

# Table des matières

RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	V
TABLE DES MATIÈRES.....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XII
DÉDICACE.....	XIV
REMERCIEMENTS.....	XV
AVANT-PROPOS.....	XVII
<b>CHAPITRE 1: INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1 INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
1.2 APERÇU DE LA THÈSE.....	3
1.3 CONTRÔLE MOTEUR.....	4
1.3.1 <i>Cadre théorique du contrôle moteur.....</i>	<i>4</i>
1.3.2 <i>Contrôle de la marche.....</i>	<i>8</i>
1.3.3 <i>Résumé de la section.....</i>	<i>12</i>
1.4 L'APPRENTISSAGE MOTEUR.....	12
1.4.1 <i>Processus impliqués dans la phase d'acquisition de l'apprentissage moteur.....</i>	<i>13</i>
1.4.2 <i>Processus impliqués dans la rétention et la généralisation de l'apprentissage moteur</i>	<i>18</i>
1.4.3 <i>Structures neuronales impliquées dans l'apprentissage moteur.....</i>	<i>22</i>
1.4.4 <i>L'apprentissage moteur lors de tâches impliquant la locomotion.....</i>	<i>25</i>
1.4.5 <i>Résumé de la section.....</i>	<i>26</i>
1.5 LA DOULEUR.....	26
1.5.1 <i>Phénomène de la douleur.....</i>	<i>26</i>
1.5.2 <i>La douleur expérimentale chez l'humain : avantages et inconvénients.....</i>	<i>28</i>
1.5.3 <i>Mécanismes neuronaux liés à la perception de la douleur aiguë.....</i>	<i>30</i>
1.5.4 <i>Résumé de la section.....</i>	<i>32</i>
1.6 INFLUENCE DE LA DOULEUR SUR LE CONTRÔLE MOTEUR.....	33
1.6.1 <i>Théories expliquant l'effet de la douleur sur le contrôle moteur.....</i>	<i>33</i>
1.6.2 <i>Changements moteurs avec la douleur : évaluation comportementale.....</i>	<i>36</i>
1.6.3 <i>Effet de la douleur sur les processus et structures du système nerveux central</i>	<i>40</i>
<i>impliqués dans le contrôle et l'apprentissage moteur.....</i>	<i>40</i>
1.6.4 <i>Résumé de la section.....</i>	<i>43</i>
1.7 INFLUENCE DE LA DOULEUR SUR L'APPRENTISSAGE MOTEUR.....	43
1.8 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	47

<b>CHAPITRE 2: MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE .....</b>	<b>49</b>
2.1 DEVIS EXPÉRIMENTAL .....	49
2.2 TÂCHE D'ADAPTATION LOCOMOTRICE.....	50
2.3 COLLECTE ET ANALYSE DES DONNÉES .....	52
2.4 ANALYSES STATISTIQUES.....	53
<b>CHAPITRE 3: TONIC PAIN EXPERIENCED DURING LOCOMOTOR TRAINING IMPAIRS RETENTION DESPITE NORMAL PERFORMANCE DURING ACQUISITION.....</b>	<b>54</b>
3.1 RÉSUMÉ.....	54
3.2 ABSTRACT : .....	54
3.3 INTRODUCTION .....	55
3.4 MATERIAL AND METHODS.....	56
3.4.1 <i>Paradigm selected to assess motor learning</i> .....	57
3.4.2 <i>Procedures</i> .....	58
3.4.3 <i>Data acquisition</i> .....	59
3.4.4 <i>Data processing and analysis</i> .....	60
3.5 RESULTS.....	62
3.5.1 <i>Effect of pain on baseline gait characteristics</i> .....	62
3.5.2 <i>Effect of pain on the acquisition and retention of motor learning</i> .....	63
3.6 DISCUSSION .....	64
3.7 CONCLUSION .....	67
<b>CHAPITRE 4: MOTOR PERFORMANCE IS UNAFFECTED BY TONIC CUTANEOUS PAIN WHEN EXPERIENCED DURING THE ACQUISITION AND NEXT DAY RETENTION OF LOCOMOTOR ADAPTATION .....</b>	<b>69</b>
4.1 RÉSUMÉ.....	69
4.2 ABSTRACT.....	70
4.3 INTRODUCTION.....	70
4.4 METHOD .....	71
4.4.1 <i>Experimental procedure</i> .....	72
4.4.2 <i>Experimental pain induction</i> .....	73
4.4.3 <i>Data collection</i> .....	74
4.4.4 <i>Data analysis</i> .....	74
4.4.5 <i>Statistics</i> .....	76
4.5 RESULTS.....	76
4.5.1 <i>Experimental pain intensity</i> .....	76
4.5.2 <i>Effect of pain on baseline gait parameters</i> .....	76
4.5.3 <i>Effect of pain on motor learning</i> .....	76
4.6 DISCUSSION .....	79
4.7 CONCLUSION .....	82
<b>CHAPITRE 5: EFFECT OF EXPERIMENTAL MUSCLE PAIN ON THE ACQUISITION AND RETENTION OF LOCOMOTOR ADAPTATION: DIFFERENT MOTOR STRATEGY FOR A SIMILAR PERFORMANCE.....</b>	<b>84</b>
5.1 RÉSUMÉ.....	84

5.2	ABSTRACT.....	85
5.3	INTRODUCTION.....	85
5.4	METHODS.....	87
5.4.1	<i>Experimental procedure.....</i>	87
5.4.2	<i>Pain protocol.....</i>	89
5.4.3	<i>Variables of interest.....</i>	89
5.4.4	<i>Data analysis.....</i>	89
5.4.5	<i>Statistics.....</i>	91
5.5	RESULTS.....	91
5.5.1	<i>Effect of muscle pain on motor learning.....</i>	92
5.5.2	<i>Effect of pain on baseline walking.....</i>	97
5.6	DISCUSSION.....	97
5.7	CONCLUSION.....	101
<b>CHAPITRE 6: DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>		<b>103</b>
6.1	EFFET DE LA DOULEUR SUR L'AMÉLIORATION DE LA PERFORMANCE DES PARTICIPANTS LORS DE L'APPRENTISSAGE MOTEUR.....	104
6.1.1	<i>Effet de la douleur sur l'amélioration de la performance lors de la phase d'acquisition de l'apprentissage moteur.....</i>	104
6.1.2	<i>Effet de la douleur sur la rétention de l'apprentissage moteur.....</i>	109
6.2	EFFET DE LA DOULEUR SUR LES STRATÉGIES MOTRICES LORS DE LA PHASE D'ACQUISITION D'APPRENTISSAGE MOTEUR.....	114
6.3	IMPLICATIONS DES RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA THÉORIE D'ADAPTATION À LA DOULEUR DE HODGES ET TUCKER.....	117
6.4	FORCES ET LIMITES DE LA THÈSE.....	118
6.5	PERSPECTIVES POUR LA RECHERCHE ET LA PRATIQUE CLINIQUE.....	123
<b>CHAPITRE 7: CONCLUSION.....</b>		<b>125</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>126</b>
<b>ANNEXE I : EFFECT OF EXPERIMENTAL PAIN ON CORTICOSPINAL EXCITABILITY OF NEIGHBOURING MUSCLES: A SYSTEMATIC REVIEW OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION STUDIES.....</b>		<b>147</b>
<b>ANNEXE II : EFFECT OF TONIC PAIN ON MOTOR ACQUISITION AND RETENTION WHILE LEARNING TO REACH IN A FORCE FIELD.....</b>		<b>174</b>

