977) - Table S2b).

2.3 | Data extraction

The characteristics of participants (sample size, age, gender), pain procedure (stimulus modality, location, tissue targeted, intensity), TMS method (TMS stimulation site, TMS stimulation intensity, EMG recording site, level of muscle activity and MEP amplitude) were extracted independently by two authors using a piloted computer form. MEP amplitude were extracted for the muscle closest to the noxious stimulus, for all time points (e.g. during pain and after pain extinction), stimulation intensity and level of muscle activity. Graphical data were extracted from figures using the PlotDigitizer software (version 4.2, Pacifica, California, USA) when necessary.

2.4 | Pain categories

Experimental pain models were divided in two broad categories that we called tonic and phasic. Phasic pain category included studies using a very short-duration stimulus (usually in milliseconds) and TMS was triggered at multiple time intervals after the noxious stimulus. The most common types of phasic pain models are electrical stimulation and laser. Tonic pain models used a longer duration stimulus and TMS is triggered during pain or after pain extinction. Common types of tonic pain models are hypertonic saline (HS), and capsaicin. Pain induced by a thermode could have been used as phasic or tonic model depending of the study design (short-duration stimulus versus maintenance of the thermal pain during TMS). Considering that phasic pain may produce a series of time-dependent decrease and increase of the MEP amplitude (and EMG) for a same muscle (Algoet et al., 2018; Kofler et al., 2001), it was difficult to perform a meta-analysis. Thus, data were presented separately (a) for each interstimulus interval (ISI, i.e. interval between the noxious stimulus and TMS pulse) tested of (b) a same segment (e.g. hand muscles) and (iii) with the same pain model (laser vs. electrical stimulation). This was done because different modalities activate different afferents projecting to the central nervous system at different conduction velocity (Baumgärtner et al., 2012; Mouraux et al., 2010). The percentage of studies presenting a significant modulation ($p < .05$) of corticospinal excitability for a given ISI was calculated for each pain model.

2.5 | Meta-analysis for tonic pain

For tonic pain models, the mean and the standard deviation were extracted for measurements at “baseline” (MEP_{ctrl}),

“during pain” and “after pain” (MEP_{cond}). When multiple measures were realized at different time points, TMS intensities or levels of muscle activity, the largest effect size was selected. If multiple conditions (e.g. pain locations, tissues or muscle states [muscle at rest versus. active during TMS]) were tested in a same study, the largest effect size of each condition was extracted (see below for more details on secondary analysis). Standardized mean difference (SMD) was used to evaluate the effect size of pain on MEP amplitude.

Gibbons’ equations were used for SMD calculation (d) and variance ($v(d)$) (Gibbons et al., 1993):

$$d = \left(1 - \frac{3}{4(n-1) - 1}\right) \frac{MEP_{cond} - MEP_{ctrl}}{Sd_{diff}} \quad (1)$$

$$v(d) = \left(\frac{1}{n}\right) \left(\frac{n-1}{n-3}\right) (1 + nd^2) - \frac{d^2}{\left[1 - \frac{3}{4(n-1) - 1}\right]^2} \quad (2)$$

Where n is the sample size, MEP_{cond} is the conditioned MEP amplitude (“during pain” or “after pain”), MEP_{ctrl} is the MEP amplitude “before pain”. For studies that expressed MEP_{cond} as a ratio of MEP_{ctrl} , Sd_{cond} was considered as Sd_{diff} for SMD calculation. For studies where only Sd_{ctrl} and Sd_{cond} were available, Sd_{diff} was calculated according to the formula:

$$Sd_{diff} = \sqrt{Sd_{ctrl}^2 + Sd_{cond}^2 - 2r_{ctrl,cond}Sd_{ctrl}Sd_{cond}}$$

r is the coefficient of correlation between the MEP_{ctrl} and MEP_{cond} which is essential for the calculation of Sd_{diff} considering the within-subject nature (dependent measures) of the included studies (Gibbons et al., 1993). Considering that no study provided r value, 0.70 was chosen to calculate the Sd_{diff} . This value was selected because it represents “high” correlation as expected for a within-session test–retest measurement (Plichta & Kelvin, 2011). To confirm the validity of our assumption, d and $v(d)$ were calculated using available dataset coming from within-subject studies of the research team. Real and assumed (using $r = 0.7$) d and $v(d)$ were calculated and linear regression analyses were performed. The variances explained between the variables were substantial ($d: R^2 = 0.90$ | $v: R^2 = 0.98$) suggesting that the use of $r = 0.70$ provided an accurate estimate of d and $v(d)$. In addition, linear regression analyses performed with our above-mentioned dataset confirmed that d and $v(d)$ calculated from a ratio or from raw data provided similar results ($d: R^2 = 0.82$ | $v: R^2 = 0.96$). The d and $v(d)$ values for each study was calculated in Excel (version 16.27, Microsoft Corporation, 2019) and entered in the meta-analysis conducted in R software (R Development Core Team 3.6.2., 2019) with the package “metafor” (Viechtbauer, 2010). Gibbons’ formula was used

because it was possible to estimate SMD on a much larger sample of datasets compared to Becker’s formula (impossible to estimate for 18 datasets) (Johnson & Huedo-Medina, 2013).

Meta-analyses were performed in three consecutive steps to progressively reduce the variability introduced by potential factors that may impact on corticospinal excitability. At each step, measurement periods (“during pain” vs. “after pain”) were analysed independently. First, all studies were included in a meta-analysis (overarching analysis). Second, studies testing the same ‘pain location’ were analysed together. Third, studies were analysed only if they tested altogether the same (a) pain location, (b) tissue targeted by the pain model, and (c) muscle state (rest versus. muscle activity during TMS). A meta-analysis was performed only if at least two studies were available (e.g. muscle pain at the hand with muscles at rest). When only one study was available, results were reported qualitatively. The global effect size (SMD), 95% confidence interval (CI) and heterogeneity (I^2) were calculated. The α threshold was set at 0.05. Heterogeneity was interpreted as not important ($I^2 < 40\%$), moderate ($30\% < I^2 < 60\%$), substantial ($50\% < I^2 < 90\%$) and considerable ($I^2 > 75\%$) (Higgins et al., 2019).

2.6 | Strength of evidence

The strength of evidence was established after considering four domains (number of studies/participants [imprecision], methodological quality [risk of bias], methodological and outcomes similarities [indirectness], and direction of results [inconsistency]). The risk of bias was measured using the total score: “high quality” (HQ) representing scores greater than 80%, “good quality” (GQ) for scores between 70% and 80%, “moderate quality” (MQ) for scores between 50% and 70% and “low quality” (LQ) for scores less than 50% (de Oliveira et al., 2017). For indirectness, the use of similar methodologies was considered only for the meta-analyses of the third step (same pain location, tissue and muscle state), whereas meta-analyses of the first and second steps were considered as using different methodologies. For inconsistency, the heterogeneity (I^2) of the meta-analysis was used; substantial or considerable heterogeneity was considered as inconsistent results, whereas not important or moderate heterogeneity was considered as consistent results. For imprecision, if less than 100 participants were included in an analysis (cumulated sample size), the level of evidence was downgraded to limited evidence. For phasic pain, inconsistent results were considered if a modulation of corticospinal excitability was significant in both directions (inhibition and facilitation) for a same inter-stimulus interval. We considered that similar methodologies (indirectness) were used for phasic pain model since analyses were performed on the same type of stimulation, pain location, interstimulus interval and muscle state. Thereafter, the level of evidence was

classified as strong, moderate, conflicting, limited and very limited (Barton et al., 2013; de Oliveira et al., 2017; van Tulder et al., 2003):

2.6.1 | Strong evidence

Multiple HQ studies with a cumulated sample size of more than 100 participants with consistent results, regardless of methodological similarity.

2.6.2 | Moderate evidence

1. Multiple studies with a cumulated sample size of more than 100 participants, including one HQ study or multiple GQ or MQ studies, with consistent results regardless of methodological similarity;
2. Multiple LQ studies with a cumulated sample size of more than 100 participants, with consistent results and similar methodologies.

2.6.3 | Conflicting evidence

Multiple studies with a cumulated sample size of more than 100 participants with inconsistent results regardless of methodological similarity.

2.6.4 | Limited evidence

Multiple studies with a cumulated sample size of less than 100 participants, with different methodologies or inconsistent results.

2.6.5 | Very limited evidence

Results from a single study.