## Liste des tableaux

Tableau 4.1 Post-hoc analyses for the Time x Group interaction on the CoG <sub>error</sub> variable.....	79
Tableau 5.1 Results of planned post-hoc analyses for the CoG error variable (Time x Day x Group interaction). .....	95
Tableau 5.2 ANOVAs computed for TAratio variables. Italic font identifies statistically significant results.....	95
Tableau 6.1 Effets de la douleur sur la performance motrice lors des phases d'acquisition et de rétention d'apprentissages moteurs.....	106

# Liste des figures

Figure 1.1 Théorie du contrôle moteur à rétroaction optimale .....	6
Figure 1.2 Réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle de la locomotion .....	11
Figure 1.3 Modèle circulaire de la douleur .....	28
Figure 1.4 Bases neurophysiologiques de la perception et de la modulation de la douleur aigüe.....	32
Figure 1.5 Modèle d'adaptation à la douleur de Hodges et Tucker.....	35
Figure 1.6 Effets de la douleur sur les processus impliqués lors du contrôle moteur. ....	41
Figure 1.7 Effet de la nociception sur l'apprentissage spinal .....	46
Figure 2.1 Devis expérimental .....	50
Figure 2.2 Adaptation à un champ de force durant la marche.....	51
Figure 3.1 Methods .....	59
Figure 3.2 Mean stance-to-swing TA activation during Baseline 1 and Baseline 2.....	63
Figure 3.3 Results on mean absolute error variable.....	64
Figure 3.4 Tibialis anterior muscle activity on Day 1.....	65
Figure 4.1 Methods .....	73
Figure 4.2 Qualitative presentation of the results during the acquisition of motor skill (Day1).....	77
Figure 4.3 Results for ankle kinematic outcome measures .....	78
Figure 5.1 Methods.....	88
Figure 5.2 Time course of muscle pain intensity.....	92
Figure 5.3 Qualitative presentation of the results.....	93
Figure 5.4 Results on kinematic variables .....	94
Figure 5.5 Results on electromyographic variables.....	96

# Liste des abréviations

Adapt. : Adaptation  
ADM : Abducteur du petit doigt  
AMT : Seuil moteur en actif  
AMS : Aire motrice supplémentaire;  
Amyg : Amygdale  
ANOVA : Analyse de variance  
APA : Ajustements posturaux anticipatoires  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
BB : Biceps brachi  
BLA : Amygdale basolatérale  
CCA : Cortex cingulaire antérieur  
CCP : Cortex cingulaire postérieur  
CeA : Noyau central de l'amygdale  
cm : Centimètre  
COG<sub>error</sub> : Centre de gravité de l'erreur cinématique  
CPP / PPC : Cortex pariétal postérieur  
CT : Contact talon  
cut. : Cutanée  
CVPIS : Contrôle visumoteur de la force de préhension isométrique séquentielle  
DOMS : *Delayed onset muscle soreness*  
ECR : Extenseur radial du carpe  
EHO / rAFO : Orthèse robotisée électro-hydraulique  
EMG : Électromyographie  
Erreur abs. moy. : Erreur absolue moyenne  
FDI : Premier interosseux dorsal  
fERR : Erreur final  
FR : Formation réticulée  
FCR : Fléchisseur radial du carpe  
FPB : Court fléchisseur du pouce  
GB : Ganglions de la base  
GPC : Générateurs de patrons centraux  
HS : Saline hypertonique  
HT : Hypothalamus  
Hz : Hertz  
iANG : Angle initial de la déviation  
IASP : Association international pour la recherche sur la douleur  
ICC : Coefficient de corrélation intraclasse  
IRD PQ : Institut de réadaptation en déficience physique de Québec  
IRMf / fMRI : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle  
ISI : Intervalle inter-stimulations  
J1 : Jour 1 (acquisition)  
J2 : Jour 2 (rétention)  
LA : Amygdale latérale  
LC : Locus coeruleus  
LES : Érecteur du rachis  
MEP : Potentiel moteur évoqué  
mL : Millilitre  
min : Minute

MRV : Médulla rostro-ventromédiale  
ms : Milliseconde  
m/s : Mètre par seconde  
MSK : Musculosquelettique  
MSO : Intensité maximale du stimulateur  
musc. : Musculaire  
MVC : Contraction isométrique maximale  
M1 : Cortex moteur primaire  
Nm : Newton-mètre  
NRD : Noyau réticulaire dorsal  
NRS : Échelle numérique  
OE : Oblique externe  
PAG : Substance grise périaqueducal;  
PB : Noyau parabrachial;  
PF : Cortex préfrontal;  
PFC : Commande en force maximale  
PRISMA : Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses  
QualSyst: Quality assessment for evaluating primary research studies  
RA: Droit abdominal  
Rép. mvt index : Répétition de mouvements de l'index  
RLD : Région locomotrice diencephalique  
RLM : Région locomotrice mésencéphalique  
RMT : Seuil moteur au repos  
rTMS : Stimulations magnétiques transcrâniennes répétées  
SCI : Lésion médullaire  
SEM : Erreur standardisée de la moyenne  
SENIAM : Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles  
Séq. : Séquence  
SMD : Différences des moyennes standardisée  
SNC / CNS : Système nerveux central  
SOL : Soléaire  
SP : Soulèvement du pied  
Suivi F. : Suivi de force  
S1 : Cortex somatosensoriel primaire  
S2 : Cortex somatosensoriel secondaire  
TA : Tibial antérieur  
TB : Triceps brachi  
tDCS : Stimulation transcrânienne à courant continu  
TES : Stimulation électrique transcrânienne  
Théorie OFC : Théorie du contrôle moteur à rétroaction optimale  
TMS : Stimulation magnétique transcrânienne  
TrA : Abdominal transverse  
VL : Vaste latéral  
VM : Vaste médial

# Dédicace

*À Corinne et Raphaël.*

# Remerciements

Avant de débiter, je désire remercier plusieurs personnes sans qui le travail ayant mené à cette thèse aurait été impossible, ou moins agréable. D'abord, j'ai eu la chance d'être supervisé par un trio de chercheurs formant une équipe exceptionnelle autant au niveau de leur créativité, de leur productivité que de leur humanité : Dre Catherine Mercier, Dr Laurent Bouyer et Dr Jean-Sébastien Roy. Je tiens à les remercier pour l'excellence de leur encadrement dans mes travaux de recherche et pour leur appui sans lequel je n'aurais pas autant bénéficié des opportunités que se sont présentées au cours des six dernières années. Je tiens aussi à les remercier de démontrer chaque jour qu'il est possible de s'établir en tant que chercheur de haute qualité tout en bâtissant une belle vie de famille. J'aimerais aussi à remercier Steve Forest pour son assistance technique avec l'équipement de laboratoire et pour son aide lors des collectes de données et Jean Leblond pour ses conseils sur les statistiques. Merci aussi à Mathieu Baril et Maxime Billot qui ont aidé au bon déroulement des expérimentations ainsi qu'à tous les participants ayant donné de leur temps.