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of included studies

Over the 1511 articles screened after removing duplicates, 40 were included in this systematic review (Figure 1). Tables 1 and 2 detail the characteristics of the included studies. Eleven articles used phasic pain models (hand: $n = 10$, arm: $n = 1$) and 29 used tonic pain (hand: $n = 18$, arm: $n = 2$, forearm: $n = 6$, trunk: $n = 2$, face: $n = 3$, inferior limb: $n = 2$).

For tonic pain, 13 studies induced experimental pain onto the skin (cutaneous), 15 into muscles, 2 into ligaments, 2 into fat pad and 1 across multiple tissues (see Fadiga – Table 1). For tonic pain, HS ($n = 16$), capsaicin ($n = 7$), thermode ($n = 3$), immersion in cold water ($n = 2$), ascorbic acid ($n = 1$) and pressure stimuli ($n = 1$) were

FIGURE 1 Flow chart of the systematic review and meta-analysis

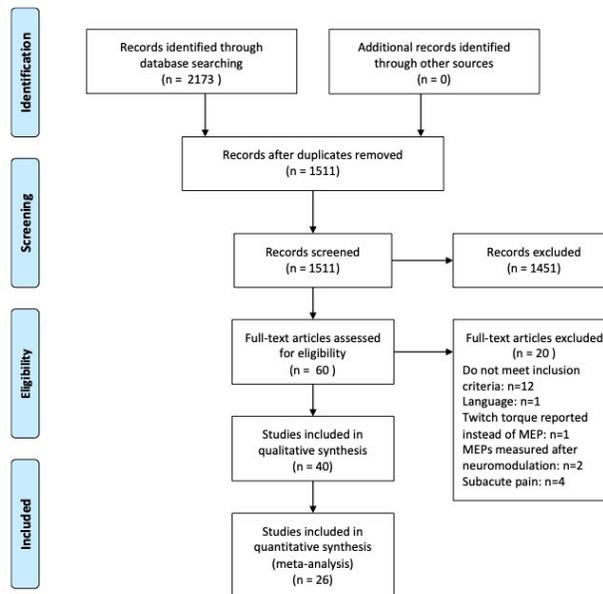


TABLE 1 Characteristics of the studies using tonic pain

First Author	Year	n (%female)	Age (years) ±SD/SEM	Average pain level ±SD/SEM	Painful Segment	Painful tissue and location
Alhassani	2019	20 (60)	26 ± 7	4.8 ± 1.3	Hand	Muscle FDI
Billot	2018	18 (56)	25 ± 5	3.8 ± 1.8	Leg	Skin Over TA
Burns	2016	22 (60)	23 ± 8	5.2 ± 1.7	Hand	Muscle FDI
Cheong	2003	30 (60)	20–33	3.82 ± 1.07 ^a	Forearm	Skin Skin over FCR
Delahunty	2019	8 (13)	22 ± 2	6.2 ± 1.62	Forearm	Skin Forearm, hand
Del Santo	2007	8 (38)	34 ± 12	6.3 ± 0.8 ^b 5.8 ± 0.3 ^b	Hand Arm	Muscle ADM BB
Dubé	2011	15 (47)	27 ± 5	2.8 ± 1.9	Hand	Skin Over ADM
Fadiga	2004	12 (50)	23 ± -	-	Hand	Skin, fatpad bone 1st digit
Farina	2001	11(45) 6 (33)	26–30 28–39	1.4 ± 0.7 ^a	Hand Forearm	Skin Over FDI Over FCR
Fierro	2010	7(43)	32 ± 9	-	Hand	Skin Hand dorsum
Halkjaer	2006	14 (71)	24 ± 3	2.8 ± 0.5	Face	Skin Tongue
Larsen	2018	13 (38)	28 ± 6	4.0 ± 0.4 ^a 5.5 ± 0.3 ^a	Hand Forearm	Muscle FDI ECR
Larsen	Sep 2019	14 (43)	23 ± 1	2.4 ± 1.6	Hand	Muscle FDI
Larsen	Nov 2019	12 (50)	26 ± 4	4.9 ± 0.9 ^a	Hand	Muscle FDI
Le Pera	2001	10 (30) 12 (17) 11 (27)	24 ± 3 23 ± 2 26 ± 5	5.8 ± 1.3 ^b 4.8 ± 1.4 ^b 5.3 ± 2.0 ^b	Hand Forearm	Muscle Skin ADM Over ADM FCR
Martin	2008	7 (-) 6 (-)	37 ± 15 37 ± 15	4 ± 2 4 ± 2	Arm	Muscle BB
Mavromatis	2017	15 (40)	26 ± 6	3.5 ± 0.6 ^a	Hand	Skin Metacarpal 1
Mercier	2016	10 (60)	26 ± 4	3.7 ± 2	Hand	Skin ADM
Rice	2015	18 (61)	29 ± 8	5.0 ± 0	Thigh	Infrapatellar fat pad Infrapatellar fat pad
Rittig-Rasmussen	2014	12 (60)	23 ± 2	4.8 ± 0.5	Trunk	Muscle Trapezius
Romaniello	2000	10 (29) 10 (29)	26 ± 2 26 ± 2	5.4 ± 0.3 (HS) 2.9 ± 0.2 (C)	Face	Muscle Skin Masseter Check
Salo	2019	11 (45)	26–39	6.5 ± 2.5 ^b	Hand	Skin Hand
Schabrun	2012	11(36)	23 ± 7	5.8 ± 1.6	Hand	Muscle FDI
Schabrun	2013	12 (58)	28 ± 9	5.4 ± 0.5	Hand	Muscle FDI
Schabrun	2015	10 (60)	22 ± 2	4.5 ± 0.8 ^a	Hand	Muscle FDI
Schabrun	2017	10 (60)	27 ± 6	3.1 ± 1.8	Forearm	Muscle ECRB
Svensson	2003	10 (20)	34 ± 4	5.4 ± 0.5 ^b	Hand	Muscle FDI

Muscles tested	Muscle activity	Measurement period	TMS score	Pain score	Qual Syst score	Total score	Study quality
FDI	Rest	Post pain	60%	75%	81%	74%	GQ
TA	Rest Active	During pain	77%	50%	75%	69%	MQ
FDI	Rest	During pain Post pain	50%	100%	81%	78%	GQ
FCR	Active	During pain Post pain	30%	75%	44%	48%	LQ
ECRB	Rest	During pain	50%	75%	75%	69%	MQ
ADM BB	Active	During pain	48%	75%	63%	62%	MQ
FDI	Rest	During pain	67%	100%	75%	79%	GQ
OP	Rest Active	During pain	40%	50%	63%	54%	MQ
FDI FCR	Rest	During pain	50%	75%	69%	66%	MQ
APB	Rest	During pain	52%	50%	56%	54%	MQ
Tongue	Rest	During pain Post pain	58%	75%	63%	65%	MQ
FDI ECR	Rest	During pain Post pain	74%	75%	81%	78%	GQ
FDI	Rest	Post pain	71%	75%	78%	73%	GQ
FDI	Rest	During pain Post pain	65%	75%	78%	75%	GQ
ADM ADM FCR	Rest	During pain Post pain	55%	75%	81%	73%	GQ
BB	Rest Active	During pain Post pain	52%	100%	81%	79%	GQ
FDI	Rest	During pain	65%	75%	72%	71%	GQ
FDI	Rest	During pain	67%	75%	63%	67%	MQ
VM	Rest	During pain Post pain	60%	75%	75%	71%	GQ
Trapezius	Active	Post pain	47%	75%	78%	69%	MQ
Masseter	Active	During pain Post pain	58%	75%	69%	68%	MQ
APB	Rest	During pain Post pain	57%	75%	69%	67%	MQ
FDI	Rest	During pain Post pain	63%	75%	63%	66%	MQ
FDI	Rest	During pain Post pain	60%	100%	69%	74%	GQ
FDI	Rest	During pain Post pain	52%	100%	81%	79%	GQ
ECRB	Rest	Post pain	47%	75%	78%	69%	MQ
FDI	Rest	Post pain	52%	75%	69%	66%	MQ

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

First Author	Year	<i>n</i> (%female)	Age (years) ±SD/SEM	Average pain level ±SD/SEM	Painful Segment	Painful tissue and location
Tsao	2011	9 (44)	25 ± 4	4.3 ± 0.8	Trunk	Ligament Interspineous L3-L4 L4-L5
Zhang	2010	12 (8)	25 ± 4	6.4 ± 1.0 ^b	Face	Ligament Periodontal ligament

Abbreviations: LES, lumbar erector spinae; VM, Vastus Medialis; -, not reported; HQ, High Quality; GQ, Good Quality; MQ, Moderate Quality; LQ, Low Quality; SD, standard deviation; SEM, standard error of mean; TMS, transcranial Magnetic Stimulation; HS, Hypertonic Saline; C, Capsaicin; FDI, first dorsal interosseous; TA, tibialis anterior; FCR, flexor carpi radialis; ECR, extensor carpi radialis; ADM, abductor digiti mini; OP, opponens pollicis; ECRB, extensor carpi radialis brevis.

^aLevel of pain at the time of TMS measurement.

^bPeak level of pain.

used. Electrical stimulation ($n = 6$) and laser ($n = 5$) were used as phasic pain models. Thirty-five studies measured corticospinal excitability at rest and eight during a muscle contraction. For the measurement periods, 24 articles reported measures during the painful experience and 18 after pain extinction. For tonic pain, pain intensity at the time of measurement ranged from an average of 1.4/10 to 5.5/10. Pain intensity was reported only in one study for phasic pain (5/10).

3.2 | Quality assessment

The average total score was $67 \pm 8\%$. For tonic pain, 14 studies were considered GQ, 14 MQ and 1 LQ. For phasic pain, two studies were classified as GQ and 12 MQ. A good inter-rater reliability was calculated for the total score (ICC = 0.70 [95% CI 0.49, 0.83]).

On average, the TMS methodological quality was $55 \pm 10\%$. The presence of a neurological or pain condition (48% of studies) and a history of repetitive motor activity (3% of studies) were not reported frequently. Other criteria such as relaxation/contraction of muscles (18% of studies) and the muscle activity prior to stimulation (30% of studies) were rarely controlled. In addition, coil position was rarely controlled using a neuronavigation system (15% of studies). ACI of Gwet coefficients ranged from 0.29 to 0.97 (fair to almost perfect agreement – Table S2.a).

The average score of pain models was of $73 \pm 19\%$. The method used was generally described with sufficient details (93% of studies). The intensity of pain during experimentations was reported in 70% of studies and controlled in 20% (each participant experienced the same level of pain). Inter-rater agreement coefficient was 0.54 for “Pain intensity” criteria (moderate) and 0.80 for “Description of the pain model” (substantial – Table S2.a).

For QualSyst, the average score was $71 \pm 9\%$. Most of studies clearly explained objectives and hypotheses (80%) and correctly reported the results (85%). Analyses were

described correctly in 68% of the studies, although only two studies blinded investigators. ACI of Gwet coefficients ranged from 0.40 to 0.89 (moderate to almost perfect – Table “S2.a”).

3.3 | Meta-analysis for tonic pain

Twenty-nine studies were eligible for meta-analysis but only 26 studies were included due to data unavailability (Salo et al., 2019; Zhang et al., 2010) or the impossibility to use the data (use of Z-score; Fadiga et al., 2004).

3.3.1 | Overarching analysis (during and after pain)

Tonic pain reduced corticospinal excitability ($n = 20$; SMD: -0.36 [95%CI $-0.65, -0.08$]; $p = .01$ | $I^2 = 81.2\%$ – Figure S1) and this reduction outlasted the disappearance of pain ($n = 18$; SMD: -0.43 [95%CI $-0.61, -0.24$]; $p < .0001$ | $I^2 = 53.09\%$ – Figure S2).

3.3.2 | Pain locations

For hand pain, a decrease in corticospinal excitability was observed “during pain” ($n = 12$; SMD: -0.65 [95%CI $-1.07, -0.23$]; $p = .002$ | $I^2 = 80.15\%$ – Figure 2a) and “after pain” ($n = 11$; SMD: -0.53 [95%CI $-0.82, -0.25$]; $p = .0002$ | $I^2 = 60\%$ – Figure 2b). For face pain, a reduction in corticospinal excitability was observed “during pain” ($n = 2$; SMD: -0.48 [95%CI $-0.83, -0.12$]; $p = .01$ | $I^2 = 0\%$) (Halkjaer et al., 2006; Romaniello et al., 2000) and “after pain” ($n = 2$; SMD: -0.36 [95%CI $-0.70, -0.01$]; $p = .04$ | $I^2 = 0\%$) (Halkjaer et al., 2006; Romaniello et al., 2000).

For forearm pain, no significant modulation of corticospinal excitability was observed “during pain” ($n = 5$; SMD:

Muscles tested	Muscle activity	Measurement period	TMS score	Pain score	Qual Syst score	Total score	Study quality
LES	Rest	During pain	63%	100%	75%	78%	GQ
Masseter Tongue	Rest	During pain	61%	100%	63%	72%	GQ

−0.55 [95%CI −1.75, 0.65]; $p = .37$ | $I^2 = 93.2%$) (Cheong et al., 2003; Delahunty et al., 2019; Farina et al., 2001; Larsen et al., 2018; Le Pera et al., 2001) and “after pain” ($n = 4$; SMD: −0.45 [95%CI −0.97, 0.06]; $p = .08$ | $I^2 = 69.18%$) (Cheong et al., 2003; Larsen et al., 2018; Le Pera et al., 2001; Schabrun et al., 2017). For arm pain, no significant change was observed “during pain” ($n = 2$, SMD: −0.10 [95%CI −0.33, 0.53]; $p = .65$ | $I^2 = 0%$) (DelSanto et al., 2007; Martin et al., 2008) and “after pain” ($n = 2$; SMD: −0.10 [95%CI −0.53, 0.33]; $p = .64$ | $I^2 = 0%$) (DelSanto et al., 2007; Martin et al., 2008). For the lower limb, no significant change was observed “during pain” ($n = 2$; SMD: 0.08 [95%CI −0.74, 0.89]; $p = .85$ | $I^2 = 87.5%$) (Billot et al., 2018; Rice et al., 2015). Only one study tested the lower limb “after pain” extinction and no difference was observed for the vastus medialis muscle after an injection of HS into the infrapatellar fat pad (Rice et al., 2015). For trunk pain, one study (Tsao et al., 2011) studied the effect of HS into interspinous ligaments (L3-L5) and observed an increase in corticospinal excitability of the lumbar erector spinae “during pain”. The effect “after pain” was studied following an injection of HS into the upper trapezius muscle and a diminution of corticospinal excitability was observed (Rittig-Rasmussen et al., 2014).

3.3.3 | Factors analysis – same painful tissue, pain location and muscle state

For muscle pain at the hand, a reduction of corticospinal excitability was present at rest “during pain” ($n = 6$; SMD: −0.93 [95%CI −1.54, −0.32], $p = .003$ | $I^2 = 79.2%$ – Figure 3a), and “after pain” ($n = 10$; SMD: −0.63 [95%CI −0.96, −0.30], $p = .002$ | $I^2 = 64.21%$) (Alhassani et al., 2019; Burns et al., 2016b; Larsen, Graven-Nielsen, & Boudreau, 2019; Larsen et al., 2018; Larsen, Graven-Nielsen, Hirata, et al., 2019; Le Pera et al., 2001; Schabrun et al., 2013, 2015; Schabrun & Hodges, 2012; Svensson et al., 2003).

For cutaneous pain at the hand, a diminution in corticospinal excitability was present at rest “during pain” ($n = 6$; SMD: −0.60 [95%CI −1.09, −0.10], $p = .02$ | $I^2 = 69.9%$ – Figure 3b).