J'aimerais également saluer les collègues et amis du CIRRIIS qui ont grandement contribué à rendre mes études aux cycles supérieurs inoubliables. Nos échanges remplis de contenu scientifique, ou moins, dans les cadres de porte ou sur les vieux sofas ont contribué au plaisir quotidien que j'ai eu à réaliser les travaux décrits dans cette thèse. Merci à Cécilia, Clémentine, Fanny, Joëlle, Mélanie et Nicolas de m'avoir souvent fait rire trop fort dans le bureau. Merci à Stéphanie et Michaël que j'ai dérangés plus souvent qu'à leur tour lorsque j'avais besoin d'éloigner mes yeux de l'écran de mon ordinateur quelques minutes. Merci Mathieu Grégoire pour les rounds de golf entre deux rencontres du comité étudiant.

I would also like to thank Dr Paul Hodges and his team (Sauro Salomoni, Kylie Tucker, Wolbert Van den Hoorn, Enrico de Martino and Markus Kiels) for the ten weeks I had the opportunity to spend in their laboratory. A special thank to Sauro for his patience and wisdom during the intense period of data collection, and for the couple of weekends spent together, and with Enrico, visiting Brisbane and the surroundings.

Le soutien de ma famille a été très important durant toute la durée de mes études. Merci à mes parents, Martial et Suzanne, à ma sœur Annie et à son conjoint Stéphane qui sont toujours prêts à m'appuyer dans mes projets, même si ça implique que je sois loin d'eux. Merci à Mika et Raphaël pour votre bonne humeur contagieuse! Merci aussi aux membres de ma belle-famille : Guy, Denise, Paule, Laurie et Alexis pour l'accueil que vous m'avez offert dans votre famille. Merci aussi de toujours être prêt à vous sacrifier pour garder Raphaël quand nous avons besoin! Finalement, merci à ma merveilleuse femme Corinne de partager avec moi tous les beaux moments de la vie ainsi que ceux plus difficiles. Merci de me remonter le moral dans mes moments de doute et d'être à mes côtés dans tous mes projets. Je suis comblé par la vie que nous bâtissons ensemble et avec Raphaël, notre plus grande fierté. Je vous aime plus que tout!

Mes études aux cycles supérieurs ont été financées par les Instituts de recherche en santé du Canada, les Fonds de recherche du Québec – Santé et l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Des subventions des Instituts de recherche en santé du Canada et du Réseau québécois de recherche sur la douleur ont permises la réalisation des projets.

# Avant-propos

Les Chapitres 3, 4 et 5 ainsi que les Annexes I et II de cette thèse ont été rédigés sous forme d'articles scientifiques. Les articles constituant le Chapitre 3 (*The Journal of Neuroscience*) et l'Annexe II (*PLOS one*) sont publiés. Le contenu de ces articles est identique à celui des versions publiées. La mise en page du Chapitre 3 a par contre été modifiée. L'article présenté dans le Chapitre 4 a récemment été soumis à *Neural Plasticity*. Le Chapitre 5 (*The Journal of Neurophysiology*) et l'Annexe I (*The European Journal of Pain*) sont en préparation pour être soumis prochainement. Pour tous ces articles, sauf celui présenté à l'Annexe II, j'ai contribué à l'élaboration de la recherche, coordonné la collecte et l'analyse des données, contribué à l'interprétation des résultats et rédigé en tant qu'auteur principal. J'ai contribué à l'élaboration de la recherche, l'interprétation des résultats et la rédaction de l'article présenté à l'Annexe II comme auteur secondaire.

Catherine Mercier, Laurent Bouyer et Jean-Sébastien Roy, mes directeurs de recherche, ont contribué à l'élaboration de la recherche, l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction des articles pour tous les projets de recherche. Paul Hodges, Kylie Tucker, Wolbert Van den Hoorn et Sauro Salomoni ont contribué à l'élaboration de la recherche, l'interprétation des résultats et la rédaction de l'article présenté au Chapitre 5. Sauro Salomoni a aussi coordonné avec moi la collecte des données pour ce projet. Martin Gagné et Mélanie Lamothe ont contribué à l'élaboration de la recherche, la collecte et l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction de l'article présenté à l'Annexe II. Mélanie Lamothe est d'ailleurs l'auteure principale de cet article. Finalement, Maxime Billot et Nicolas Mavromatis ont contribué à l'élaboration de la recherche, à l'analyse des articles recensés dans la revue systématique présentée à l'Annexe I ainsi qu'à la rédaction de l'article.

## **Chapitre 3 : Tonic pain experienced during locomotor training impairs retention despite normal performance during acquisition**

Coauteurs : Jason Bouffard, Laurent J. Bouyer, Jean-Sébastien Roy, Catherine Mercier

Publié le 9 juillet 2014 : *The Journal of Neuroscience*. 34(28) : 9190-9195.

**Chapitre 4 : Motor performance is unaffected by tonic cutaneous pain when experienced during the acquisition and next day retention of locomotor adaptation**

Coauteurs : Jason Bouffard, Laurent J. Bouyer, Jean-Sébastien Roy, Catherine Mercier  
*Soumis le 19 août 2016 à Neural Plasticity.*

**Chapitre 5 : Effect of experimental muscle pain on the acquisition and retention of locomotor adaptation: different motor strategy for a similar performance.**

Coauteurs : Jason Bouffard, Sauro E Salomoni, Catherine Mercier, Kylie Tucker, Jean-Sébastien Roy, Wolbert Van den Hoorn, Paul W Hodges, Laurent J Bouyer  
*En préparation pour soumission à The Journal of Neurophysiology*

**Annexe I : Effect of experimental pain on corticospinal excitability of neighbouring muscles: a systematic review of transcranial magnetic stimulation studies**

Coauteurs : Jason Bouffard, Nicolas Mavromatis, Maxime Billot, Laurent J. Bouyer, Jean-Sébastien Roy, Catherine Mercier  
*En préparation pour soumission à The European Journal of Pain*

**Annexe II : Effect of Tonic Pain on Motor Acquisition and Retention while Learning to Reach in a Force Field**

Coauteurs : Mélanie Lamothe, Jean-Sébastien Roy, Jason Bouffard, Martin Gagné, Laurent J. Bouyer, Catherine Mercier  
*Publié dans PLOS one le 9 juin 2014. PLoS ONE 9(6): e99159*

# Chapitre 1: Introduction

## 1.1 Introduction générale

La douleur et les incapacités locomotrices sont vécues simultanément par une importante proportion d'individus ayant recours à des services de réadaptation physique. Bien que ces deux problématiques soient généralement traitées de manière parallèle en clinique (Mercier et al., 2016), les données épidémiologiques suggèrent qu'elles ne sont pas indépendantes l'une de l'autre. Près de la moitié des individus ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC) rapporte de la douleur, de l'enflure ou des raideurs dans leurs articulations (Hettiarachchi et al., 2011). Soixante-huit pour cent de ces individus ayant de la douleur ont de la difficulté à marcher ou à se tenir debout, alors que de telles difficultés sont vécues par seulement 29 % des personnes ayant subi un AVC, mais ne présentant pas de symptômes articulaires (Hettiarachchi et al., 2011). À travers les études, la douleur est rapportée en moyenne chez 57 % des personnes ayant subi une lésion médullaire (van Gorp et al., 2015). Dans la première année suivant une telle blessure, le mode de locomotion utilisé par les individus change fréquemment. Une recherche a montré que les patients marchant tôt après leur lésion, mais devant utiliser un fauteuil roulant un an plus tard, ressentait plus de douleur que ceux n'ayant pas vécu une telle régression dans leurs capacités (Riggins et al., 2011). Les gens ayant vécu la transition inverse (du fauteuil roulant à la marche) étaient quant à eux ceux vivant avec le moins de douleur (Riggins et al., 2011). Cela suggère que la douleur peut influencer l'évolution des incapacités motrices à la suite de ce type de blessure (bien que les auteurs de l'étude aient suggéré à l'inverse que la régression des capacités motrices soit une cause de l'augmentation de douleur (Riggins et al., 2011)). Suite à une amputation du membre inférieur, près d'un patient sur trois vit avec des douleurs fantômes tous les jours (Bosmans et al., 2010), et la douleur mesurée quatre à cinq semaines après l'opération a été identifiée comme un prédicteur des capacités locomotrices six mois plus tard (O'Neill and Evans 2009). La douleur et les difficultés à la marche sont aussi fréquentes chez les clientèles prises en charge en réadaptation musculosquelettique. Chez les personnes ayant subi une fracture de cheville, l'intensité de la douleur au retrait du plâtre permet de prédire une portion des incapacités vécues quatre et douze semaines plus tard (Lin et al., 2009).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'influence de la douleur sur le pronostic fonctionnel des individus ayant recours aux services de réadaptation physique. Par exemple, la

la douleur est souvent associée à de la détresse psychologique pouvant à son tour influencer la récupération fonctionnelle des individus (Ramond et al., 2011). Par ailleurs, la douleur est reconnue pour influencer la manière avec laquelle nous bougeons et l'activité des structures neuronales impliquées dans le contrôle moteur de plusieurs façons (Bank et al., 2013). Or, une partie importante des interventions proposées en réadaptation physique vise la récupération des capacités motrices grâce à des interventions basées sur les principes d'apprentissage moteur. On n'a qu'à penser aux individus devant réapprendre à marcher suite à un AVC ou une lésion médullaire ou encore aux personnes amputées devant apprendre à utiliser une prothèse. Afin de profiter au maximum de ces interventions, ces individus doivent être dans des conditions optimales pour apprendre de nouvelles tâches motrices. Considérant l'importance de l'apprentissage moteur dans la réadaptation physique et la prévalence de la douleur chez les individus ayant recours à ces services, il est surprenant de constater la rareté des études s'étant intéressées à l'interaction entre ces deux phénomènes.

L'objectif général de cette thèse est donc d'évaluer l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur. La récupération de la mobilité est fréquemment identifiée comme une priorité pour les individus ayant des incapacités physiques suite à une lésion médullaire (Simpson et al., 2012) ou un AVC (Bohannon et al., 1988; Harris and Eng 2004). Pour cette raison, l'apprentissage durant la locomotion sera traité avec une attention particulière dans la présente thèse. Les études qui y sont présentées ont été réalisées auprès de participants en santé chez qui une douleur expérimentale a été induite. De cette façon, il est possible d'isoler l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur, éliminant ainsi les variables confondantes inhérentes à l'évaluation de populations cliniques (lésions musculosquelettiques ou neurologiques, médication, immobilisation, problème de sommeil, etc.). Un paradigme bien connu d'adaptation motrice a été utilisé. Durant l'adaptation motrice, les participants doivent apprendre à modifier leurs comportements moteurs en réponse à une perturbation de l'environnement dans lequel la tâche est réalisée. La perturbation utilisée est un champ de force résistant les mouvements de la cheville durant la marche.

## 1.2 Aperçu de la thèse

La présente thèse sera présentée en six chapitres. Dans les prochaines sections du **Chapitre 1**, les fondements théoriques sur lesquels s'appuient les projets de recherche réalisés seront présentés. La **section 1.3** portera sur les processus et les structures neuronales impliqués dans le contrôle moteur dans des tâches ne nécessitant pas d'apprentissage pour un individu. Le contrôle de la locomotion sera traité plus en détail dans cette section. L'apprentissage moteur sera le sujet de la **section 1.4**. Une attention plus particulière sera accordée au paradigme d'adaptation motrice, ciblé dans le reste de la thèse. Dans la **section 1.5**, le phénomène de la douleur sera défini de façon à exposer son aspect multidimensionnel. Les mécanismes neuronaux liés à la perception de la douleur aiguë, allant de la transduction de l'information nociceptive en périphérie à son traitement dans les centres supérieurs, seront brièvement décrits. Dans la **section 1.6**, l'état des connaissances sur les effets de la douleur sur le contrôle moteur sera présenté. Les effets comportementaux ainsi que l'influence de la douleur sur l'activité de circuits neuronaux impliqués dans le contrôle du mouvement seront exposés. Une revue systématique concernant l'effet de la douleur sur l'excitabilité corticospinale, l'un des mécanismes neuronaux pouvant expliquer les effets de la douleur sur le mouvement, se trouve à l'**Annexe I**. La **section 1.7** présentera les données disponibles dans la littérature scientifique concernant l'effet de la douleur et de la nociception sur l'apprentissage moteur. Finalement, les **objectifs et hypothèses** de recherche de la thèse seront formulés dans la **section 1.8**. Le **Chapitre 2** présentera les éléments méthodologiques communs aux trois études principales de la thèse. Les trois chapitres suivants seront présentés en anglais, étant des articles soumis ou publiés dans des revues scientifiques. Les **Chapitres 3 et 4** concerneront l'effet de la douleur tonique cutanée sur l'acquisition et la rétention d'une adaptation locomotrice. Alors que la rétention a été évaluée en absence de douleur dans l'étude présentée au **Chapitre 3**, elle a été évaluée en présence de douleur dans le **Chapitre 4**. Cela a permis de déterminer si le contexte de cette évaluation influence les résultats. Le **Chapitre 5** concerne l'effet de la douleur tonique musculaire sur l'acquisition et la rétention d'une adaptation locomotrice. Un article se trouvant à l'**Annexe II**, aussi rédigé en anglais, permettra d'établir l'effet de la douleur cutanée tonique sur l'acquisition et la rétention d'une adaptation motrice durant une tâche de pointage. Dans le **Chapitre 6**, une discussion générale des résultats obtenus dans ces projets sera réalisée.