For muscle pain at the forearm, no significant change in corticospinal excitability was observed at rest “during pain” ($n = 2$; SMD: −0.13 [95%CI −1.36, 1.11], $p = .84$ | $I^2 = 87.2%$) (Larsen et al., 2018; Le Pera et al., 2001) and “after pain” ($n = 3$; SMD: −0.47 [95%CI −1.24, 0.30], $p = .23$ | $I^2 = 75.8%$) (Larsen et al., 2018; Le Pera et al., 2001; Schabrun et al., 2017). There was also no significant effect

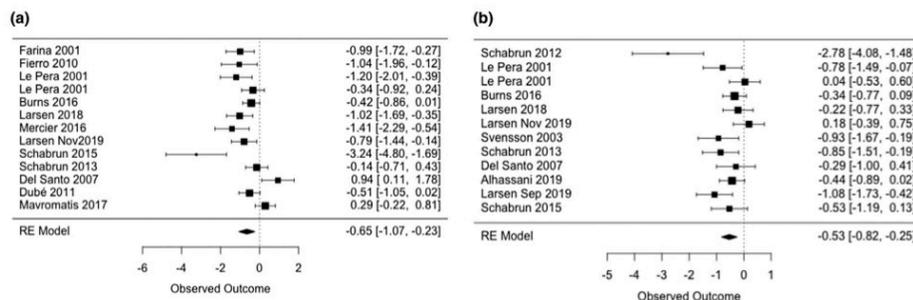


FIGURE 2 Forest plot of MEP amplitude modulation (a) during pain (b) and after pain extinction at the hand compared to baseline

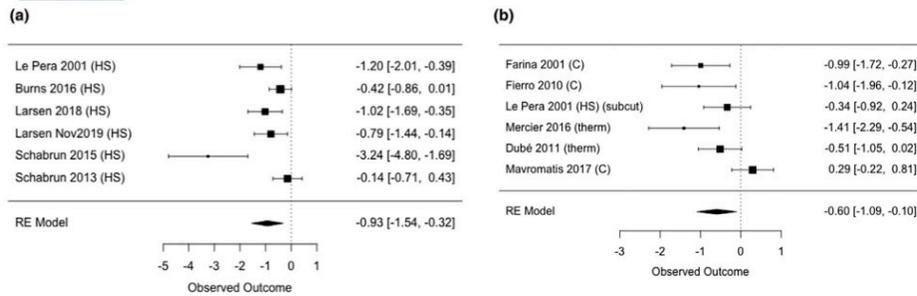


FIGURE 3 Forest plot of MEP amplitude modulation during pain induced into (a) muscle and (b) on the skin of the hand with muscles at rest. HS, hypertonic saline; C, Capsaicin; subcut, subcutaneous

of cutaneous pain at the forearm at rest “during pain” ($n = 2$; SMD: -1.25 [95%CI $-5.52, 3.03$], $p = .57$ | $I^2 = 92.7\%$) (Delahunty et al., 2019; Farina et al., 2001).

Ascorbic acid was used to induce muscle pain in one study (DeSanto et al., 2007) at two different locations (hand and arm) with muscle activity. Both pain locations induced an augmentation of corticospinal excitability “during pain” (hand: $p = .046$; arm: $p < .0001$) that did not last “after pain” disappearance (hand: $p = .09$; arm = 0.23). Pain pressure on the pulp of the first digit may have activated mechanoreceptors and nociceptors in several tissues such as bone, skin or fat pad and was tested in one study (Fadiga et al., 2004). They observed no change at rest ($p > .05$) but an increase in corticospinal excitability with muscle activity ($p < .05$) “during pain” for the opponens pollicis muscle. Modulation of corticospinal excitability by pain induced into the knee fat pad (Rice et al., 2015) is described in the “pain location” section (no effect). For ligament pain, capsaicin into the periodontal ligament did not influence the corticospinal excitability of the masseter and the tongue (Zhang et al., 2010) and effect of the HS into the interspinous ligament was described in the previous section (increased excitability of lumbar erector spinae muscle) (Tsao et al., 2011).

3.3.4 | Strength of evidence for tonic pain

Table 3 reports the strength of evidence for the modulation of corticospinal excitability induced by tonic pain. Overall, the strength of evidence coming from the meta-analyses ($n \geq 2$ studies) are limited (2nd and 3rd steps of the meta-analysis) or conflicting/moderate (1st step) due to inconsistent findings (important/substantial heterogeneity), imprecision (2nd and 3rd steps) and/or to different methodologies (1st and 2nd steps).

3.4 | Phasic pain

Figure 4 presents the modulation of corticospinal excitability at multiple ISI following a noxious stimulus applied to the hand at rest, which was the pain location studied for all (Kofler et al., 1998, 2001, 2008; Naro et al., 2015; Suppa et al., 2013; Tamburin et al., 2001; Urban et al., 2004; Valeriani et al., 1999) but one study (arm) (Valeriani et al., 2001). Across studies using an electrical noxious stimulus, 97% of results obtained with ISI of 20–150 ms showed inhibition, with a smaller proportion of inhibition for shorter intervals (10 ms, 67%). The only study testing a later ISI (160 ms) did not show inhibition. Only one study tested noxious electrical stimulation with muscle activity (Kaneko et al., 1998). Electrical stimulation of digit II induced a diminution of MEP amplitude of the abductor pollicis brevis muscle, but only at an ISI of 60 ms (no modulation observed at ISIs of 0, 10, 20, 40, 80 and 100 ms).

Noxious laser stimulus at the hand produced a diminution of corticospinal excitability in 100% of the studies at ISI of 150–200 ms, and in 50% of studies for 250 ms. Otherwise, a significant increase in corticospinal excitability was found at ISI of 100 and 1200ms in 67% of the results obtained. No modulation was observed at ISIs of 60 ms, and between 300 to 1,000 ms. Only one study evaluated a noxious laser stimulus on the arm, and it did not impact on biceps brachialis corticospinal excitability at rest (Valeriani et al., 2001).

3.4.1 | Strength of evidence for phasic pain

Table 4 reports the strength of evidence for the modulation of corticospinal excitability induced by phasic pain. When more than two studies tested a same ISI, the strength of evidence were limited. Although consistent findings and similar methodologies were available, we had to downgrade the level

TABLE 2 Characteristics of the studies using phasic pain

First Author	Year	n (% female)	Age (years) ±SD/SEM	Average pain level		Muscle tested	Painful site	Pain model	Muscle activity	TMS Score	Pain score	QualSyst score	Total Score	Study quality
				±SD/SEM	±SD/SEM									
Algoet	2018	10 (50)	22 ± 1	-	Hand	FDI	Dorsal hand	Laser	Rest	57%	50%	63%	58%	MQ
Kaneko	1998	6 (0)	28	-	Hand	APB	DII	Electrical	Active	47%	50%	63%	55%	MQ
Kofler	1998	5 (40)	31–59	-	Hand	Thenar	DII	Electrical	Rest	60%	50%	81%	68%	MQ
Kofler	2001	6 (-)	27–59	-	Hand	ADM	DV	Electrical	Rest	40%	25%	69%	51%	MQ
Kofler	2008	10 (30)	35 ± 10	-	Hand	FDI	DII	Electrical	Rest	50%	25%	81%	59%	MQ
Naro	2015	10 (50)	35 ± 7	-	Hand	APB	Dorsal hand	Laser	Rest	47%	50%	75%	62%	MQ
Suppa	2013	17 (59)	27 ± 3	5.0 ± 1.3	Hand	ADM	Dorsal hand	Laser	Rest	65%	100%	69%	76%	GQ
Tamburin	2001	4 (-)	-	-	Hand	ADM	DV	Electrical	Rest	58%	75%	81%	74%	GQ
Urban	2004	10 (50)	25 ± 3	-	Hand	ADM	DV	Electrical	Rest	37%	75%	56%	56%	MQ
Valeriani	1999	5 (40)	28 ± 2	-	Hand	FDI	Dorsal hand	Laser	Rest	42%	75%	56%	57%	MQ
Valeriani	2001	5 (80)	29 ± 2	-	Arm	BB	Arm	Laser	Rest	39%	75%	69%	62%	MQ

Abbreviations: SD, standard deviation; SEM, standard error of mean; TMS, transcranial magnetic stimulation; FDI, first dorsal interosseous; APB, abductor pollicis brevis; ADM, abductor digiti minimi; BB, biceps brachialis; DII, digitus n°2; DV, digitus n°5; -, not reported; HQ, High Quality; GQ, Good Quality; MQ, Moderate Quality.

of evidence due to the small number of participants tested ($n < 100$ participants for all analyses).

4 | DISCUSSION

This systematic review with meta-analysis aims to evaluate the effect of tonic and phasic experimental pain on the excitability of the corticospinal drive to muscles at the vicinity of pain. Our results presented conflicting/moderate evidence of a general diminution of corticospinal excitability during and after tonic pain. Analyses of pain location provided limited evidence of the effect of tonic hand and face pain. Also, limited evidence for the absence of an effect of tonic experimental pain at the forearm and arm were observed. In addition, both muscle and cutaneous tonic pain at the hand reduced corticospinal excitability during pain (limited evidence) and after pain extinction (conflicting evidence for muscle hand pain). We observed limited to very limited evidence for a reduction of corticospinal excitability induced by phasic hand pain, using both electrical and laser stimulations at ISI specific to each technique.

5 | EFFECT OF TONIC PAIN LOCATION ON CORTICOSPINAL EXCITABILITY

Our results suggest that experimental pain impacts differently the excitability of corticospinal projections to nearby muscles depending on pain location. For example, a significant reduction in corticospinal excitability induced by hand and face pain was observed whereas no effect was observed for other pain locations. Although speculative, these differences between pain locations could reflect differential functions between face/hand muscles compared to proximal and axial muscles. The former are involved in fine motor control (strong corticospinal connectivity and larger cortical representation) whereas the latter are involved in gross motor control (positioning of the limb) and postural control (weaker corticospinal connectivity and smaller cortical representation; Brouwer & Ashby, 1992; Chen et al., 1998; Ferbert et al., 1992; Penfield & Boldrey, 1937). More studies are necessary to confirm these differences.

6 | EFFECT OF TONIC PAIN INDUCED FROM DIFFERENT TISSUES ON CORTICOSPINAL EXCITABILITY

Our results showed that both muscle and cutaneous pain induced a reduction of corticospinal excitability at the hand.

TABLE 3 Strength of evidence for tonic pain studies ($n \geq 2$ studies)

Meta-analysis	Number of studies (number of subjects)	Risk of bias	Median Score ^a	Imprecision	Indirectness	Inconsistency	Level of evidence
Overarching	During Pain $n = 20$ (349)	11GQ/8MQ/1LQ	Good	No	Different	Inconsistent	Conflicting
	After pain $n = 18$ (303)	10GQ/7MQ/1LQ	Good	No		Uncertain ^b	Conflicting/Moderate
Locations	During Pain $n = 12$ (157)	8GQ/4MQ	Good	No	Different	Inconsistent	Conflicting
	After pain $n = 11$ (154)	8GQ/3MQ	Good	No		Inconsistent	Conflicting
Forearm	During Pain $n = 5$ (68)	2GQ/2MQ/1LQ	Moderate	Yes	Different	Inconsistent	Limited
	After pain $n = 4$ (64)	2GQ/1MQ/1LQ	Moderate to good	Yes	Different	Inconsistent	Limited
Arm	During Pain $n = 2$ (21)	1GQ/1MQ	Moderate to good	Yes	Different	Consistent	Limited
	After pain $n = 2$ (21)	1GQ/1MQ	Moderate to good	Yes	Different	Consistent	Limited
Face	During Pain $n = 2$ (34)	2MQ	Moderate	Yes	Different	Consistent	Limited
	After pain $n = 2$ (34)	2MQ	Moderate	Yes	Different	Consistent	Limited
Lower limb	During Pain $n = 2$ (36)	1GQ/1MQ	Moderate to good	Yes	Different	Inconsistent	Limited
	During Pain $n = 6$ (70)	3GQ/3MQ	Moderate to good	Yes	Similar	Inconsistent	Limited
Muscle (Hand)	During Pain $n = 6$ (81)	6GQ	Good	Yes	Similar	Inconsistent	Limited
	After pain $n = 10$ (134)	8GQ/2MQ	Good	No	Similar	Inconsistent	Conflicting
Skin (Forearm)	During Pain $n = 2$ (14)	2MQ	Moderate	Yes	Similar	Inconsistent	Limited
Muscle (Forearm)	During Pain $n = 2$ (24)	2GQ	Good	Yes	Similar	Inconsistent	Limited
	After pain $n = 3$ (34)	2GQ/1MQ	Good	Yes	Similar	Inconsistent	Limited

Note: Considering that moderate heterogeneity would be qualified as consistent results and substantial heterogeneity as inconsistent, it was impossible to determine if the level of evidence was conflicting or moderate.

Abbreviations: HQ, High Quality; GQ, Good Quality; MQ, Moderate Quality.

^aCalculated as the median rank of the studies' quality.

^bHeterogeneity was between 50% and 60% which could be considered as moderate or substantial according to Higgins et al. (2019).

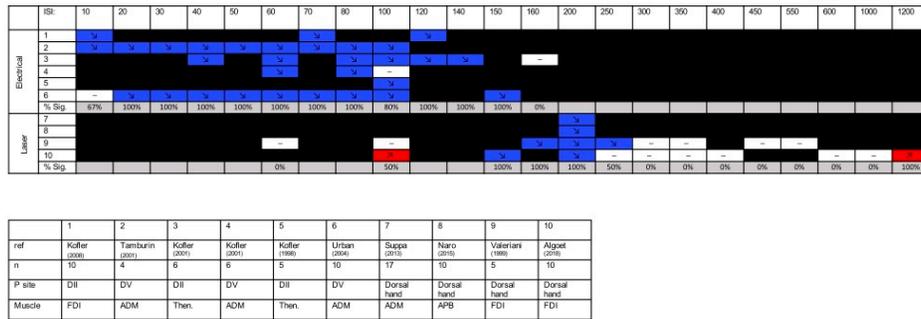


FIGURE 4 Effect of phasic hand pain on MEP amplitude at rest. Each row presents a study, each column presents an interstimulus interval (ISI). Blue and red cells represent a significant inhibition or facilitation of the MEP amplitude respectively. White cells represent the absence of a significant modulation of MEP amplitude. Black cells mean that ISI was not tested. FDI, First digital interosseous; ADM, Abductor digiti mini; APB, Abductor pollicis brevis; Then, Thenar; %Sig, percent of significant results; DI, Digit n°2; DV, Digit n°5

TABLE 4 Strength of evidence for phasic pain studies ($n \geq 2$ studies)

Stimulus	ISIs	Number of studies (number of subjects)	Risk of bias	Median score ^a	Imprecision	Indirectness	Inconsistency	Level of evidence
Electrical	10	$n = 3(24)$	1GQ/2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	20	$n = 2(14)$	1GQ/1MQ	Moderate to good	Yes	Similar	Consistent	Limited
	30	$n = 2(14)$	1GQ/1MQ	Moderate to good	Yes	Similar	Consistent	Limited
	40	$n = 3(20)$	1GQ/2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	50	$n = 2(14)$	1GQ/1MQ	Moderate to good	Yes	Similar	Consistent	Limited
	60	$n = 4(26)$	1GQ/3MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	70	$n = 3(24)$	1GQ/2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	80	$n = 4(26)$	1GQ/3MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	100	$n = 5(31)$	1GQ/4MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	120	$n = 2(16)$	2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
Laser	100	$n = 2(15)$	2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	200	$n = 4(42)$	1GQ/3MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	250	$n = 2(15)$	2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	300	$n = 2(15)$	2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited
	350	$n = 2(15)$	2MQ	Moderate	Yes	Similar	Consistent	Limited

Abbreviations: GQ, good quality; HQ, high quality; MQ, moderate quality.

^aCalculated as the median rank of the studies' quality.

An imaging study observed a differential impact of muscle and subcutaneous pain on M1 activation; only muscle pain increased M1 activation (BOLD signal; Henderson et al., 2006). In contrast, another study observed that cutaneous heat pain increased M1 activation (Gelmar et al., 1999). Although M1 BOLD signal does not represent corticospinal excitability, imaging study may help to determine if cutaneous and muscle pain impact differently on M1 activation (BOLD signal). Paired-pulse TMS and H-reflex are used to measure the excitability of M1 networks and spinal excitability respectively. Induction of tonic muscle pain produced

an increase in intracortical inhibition and a reduction in facilitation (Schabrun & Hodges, 2012), and a reduction of H-reflex amplitude (Le Pera et al., 2001) supporting a cortical and spinal effect, respectively. Induction of tonic cutaneous pain (Farina et al., 2001) did not influence H-reflex, neither short-latency stretch reflex (Traverse et al., 2020) whereas it reduced corticospinal excitability suggesting a cortical effect, minimally. Thus, results support that both muscle and cutaneous tonic pain may influence MEP amplitude either by influencing cortical and/or spinal levels, but the sole analysis of MEP amplitude is not enough to understand the origin of

these modulations. More studies using neurophysiological techniques measuring separately cortical and spinal function are needed (e.g. (Martin et al., 2008)) in addition of studies testing other tissues (very limited evidence).