## 1.3 Contrôle moteur

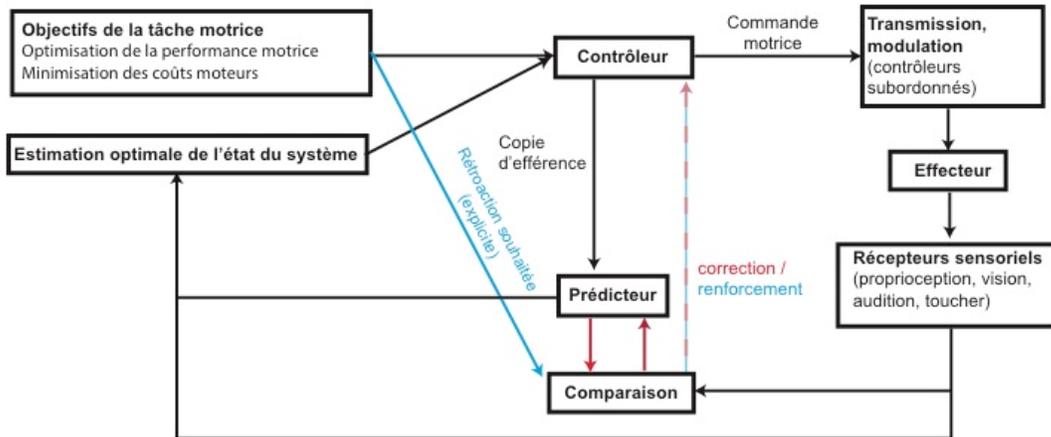
Le système moteur représente le principal outil nous permettant d'interagir avec notre environnement. La fluidité des mouvements réalisés dans la vie de tous les jours et la facilité avec laquelle nous les exécutons résultent d'un système de contrôle extrêmement efficace. Ce système doit aussi être flexible afin de nous permettre de répondre à nos besoins dans un environnement changeant constamment. La présente section introduira les processus impliqués dans le contrôle moteur autour du cadre conceptuel présenté à la Figure 1.1. Après une présentation générale, le contrôle de la locomotion sera abordé plus en détail. Les processus impliqués dans l'apprentissage de nouvelles habiletés motrices feront l'objet de la section 1.4.

### 1.3.1 Cadre théorique du contrôle moteur

Le contrôle moteur peut être défini comme « la capacité à réguler ou à diriger les mécanismes essentiels aux mouvements » (traduction libre de Shumway-Cook and Woollacott 2012, p.3). Le cadre théorique choisi dans cette thèse et illustré dans la Figure 1.1 est inspiré principalement de la théorie du contrôle moteur à rétroaction optimale (*optimal feedback control : OFC*) (Diedrichsen et al., 2010a; Scott 2004; Shadmehr and Krakauer 2008; Todorov and Jordan 2002). Cette théorie a été choisie puisqu'elle englobe les forces des théories classiques basées sur la rétroaction (e.g. théorie du point d'équilibre (Feldman and Levin 2009)) et sur la prédiction (p.ex. théorie du modèle interne (Kawato 1999)). Les éléments impliqués dans le contrôle moteur lors de tâches familières pour l'individu sont d'abord illustrés grâce aux flèches noires. Les caractéristiques du modèle utiles pour l'apprentissage moteur sont illustrées par des flèches de couleur et seront abordées dans la section 1.4. Ce cadre théorique sera également repris dans la section 1.6.3, qui s'attardera aux impacts de la douleur sur le contrôle moteur.

Selon la théorie OFC, le contrôle volontaire d'un mouvement serait réalisé par l'optimisation de deux paramètres : un indice de performance en lien avec l'objectif explicite de la tâche et le coût lié à l'exécution de la commande motrice (Todorov and Jordan 2002). Dans les articles appuyant cette théorie, cela se traduit par une fonction minimisant l'erreur de mouvement (e.g. l'écart par rapport à une cible) et une variable décrivant l'intensité de la commande motrice mise au carré (par exemple, l'activité musculaire) (Diedrichsen et al., 2010a; Scott 2004; Shadmehr and Krakauer 2008; Todorov and Jordan 2002). La fonction de contrôle serait aussi dépendante d'un autre

paramètre important, c'est-à-dire l'état estimé du système au moment de réaliser l'action. Cette estimation serait réalisée en combinant les différentes sources d'informations sensorielles disponibles à un temps donné avec une prédiction de la rétroaction sensorielle qui aurait dû résulter des commandes motrices produites aux instants précédents. Ce processus implique qu'un « prédicteur », ou modèle direct (*forward model*), reçoive une copie de la commande motrice (copie efférente) et la transforme en une rétroaction sensorielle attendue. Le cervelet serait la structure neuronale faisant ce travail (Shadmehr and Krakauer 2008). La contribution relative de chacune de ces sources d'information varierait en fonction de leur fiabilité (i.e. inverse de leur variance) (Ronsse et al., 2009) et de leur implication dans la tâche motrice effectuée (Sober and Sabes 2005). Par exemple, la vision du segment corporel effectuant un mouvement d'atteinte vers une cible visible en plein jour serait plus importante qu'à la pénombre (fiabilité de l'information). Cette information visuelle contribuerait aussi davantage au contrôle moteur d'un individu pointant vers un point lumineux présenté sur une table opaque que vers son doigt controlatéral placé sous celle-ci (implication dans la tâche). Cette combinaison de différentes sources d'information assure la fidélité de l'estimation de la situation de départ lors de l'exécution d'un mouvement malgré le bruit inhérent à l'activité neuronale (Ronsse et al., 2009). Le cortex pariétal postérieur joue probablement un rôle dans l'intégration de ces différentes sources d'information grâce à ses connexions avec les différentes aires sensorielles et motrices (Shadmehr and Krakauer 2008). Le « contrôleur » choisirait alors une commande motrice faisant passer le système de son état actuel à l'état désiré de façon optimale (en terme de performance et de coût). Les neurones des aires prémotrices reçoivent à la fois de l'information des aires pariétales postérieures et des réseaux du cortex préfrontal et des ganglions de la base impliqués dans la prise de décision. Ils sont donc de bons candidats pour jouer ce rôle de contrôleur (Cisek and Kalaska 2010; Shadmehr and Krakauer 2008). La commande motrice sélectionnée est ensuite lancée et transmise à la moelle épinière par les neurones de projection du contrôleur situés notamment dans le cortex moteur primaire (M1). Cette commande motrice entraîne ultimement en l'activation synaptique des motoneurones alpha contrôlant les muscles impliqués dans le mouvement. La rétroaction sensorielle polymodale résultant de l'action motrice ainsi que la prédiction faite à partir de la copie efférente permettrait d'estimer le nouvel état du système. Ceci assurerait la « supervision » du mouvement en cours et/ou la préparation des mouvements suivants.



**Figure 1.1 Théorie du contrôle moteur à rétroaction optimale**

(Optimal feedback control [OFC], inspirée de (Shadmehr and Krakauer 2008; Todorov and Jordan 2002)). Cette figure illustre ma représentation des différents éléments impliqués dans le contrôle moteur volontaire, inspirée de la théorie OFC. La terminologie a été traduite et simplifiée étant donné l'existence d'une certaine hétérogénéité dans la littérature. La distribution des structures impliquées dans le contrôle moteur tout le long de l'axe neuronal a été prise en compte par l'ajout des contrôleurs subordonnés dans la figure. Finalement, les processus impliqués dans l'acquisition d'habiletés motrices ont été ajoutés. Les flèches noires présentent les processus impliqués dans le contrôle des mouvements ne nécessitant pas d'apprentissage pour un individu. Les flèches colorées représentent deux processus impliqués lors de l'acquisition d'habiletés motrices. Les flèches rouges illustrant l'apprentissage par correction d'erreurs de mouvement alors que les flèches bleues, la recherche de rétroaction positive.

Une caractéristique bien connue du système musculosquelettique est sa redondance mécanique (Bernstein 1967; Todorov and Jordan 2002). C'est-à-dire que plusieurs muscles sont généralement disponibles pour réaliser un même mouvement articulaire. Chaque muscle est constitué d'une multitude d'unités motrices qui peuvent théoriquement être recrutées de différentes façons pour un résultat similaire. La redondance des solutions motrices augmente avec la complexité de la tâche. En effet, en plus de la redondance mécanique décrite précédemment, des tâches complexes impliquent la coordination de plusieurs articulations dans le temps. Plusieurs combinaisons de mouvements articulaires peuvent être utilisées pour réaliser une tâche motrice, telle que l'atteinte d'une cible avec le membre supérieur. Un avantage de la théorie OFC est que les paramètres utilisés par le contrôleur sont centrés sur l'objectif explicite de la tâche et sur la réduction du coût énergétique. Le contrôleur modifierait donc ses commandes motrices uniquement lorsque l'objectif de la tâche ne serait pas rempli ou que les efforts liés à ces commandes seraient trop importants. Les commandes motrices ayant le même impact sur ces deux paramètres auraient donc la même probabilité d'être sélectionnées. Le contrôleur ne devrait donc pas activement gérer l'abondance des solutions motrices. De

ce point de vue, l'abondance motrice constitue plutôt un avantage pour les individus, leur conférant de la flexibilité pour l'atteinte de leur but (Todorov and Jordan 2002).

Cette théorie demeure cependant une représentation très simplifiée du contrôle moteur. Lors des activités motrices naturelles, l'objectif explicite d'une tâche est souvent complexe et difficile à modéliser, limitant l'utilisation du modèle afin de prédire le comportement moteur. De plus, le coût d'un choix moteur n'implique pas uniquement le simple coût énergétique lié à une commande motrice. Par exemple, lorsqu'un individu effectue un mouvement rapide avec un membre, des moments de force sont transmis à l'ensemble de son corps provoquant une déstabilisation posturale. Il est évident que le maintien postural, absent de la présente théorie, doit être inclus dans une fonction d'optimisation des commandes motrices afin d'assurer la sécurité de l'individu (Shadmehr and Krakauer 2008). Il a d'ailleurs été démontré que dans ce type de tâche, les muscles impliqués dans le contrôle postural sont activés avant ceux participant à l'exécution du mouvement (Belen'kii et al., 1967; Friedli et al., 1984; Hodges and Richardson 1997). Ces ajustements posturaux anticipatoires permettent de répondre aux besoins posturaux de l'individu afin d'assurer sa sécurité et sa capacité à poursuivre la tâche motrice en cours avec un minimum de perturbation. Des observations similaires ont été réalisées lorsque la perturbation est provoquée par un élément externe à l'individu. Par exemple, si un objet supporté par un individu avec un bras est soulevé de façon imprévisible, cela provoquera une perturbation posturale. En effet, en retirant la masse de l'objet, la force générée par l'individu ne sera plus adéquate. Cela provoquera un déplacement vers le haut de sa main. Par contre, si l'individu soulève volontairement l'objet avec sa main controlatérale, il modifiera l'activation de ses muscles posturaux afin d'anticiper la perturbation et de minimiser son effet (Hugon et al., 1982). La capacité à ajuster l'activité des muscles posturaux en prévision des perturbations liées à nos actions est probablement possible grâce au prédicteur illustré dans la Figure 1.1. En recevant une copie de la commande motrice lancée, le prédicteur peut anticiper les perturbations qui en résulteront. Il est donc possible pour le système d'appliquer des changements dans l'activité posturale indépendamment de la rétroaction sensorielle, qui est liée à des délais de transmission.

Un autre élément moins intégré dans la théorie OFC est l'organisation des voies neuronales disponibles pour activer les différents muscles du corps humain (Kuypers 1981; Lemon 2008). En effet, seulement une proportion des neurones de projection de M1 innervent directement les motoneurones alpha de la moelle épinière (Rathelot and Strick

2009). Les autres voies motrices impliquent des réseaux neuronaux sous-corticaux et spinaux entre le cortex et les motoneurones. Ces dernières comportent donc potentiellement davantage de niveaux de contrôle que la voie corticomotoneuronale. Les différentes voies disponibles sont spécialisées pour la réalisation de certaines activités motrices en fonction de leurs caractéristiques anatomiques et fonctionnelles (Lemon 2008). Les différents niveaux d'une même voie remplissent aussi des rôles précis dans l'exécution d'une tâche motrice. Le contrôle de la locomotion implique la coordination d'un grand nombre de voies parallèles et de niveaux de contrôle. La prochaine sous-section abordera les particularités du contrôle de la marche.

### **1.3.2 Contrôle de la marche**

La marche consiste en une activité motrice dont l'objectif principal est de permettre à l'organisme de se déplacer du point A au point B. Dans cette thèse, la théorie OFC a été appliquée au contrôle de la marche, car cette activité doit aussi être contrôlée de façon à optimiser les dépenses énergétiques qui y sont associées. Cet élément est primordial considérant la longueur des trajets qui peuvent être parcourus quotidiennement grâce à ce mode de déplacement. Un autre élément extrêmement important durant la marche est le maintien postural dynamique. Cette composante est encore plus exigeante chez l'humain, qui se déplace en mode bipède.