7 | EFFECT OF MUSCLE STATE ON PAIN MODULATION OF CORTICOSPINAL EXCITABILITY

It was not possible to perform a meta-analysis with TMS performed during muscle activity. Three studies evaluated changes of corticospinal excitability both at rest and during muscle activity (Billot et al., 2018; Fadiga et al., 2004; Martin et al., 2008). Interestingly, when the experimental design was similar at rest and in activity, the modulation of corticospinal excitability varies in the same direction (within-study). However, a very large variability between studies was present: no change (Martin et al., 2008), increase (Fadiga et al., 2004) or decrease (Billot et al., 2018) in corticospinal excitability. This large between-study variability could be explained by different methodological issues. First, many studies did not control the level of muscle contraction/relaxation during TMS. Second, three (Cheong et al., 2003; Fadiga et al., 2004; Rittig-Rasmussen et al., 2014) of the nine studies evaluating pain effect with muscle contraction controlled the force produced instead of the EMG activity. These issues are important since during pain the force may be maintained constant with change in EMG of the targeted muscles (Bank et al., 2013). Martin et al. (2008) elegantly showed that the maintenance of a constant flexion force during pain led to a parallel reduction in EMG and MEP amplitude of the biceps brachii, whereas maintenance of constant EMG did not influence the MEP amplitude. Thus, maintenance of constant EMG activity during TMS testing is crucial to determine the real effect of pain during muscle activity.

8 | PHASIC PAIN

Reduction of corticospinal excitability following a brief noxious stimulus likely represents different mechanisms than modulation during/after tonic pain. Some authors suggested that the role of the rapid reduction in corticospinal excitability consecutive to phasic pain is to foster the apparition of a spinal withdrawal reflex (Farina et al., 2003). Indeed, the withdrawal reflex represents a multisegmental functional movement tuned to noxious location (Andersen et al., 1999; Massé-Alarie et al., 2019) partially controlled at the spinal cord. However, considering that noxious stimulus modulate EMG activity (e.g. cutaneous silent period [Kofler et al., 1998, 2008; Tamburin et al., 2001]), it becomes difficult to determine whether the modulation comes from spinal

and/or cortical origins when only considering MEP amplitude. The EMG modulation following brief noxious stimulus has been rarely considered in TMS studies. Some studies suggest that MEP modulation occurs only at the spinal level considering the modulation of the motor response evoked by transcranial electric stimulation (representing spinal excitability; Kofler et al., 2001) and the absence of modulation in epidural indirect waves amplitude after a combination of noxious stimulus and TMS (Kaneko et al., 1998). Another way to determine the origin of the MEP modulation (spinal versus. cortical) is to measure the latency to elicit a cortical evoked potential following noxious stimulus.

For electrical stimulation, the latency of the somatosensory evoked potential following the stimulation of median nerve is ~20 ms for Caucasians and the onset is ~18 ms (Crucchi et al., 2008; Lenoir et al., 2017) and reduction in corticospinal excitability prior to this latency likely comes from the spinal level. This reduction in corticospinal excitability is possible because noxious electrical stimulus bypasses the cutaneous receptors and depolarizes not only A δ and C nociceptive fibres with a slow conduction velocity, but also the non-nociceptive A β -fibres, which are larger and have a lower threshold and a faster velocity of conduction (Algoet et al., 2018; Beall et al., 1977; Mouraux et al., 2010). A similar reduction in corticospinal excitability is also present consecutive to a non-noxious electrical stimuli (Tamburin et al., 2001, 2005) supporting that some of the reduction in corticospinal excitability is secondary to the activation of non-nociceptive fibres. Thus, when using noxious electrical stimulation, it is not possible to determine if the modulation in MEP amplitude comes from the activation of somatosensory A β or nociceptive A δ and C-fibres, neither the origin of the modulation at ISI > ~18–20 ms.

A laser stimulation at the hand induced a first evoked response at a latency of 150–180 ms (Crucchi et al., 2008). We observed a reduction of corticospinal excitability at 150–200 ms ISI which is consistent with A δ activation (Baumgärtner et al., 2012; Madsen et al., 2014). In addition, the really long facilitation measured at ISI of 1,200 ms could be explained by the activation of C fibres producing an ultralate laser-evoked potential at a latency of ~1,260 ms (Baumgärtner et al., 2012; Madsen et al., 2014). Laser noxious stimulation allows studying more specifically the effect of the activation of nociceptive fibres on MEP amplitude conversely to electrical stimulation.

9 | PERSPECTIVE - PAIN AND MOVEMENT

Our results further highlight the important link between pain and movement. Recent reviews emphasize their reciprocal relationship (Corbett et al., 2019; Hodges & Smeets, 2015;

Mercier et al., 2017). It is notorious that moving the painful body part hurts but the opposite may also be true; moving may also reduce pain (Saragiotto et al., 2016). TMS may help to better understand this relationship by highlighting novel mechanisms. For example, a linear association between the MEP amplitude and the efficacy of the pain modulation system was reported in painfree subjects (Granovsky et al., 2019), suggesting a role of the descending motor system in pain control. Although our results are difficult to generalize to pain conditions, many studies reported changes in TMS outcomes in clinical populations (e.g. Massé-Alarie et al., 2016; Salerno et al., 2000). This highlights the relevance to use TMS in experimental or clinical pain.

10 | LIMITATIONS

Our results need to be interpreted in consideration of several limitations. First, the strength of evidence lies between very limited to conflicting/moderate due to risk of bias (no high quality study included), imprecision (small numbers of participants), inconsistency (important/substantial heterogeneity) and/or indirectness (use of different methodologies). Second, the quality of TMS methodology based on controlled/reported factors that may impact on MEP amplitude was relatively low (55%) which may partly explain the variability of the results. Third, some methodological choices can be criticized. For example, only the muscle closest to pain location was analysed hindering the generalization of our results to muscles remote from experimental pain or to clinical pain. We used the largest SMD when multiple measures were done (e.g. measures at multiple times after pain onset). However, although averaging effect sizes could have underestimated our results using the largest effect size may have increased type I errors. Finally, although the critical appraisal scale for pain models and our adapted criteria for the assessment of the strength of evidence need validation, we believe that their use strengthens our results by providing a better evaluation of the quality of the studies and on the strength of evidence. Importantly, both are often overlooked in systematic reviews of human neurophysiology studies.

11 | CONCLUSIONS

This systematic review with meta-analysis highlights the role of different methodological factors on the effect of experimental pain on corticospinal excitability. First, we provided limited to conflicting evidence that hand and face pain reduced the corticospinal excitability to muscles at vicinity of pain, during and after pain extinction; and very limited to limited evidence on the absence of effect for arm and forearm

pain. Second, our results suggest that both muscle and cutaneous hand pain reduce corticospinal excitability (limited to conflicting evidence). Third, electrical and laser phasic models both reduced corticospinal excitability but at ISIs consistent with the afferent recruited by each technique (limited evidence). High-quality studies are needed to enhance the strength of evidence on the effect of experimental pain on corticospinal excitability.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the help of Jean Leblond (senior statistician) for guidance with the meta-analysis process.

CONFLICT OF INTEREST

None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

AR, HMA, JB, CM, LB, JSR conceived the idea for the paper. AR, PP, JB, NM, MB performed screening, quality assessment and data extraction. AR, JB, CM, HMA performed data analysis. All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content by discussing the results and commenting on the manuscript, and all authors approved the final version to be published.

REFERENCES

- Algoet, M., Duque, J., Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2018). Temporal profile and limb-specificity of phasic pain-evoked changes in motor excitability. *Neuroscience*, *386*, 240–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.039>
- Alhassani, G., Liston, M. B., & Schabrun, S. M. (2019). Interhemispheric inhibition is reduced in response to acute muscle pain: A cross-sectional study using transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Pain*, *20*, 1091–1099. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.03.007>
- Andersen, O. K., Sonnenborg, F. A., & Arendt-Nielsen, L. (1999). Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole. *Muscle and Nerve*, *22*, 1520–1530. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199911\)22:11<1520:AID-MUS6>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199911)22:11<1520:AID-MUS6>3.0.CO;2-V)
- Andersen, O. K., Sonnenborg, F. A., & Arendt-Nielsen, L. (2001). Reflex receptive fields for human withdrawal reflexes elicited by non-painful and painful electrical stimulation of the foot sole. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 641–649. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00485-0)
- Bank, P. J. M., Peper, C. E., Marinus, J., Beek, P. J., & Van Hilten, J. J. (2013). Motor consequences of experimentally induced limb pain: A systematic review. *European Journal of Pain*, *17*, 145–157. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00186.x>
- Barton, C. J., Lack, S., Malliaras, P., & Morrissey, D. (2013). Gluteal muscle activity and patellofemoral pain syndrome: A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, *47*, 207–214. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-090953>
- Baumgärtner, U., Greffrath, W., & Treede, R. D. (2012). Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: Merits and limitations for basic science and

- clinical use. *Neurophysiologie Clinique*, 42, 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.06.002>
- Beall, J. E., Applebaum, A. E., Foreman, R. D., & Willis, W. D. (1977). Spinal cord potentials evoked by cutaneous afferents in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 40, 199–211. <https://doi.org/10.1152/jn.1977.40.2.199>
- Billot, M., Neige, C., Gagne, M., Mercier, C., & Bouyer, L. J. (2018). Effect of cutaneous heat pain on corticospinal excitability of the tibialis anterior at rest and during submaximal contraction. *Neural Plasticity*, 2018, 8713218. <https://doi.org/10.1155/2018/8713218>
- Brouwer, B., & Ashby, P. (1992). Corticospinal projections to lower limb motoneurons in man. *Experimental Brain Research*, 89, 649–654. <https://doi.org/10.1007/BF00229889>
- Burns, E., Chipchase, L. S., & Schabrun, S. M. (2016a). Primary sensory and motor cortex function in response to acute muscle pain: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*, 20, 1203–1213.
- Burns, E., Chipchase, L. S., & Schabrun, S. M. (2016b). Reduced short- and long-latency afferent inhibition following acute muscle pain: A potential role in the recovery of motor output. *Pain Medicine*, 17, 1343–1352.
- Chen, R., Tam, A., Bütefisch, C., Corwell, B., Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Cohen, L. G. (1998). Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 80, 2870–2881.
- Cheong, J. Y., Yoon, T. S., & Lee, S. J. (2003). Evaluations of inhibitory effect on the motor cortex by cutaneous pain via application of capsaicin. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 43, 203–210.
- Chipchase, L., Schabrun, S., Cohen, L., Hodges, P., Ridding, M., Rothwell, J., Taylor, J., & Ziemann, U. (2012). A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. *Clinical Neurophysiology*, 123, 1698–1704.
- Corbett, D. B., Simon, C. B., Manini, T. M., George, S. Z., Riley, J. L., & Fillingim, R. B. (2019). Movement-evoked pain: Transforming the way we understand and measure pain. *Pain*, 160, 757–761.
- Crucchi, G., Aminoff, M. J., Curio, G., Guerit, J. M., Kakigi, R., Mauguire, F., Rossini, P. M., Treede, R. D., & Garcia-Larrea, L. (2008). Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1705–1719.
- Darling, W. G., & Butler, A. J. (2006). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Experimental Brain Research*, 174, 376–385.
- de Oliveira, F. C. L., Bouyer, L. J., Ager, A. L., & Roy, J. S. (2017). Electromyographic analysis of rotator cuff muscles in patients with rotator cuff tendinopathy: A systematic review. *Journal of Electromyography & Kinesiology*, 35, 100–114.
- Delahunty, E. T., Bisset, L. M., & Kavanagh, J. J. (2019). Intracortical motor networks are affected in both the contralateral and ipsilateral hemisphere during single limb cold water immersion. *Experimental Physiology*, 104, 1296–1305.
- DelSanto, F., Gelli, F., Spidalieri, R., & Rossi, A. (2007). Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Research*, 1128, 91–98.
- DiLazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., & Rothwell, J. C. (1998). Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *The Journal of Physiology*, 2, 625–633.
- Fadiga, L., Craighero, L., Dri, G., Facchin, P., Destro, M. F., & Porro, C. A. (2004). Corticospinal excitability during painful self-stimulation in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Neuroscience Letters*, 361, 250–253. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.016>
- Farina, S., Tinazzi, M., Le Pera, D., & Valeriani, M. (2003). Pain-related modulation of the human motor cortex. *Neurological Research*, 25, 130–142. <https://doi.org/10.1179/016164103101201283>
- Farina, S., Valeriani, M., Rosso, T., Aglioti, S., Tamburin, S., Fiaschi, A., & Tinazzi, M. (2001). Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 314, 97–101. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02297-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02297-2)
- Ferbert, A., Caramia, D., Priori, A., Bertolasi, L., & Rothwell, J. C. (1992). Cortical projection to erector spinae muscles in man as assessed by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*, 85, 382–387. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90051-C](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90051-C)
- Gelnar, P. A., Krauss, B. R., Sheehy, P. R., Szeverenyi, N. M., & Apkarian, A. V. (1999). A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *NeuroImage*, 10, 460–482. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0482>
- Gibbons, R. D., Hedeker, D. R., & Davis, J. M. (1993). Estimation of ES from a series of experiments involving paired comparisons. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 18, 271–279.
- Granovsky, Y., Sprecher, E., & Sinai, A. (2019). Motor corticospinal excitability: A novel facet of pain modulation? *Pain Reports*, 4, e725. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000725>
- Halkjaer, L., Melsen, B., McMillan, A. S., & Svensson, P. (2006). Influence of sensory deprivation and perturbation of trigeminal afferent fibers on corticomotor control of human tongue musculature. *Experimental Brain Research*, 170, 199–205. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0199-3>
- Henderson, L. A., Bandler, R., Gandevia, S. C., & Macefield, V. G. (2006). Distinct forebrain activity patterns during deep versus superficial pain. *Pain*, 120, 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.11.003>
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., & Welch, V. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019).
- Hodges, P. W., & Smeets, R. J. (2015). Interaction between pain, movement, and physical activity: Short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *Clinical Journal of Pain*, 31, 97–107. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000098>
- Johnson, B. T., & Huedo-Medina, T. B. (2013). Meta-analytic statistical inferences for continuous measure outcomes as a function of effect size metric and other assumptions.
- Kaneko, K., Kawai, S., Taguchi, T., Fuchigami, Y., Yonemura, H., & Fujimoto, H. (1998). Cortical motor neuron excitability during cutaneous silent period. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol - Electromyogr Mot Control*, 109, 364–368. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(98\)00031-9](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(98)00031-9)
- Kmet, L. M., Lee, R. C., & Cook, L. S. (2004). *Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research.
- Kofler, M., Fuhr, P., Leis, A. A., Glocker, F. X., Kronenberg, M. F., Wissel, J., & Stetkarova, I. (2001). Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1053–1063. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00540-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00540-5)