Afin d'arriver à remplir ces objectifs, le système nerveux doit coordonner une série de mouvements cycliques impliquant l'ensemble du corps (Kaufman and Sutherland 2006). Les mouvements de chaque hémicorps s'effectuent de façon relativement symétrique, mais en antiphase. Pour chaque membre inférieur, cette série de mouvements nécessite une alternance entre les phases d'appui, durant laquelle le pied est en contact avec le sol, et d'oscillation, durant laquelle il est dans les airs. La phase d'appui permet de propulser le centre de masse vers l'avant, ce qui permet au corps d'avancer. Elle assure aussi le maintien postural dynamique alors que le pied controlatéral est dans les airs. La phase d'oscillation permet au pied de se déplacer vers l'avant afin de se positionner pour la prochaine phase d'appui, assurant ainsi une progression continue de l'organisme vers sa destination. Cette alternance entre les phases d'appui et d'oscillation de chaque membre inférieur implique une coordination précise de l'activité des muscles contrôlant chacune de leurs articulations interagissant les unes avec les autres dans un système hautement redondant (Boakes and Rab 2006; Bernstein, 1967). Un dérèglement de cette coordination peut avoir des effets délétères pour la sécurité de l'organisme et amener un coût

énergétique élevé. Par exemple, un retard ou une diminution de l'activation des muscles dorsifléchisseurs de la cheville durant la phase d'oscillation peut faire en sorte que l'individu trébuche. La présence d'une asymétrie entre les mouvements de chaque hémicorps augmente le coût énergétique de la locomotion (Ellis et al., 2013). Il est donc évident que la marche, même en ligne droite, représente une tâche très complexe pour le système nerveux. Il suffit d'imaginer un joueur de basketball traversant un terrain en driblant avec un ballon que son adversaire désire lui subtiliser pour percevoir le niveau de défi que peut atteindre une tâche locomotrice. Il serait impossible pour un individu de contrôler consciemment chacune des composantes qu'implique ce type de tâche.

Les voies neuronales engagées dans le contrôle de la locomotion contiennent plusieurs niveaux de contrôle, ce qui contribue à l'automatisation de cette activité motrice (Grey et al., 2012; Le Ray et al., 2011; Patla 1996) (voir Figure 1.2). Chaque niveau de contrôle peut être considéré comme un contrôleur spécialisé dans certaines composantes de cette tâche hautement coordonnée. Au niveau spinal, des réseaux d'interneurones, appelés générateurs de patrons centraux (GPC), permettent la coordination des muscles extenseurs et fléchisseurs d'un membre, nécessaire à la locomotion (Gossard et al., 2011; McCrea and Rybak 2008). Une stimulation tonique de ces réseaux neuronaux mène à une activation motoneuronale cyclique similaire à celle observée durant la marche réelle (Grillner and Zangger 1979). L'existence de ces réseaux neuronaux concède à des animaux, tels que des chats, la possibilité de récupérer certaines capacités locomotrices suite à une lésion médullaire (Barbeau and Rossignol 1987). Certaines régions du tronc cérébral spécialisées dans le contrôle de la locomotion, comme les régions locomotrices mésencéphaliques et diencephaliques (Le Ray et al., 2011), excitent les GPC par les voies réticulospinales. La stimulation de la région locomotrice mésencéphalique mène à une initiation de la locomotion (Garcia-Rill et al., 1985; Shik et al., 1969). De plus, une augmentation d'intensité avec laquelle elle est stimulée augmente la vitesse de la marche lui suggérant un rôle dans le contrôle de ce paramètre (Shik et al., 1969).

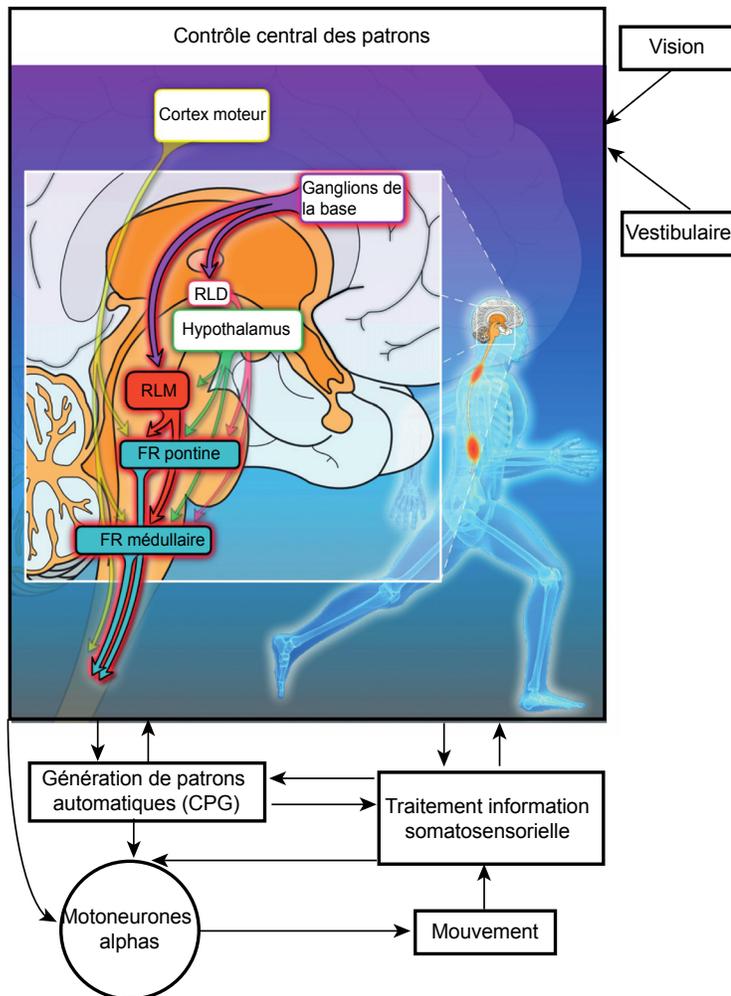
En parallèle à ces voies mésencéphalo/diencephalo-réticulo-spinales, les commandes motrices impliquées dans le contrôle de la marche empruntent également d'autres chemins (Le Ray et al., 2011; Patla 1996). Une voie importante pour l'activité locomotrice est certainement la voie corticospinale (Barthelemy et al., 2011; Drew and Marigold 2015). Il a été démontré que les neurones corticospinaux déchargent de façon dépendante de la phase locomotrice chez le chat (Armstrong and Drew 1984). Cette activation est encore

plus importante lorsque l'animal doit diriger précisément sa patte pour la déposer sur une cible ou pour éviter un obstacle (Beloozerova and Sirota 1993). Elle varie cependant peu avec la vitesse de la marche (Armstrong and Drew 1984). Cela suggère que le cortex moteur contribuerait davantage à l'adaptation précise du comportement locomoteur nécessaire pour répondre aux demandes de l'environnement qu'au patron locomoteur basal chez ce mammifère (Drew and Marigold 2015).

Différents indicateurs neurophysiologiques suggèrent que M1 contribue aussi à l'activité locomotrice durant la marche humaine (Barthelemy et al., 2011). Par exemple, Petersen et ses collaborateurs ont démontré une augmentation de l'excitabilité des neurones corticospinaux contrôlant le soléaire durant la marche par rapport à des conditions de repos et impliquant des contractions statiques (Petersen et al., 1998). Dans une étude subséquente, la même équipe a démontré qu'en activant des circuits inhibiteurs intracorticaux avec la stimulation magnétique transcranienne (TMS), il était possible de diminuer l'activité électromyographique (EMG) durant la marche (Petersen et al., 2001). Le cortex moteur serait donc directement impliqué dans l'activation motoneuronale liée à la locomotion chez l'humain. L'observation comparative des déficits locomoteurs suite à une lésion corticale entre les espèces suggère que l'apport des régions corticales à la marche serait plus important chez l'homme que chez les autres mammifères (Barthelemy et al., 2011).