- Kofler, M., Glocker, F. X., Leis, A. A., Seifert, C., Wissel, J., Kronenberg, M. F., & Fuhr, P. (1998). Modulation of upper extremity motoneuron excitability following noxious finger tip stimulation in man: A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, *246*, 97–100. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00243-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00243-2)
- Kofler, M., Valls-Sole, J., Fuhr, P., Schindler, C., Zaccaria, B. R., & Saltuari, L. (2008). Sensory modulation of voluntary and TMS-induced activation in hand muscles. *Experimental Brain Research*, *188*, 399–409. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1372-2>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine*, *15*, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The Measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, *33*, 159. <https://doi.org/10.2307/2529310>
- Larsen, D. B., Graven-Nielsen, T., & Boudreau, S. A. (2019). Pain-induced reduction in corticomotor excitability is counteracted by combined action-observation and motor imagery. *The Journal of Pain*, *20*, 1307–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.05.001>
- Larsen, D. B., Graven-Nielsen, T., Hirata, R. P., & Boudreau, S. A. (2018). Differential corticomotor excitability responses to hypertonic saline-induced muscle pain in forearm and hand muscles. *Neural Plasticity*, *2018*, 7589601. <https://doi.org/10.1155/2018/7589601>
- Larsen, D. B., Graven-Nielsen, T., Hirata, R. P., Seminowicz, D., Schabrun, S., & Boudreau, S. A. (2019). Corticomotor excitability reduction induced by experimental pain remains unaffected by performing a working memory task as compared to staying at rest. *Experimental Brain Research*, *237*, 2205–2215. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05587-y>
- Le Pera, D., Graven-Nielsen, T., Valeriani, M., Oliviero, A., Di Lazzaro, V., Tonali, P. A., & Arendt-Nielsen, L. (2001). Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 1633–1641.
- Lenoir, C., Huang, G., Vandermeeren, Y., Hatem, S. M., & Mouraux, A. (2017). Human primary somatosensory cortex is differentially involved in vibrotactile and nociception. *Journal of Neurophysiology*, *118*, 317–330. <https://doi.org/10.1152/jn.00615.2016>
- Madsen, C. S., Finnerup, N. B., & Baumgärtner, U. (2014). Assessment of small fibers using evoked potentials. *Scandinavian Journal of Pain*, *5*, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2013.11.007>
- Martin, P. G., Weerakkody, N., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2008). Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *Journal of Physiology*, *586*, 1277–1289. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140426>
- Massé-Alarie, H., Beaulieu, L. D., Preuss, R., & Schneider, C. (2016). Corticomotor control of lumbar multifidus muscles is impaired in chronic low back pain: Concurrent evidence from ultrasound imaging and double-pulse transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, *234*, 1033–1045. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4528-x>
- Massé-Alarie, H., Salomoni, S. E., & Hodges, P. W. (2019). The nociceptive withdrawal reflex of the trunk is organized with unique muscle receptive fields and motor strategies. *European Journal of Neuroscience*, *50*, 1932–1947. <https://doi.org/10.1111/ejn.14369>
- Mercier, C., & Leonard, G. (2011). Interactions between pain and the motor cortex: Insights from research on phantom limb pain and complex regional pain syndrome. *Physiotherapy Canada*, *63*, 305–314. <https://doi.org/10.3138/ptc.2010-08p>
- Mercier, C., Roosink, M., Bouffard, J., & Bouyer, L. J. (2017). Promoting gait recovery and limiting neuropathic pain after spinal cord injury. *Neurorehab Neural Repair*, *31*, 315–322. <https://doi.org/10.1177/1545968316680491>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*, *6*, e1000097.
- Mørch, C. D., Andersen, O. K., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2007). Nociceptive withdrawal reflexes evoked by uniform-temperature laser heat stimulation of large skin areas in humans. *Journal of Neuroscience Methods*, *160*, 85–92.
- Mouraux, A., Iannetti, G. D., & Plaghki, L. (2010). Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate Aδ-nociceptors selectively. *Pain*, *150*, 199–207.
- Naro, A., Leo, A., Russo, M., Quartarone, A., Bramanti, P., & Calabro, R. S. (2015). Shaping thalamo-cortical plasticity: A marker of cortical pain integration in patients with post-anoxic unresponsive wakefulness syndrome? *Brain Stimulation*, *8*, 97–104.
- Nijs, J., Daenen, L., Cras, P., Struyf, F., Roussel, N., & Oostendorp, R. A. B. (2012). Nociception affects motor output: A review on sensory-motor interaction with focus on clinical implications. *Clinical Journal of Pain*, *28*, 175–181.
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, *60*, 389–443.
- Plichta, S. B., & Kelvin, E. A. (2011). *Munro's statistical methods for health care research*, 6th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- R Development Core Team 3.6.2. (2019). A language and environment for statistical computing. R Found Stat Comput 2. Retrieved from <https://www.R-project.org>
- Rice, D. A., Graven-Nielsen, T., Lewis, G. N., McNair, P. J., & Dalbeth, N. (2015). The effects of experimental knee pain on lower limb corticospinal and motor cortex excitability. *Arthritis Research & Therapy*, *17*. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0724-0>
- Rittig-Rasmussen, B., Kasch, H., Fuglsang-Frederiksen, A., Svensson, P., & Jensen, T. S. (2014). The role of neuroplasticity in experimental neck pain: A study of potential mechanisms impeding clinical outcomes of training. *Manual Therapy*, *19*, 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.math.2014.04.010>
- Romaniello, A., Crucci, G., McMillan, A. S., Arendt-Nielsen, L., & Svensson, P. (2000). Effect of experimental pain from trigeminal muscle and skin on motor cortex excitability in humans. *Brain Research*, *882*, 120–127. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02856-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02856-0)
- Salerno, A., Thomas, E., Olive, P., Blotman, F., Picot, M. C., & Georgesco, M. (2000). Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clinical Neurophysiology*, *111*, 994–1001. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00267-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00267-4)
- Salo, K.-S.-T., Vaalto, S. M. I., Koponen, L. M., Nieminen, J. O., & Ilmoniemi, R. J. (2019). The effect of experimental pain on short-interval intracortical inhibition with multi-locus transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, *237*, 1503–1510. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05502-5>
- Saragiotto, B., Maher, C., Yamato, T., Costa, L., Menezes Costa, L., Ostelo, R., & Macedo, L. (2016). Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012004>
- Schabrun, S. M., Burns, E., & Hodges, P. W. (2015). New insight into the time-course of motor and sensory system changes in pain. *PLoS One*, *10*, e0142857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142857>

- Schabrun, S. M., & Hodges, P. W. (2012). Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *The Journal of Pain, 13*, 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.013>
- Schabrun, S. M., Jones, E., Kloster, J., & Hodges, P. W. (2013). Temporal association between changes in primary sensory cortex and corticomotor output during muscle pain. *Neuroscience, 235*, 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.072>
- Schabrun, S. M., Palsson, T. S., Thapa, T., & Graven-Nielsen, T. (2017). Movement does not promote recovery of motor output following acute experimental muscle pain. *Pain Medicine, 19*, 608–614. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx099>
- Suppa, A., Biasiotta, A., Belvisi, D., Marsili, L., La Cesa, S., Truini, A., Crucci, G., & Berardelli, A. (2013). Heat-evoked experimental pain induces long-term potentiation-like plasticity in human primary motor cortex. *Cerebral Cortex, 23*, 1942–1951. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs182>
- Svensson, P., Miles, T. S., McKay, D., & Ridding, M. C. (2003). Suppression of motor evoked potentials in a hand muscle following prolonged painful stimulation. *European Journal of Pain, 7*, 55–62. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00050-2)
- Tamburin, S., Fiaschi, A., Andreoli, A., Marani, S., & Zanette, G. (2005). Sensorimotor integration to cutaneous afferents in humans: The effect of the size of the receptive field. *Experimental Brain Research, 167*, 362–369. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0041-y>
- Tamburin, S., Manganotti, P., Zanette, G., & Fiaschi, A. (2001). Cutaneomotor integration in human hand motor areas: somatotopic effect and interaction of afferents. *Experimental Brain Research, 141*, 232–241. <https://doi.org/10.1007/s002210100859>
- Traverse, É., Brun, C., Harnois, É., & Mercier, C. (2020). Impact of experimental tonic pain on corrective motor responses to mechanical perturbations. *Neural Plasticity, 2020*.
- Tsao, H., Tucker, K. J., & Hodges, P. W. (2011). Changes in excitability of corticomotor inputs to the trunk muscles during experimentally-induced acute low back pain. *Neuroscience, 181*, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.033>
- Urban, P. P., Solinski, M., Best, C., Rolke, R., Hopf, H. C., & Dieterich, M. (2004). Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation. *Muscle and Nerve, 29*, 663–669. <https://doi.org/10.1002/mus.20011>
- Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Le Pera, D., Profice, P., Saturno, E., & Tonali, P. (2001). Inhibition of biceps brachii muscle motor area by painful heat stimulation of the skin. *Experimental Brain Research, 139*, 168–172. <https://doi.org/10.1007/s002210100753>
- Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Le Pera, D., Saturno, E., & Tonali, P. (1999). Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clinical Neurophysiology, 110*, 1475–1480. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00075-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00075-9)
- van Tulder, M., Furlan, A., Bombardier, C., & Bouter, L. (2003). Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine, 28*(12), 1290–1299.
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software, 36*, 1–48.
- Wongpakaran, N., Wongpakaran, T., Wedding, D., & Gwet, K. L. (2013). A comparison of Cohen's Kappa and Gwet's AC1 when calculating inter-rater reliability coefficients: A study conducted with personality disorder samples. *BMC Medical Research Methodology, 13*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-61>
- Zhang, Y., Boudreau, S., Wang, M., Wang, K., Sessle, B., Arendt-Nielsen, L., & Svensson, P. (2010). Effects of periodontal afferent inputs on corticomotor excitability in humans. *Journal of Oral Rehabilitation, 37*, 39–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2009.02016.x>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Rohel A, Bouffard J, Patricio P, et al. The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2021;00:1–18. <https://doi.org/10.1002/ejp.1746>