En conformité avec le modèle illustré en Figure 1.1, le contrôle de la marche dépend également de la rétroaction sensorielle (Grey et al., 2012; Rossignol et al., 2006). En fait, l'ajout ou le retrait de différentes sources d'information sensorielle mène à des changements locomoteurs diversifiés. Ces changements résultent de l'interaction sensorimotrice aux différents niveaux de contrôle présentés dans le paragraphe précédent (Rossignol et al., 2006). Les afférences cutanées et proprioceptives affectent les contrôleurs situés à tous les niveaux de contrôle. Ils permettent de déterminer l'état du système moteur nécessaire à la sélection des commandes motrices. Par exemple, la manipulation du positionnement de la hanche d'un chat spinalisé peut mener à l'initiation ou l'interruption de rythme locomoteur (Grillner and Rossignol 1978). Dans cette étude, l'angle auquel la phase d'oscillation était initiée lors du positionnement passif de la hanche des animaux était similaire à celui observé lors de la locomotion « normale ». L'information cutanée et proprioceptive sert aussi à détecter une perturbation du mouvement en cours, par exemple une collision entre le pied en oscillation avec un obstacle, pour y réagir

adéquatement (Schillings et al., 2000). En plus de contribuer à la stabilité posturale, avec l'information vestibulaire, l'information visuelle permet la planification des ajustements locomoteurs nécessaires pour répondre aux demandes de l'environnement un ou quelques pas en avance (Marigold 2008; Patla 2003). Ces ajustements locomoteurs basés sur la vision impliqueraient les contrôleurs de haut niveau situés dans M1 via une interaction avec le cortex pariétal postérieur (Drew and Marigold 2015).



**Figure 1.2 Réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle de la locomotion**

(Adaptée à partir de (Grey et al., 2012; Le Ray et al., 2011)). Le contrôle de la marche implique la coordination de plusieurs structures situées à tous les niveaux de l'axe neuronal. Le traitement de l'information sensorielle influence aussi de façon importante la locomotion et est modulé par les différents éléments contrôlant cette activité. À noter que certaines structures influençant le contrôle locomoteur telles que le cortex pariétal postérieur et le cervelet ne sont pas illustrés sur cette figure. Abréviations : RLD : Région locomotrice diencephalique; RLM : Région locomotrice mésencéphalique; FR : Formation réticulée; GPC : Générateur de patrons centraux.

### 1.3.3 Résumé de la section

Le contrôle moteur, notamment durant des tâches locomotrices, nécessite la coordination précise des mouvements de plusieurs segments corporels impliquant de nombreux muscles. Cette coordination complexe est rendue possible grâce à la participation de plusieurs réseaux neuronaux agissant comme contrôleurs spécialisés dans certaines composantes motrices. Chacun de ces contrôleurs interagit avec l'information provenant de différentes modalités sensorielles en fonction de leur fiabilité et de leur implication dans la tâche motrice qu'il supervise. La coordination de l'activité de ces différents réseaux neuronaux mènerait à une performance motrice optimale se traduisant par l'atteinte de l'objectif explicite de la tâche effectuée et par la minimisation du coût lié aux commandes motrices utilisées, tout en maintenant l'équilibre dynamique de façon prioritaire. Les réseaux neuronaux corticaux, sous-corticaux et spinaux impliqués dans ce processus d'optimisation lors de l'exécution de tâches familières pour un individu sont aussi capables d'apprentissage moteur, tel qu'illustré dans la prochaine section.

## 1.4 L'apprentissage moteur

Une grande proportion des activités motrices que nous exécutons afin de répondre à nos besoins a été acquise par l'entraînement, l'expérience ou l'interaction avec l'environnement au fil de nombreuses années. Un des processus ayant permis le développement de telles habiletés motrices est l'apprentissage moteur. L'apprentissage moteur se définit selon Richard Schmidt et Timothy Lee comme « un ensemble d'opérations associées à l'entraînement ou à l'expérience, qui conduisent à des changements relativement permanents des compétences pour la performance des habiletés motrices » (p. 178 ; Schmidt and Lee 2014b). Bien que l'apprentissage moteur soit un ensemble de processus qui ne peuvent pas être mesurés directement, les résultats de l'apprentissage, comme l'amélioration de la performance motrice, peuvent l'être. Les tâches motrices utilisées dans la littérature afin d'évaluer l'apprentissage moteur sont souvent classifiées en deux grandes catégories : l'**apprentissage d'habiletés motrices** et l'**adaptation motrice** (Krakauer and Mazzoni 2011). L'**apprentissage d'habiletés motrices** est évalué en observant l'amélioration de la précision et/ou de la vitesse des individus lors de l'exécution d'une activité relativement nouvelle (p.ex. (Reis et al., 2009)). Considérant la nouveauté dans la tâche pratiquée, les individus doivent d'abord sélectionner des contrôleurs potentiellement utiles en fonction de leurs expériences

antérieures dans des tâches similaires. Les contrôleurs sélectionnés sont ensuite adaptés afin de remplir les objectifs moteurs de façon optimale. Lors de l'**adaptation motrice**, les individus doivent effectuer une tâche bien connue, mais en présence d'une perturbation de certaines caractéristiques de l'environnement dans lequel les mouvements sont effectués (p.ex. (Emken et al., 2007; Fortin et al., 2009; Lackner and Dizio 1994; Shadmehr and Mussa-Ivaldi 1994)). Ces perturbations provoquent des erreurs de mouvement. Les apprenants doivent alors modifier les paramètres des contrôleurs normalement utilisés lors de cette activité afin de rétablir leur performance motrice. Dans les sections suivantes, une attention particulière sera accordée aux études évaluant l'adaptation motrice étant donné la thématique de la présente thèse. Un avantage des paradigmes d'adaptation motrice est leur proximité avec les exigences de la réadaptation physique. En effet, les patients pris en charge en réadaptation doivent fréquemment récupérer des fonctions motrices perturbées à la suite de changements dans leur système moteur (e.g. lésions neurologiques ou musculosquelettiques, fatigue, atrophie, etc.).

Un autre élément important concernant l'apprentissage moteur est que les changements observés dans les habiletés motrices doivent être relativement permanents, c'est-à-dire perdurer suite à une période sans entraînement. Ce maintien des habiletés motrices dans le temps représente la **rétenion** de l'apprentissage moteur. De plus, il est fréquent qu'on désire utiliser les habiletés motrices apprises lors d'un entraînement dans une variété de situations. Par exemple, un client ayant effectué un entraînement locomoteur durant une séance de réadaptation voudra certainement pouvoir utiliser ses acquis lorsqu'il retournera à domicile. La **généralisation** de l'apprentissage réfère à cette capacité à récupérer une habileté motrice dans une variété de contextes. Les prochaines sections présenteront plus en détail les éléments suivants : 1) les processus par lesquels les habiletés motrices sont modifiées grâce à la l'entraînement ou à l'expérience (section 1.4.1 : **phase d'acquisition**); 2) les processus impliqués dans **la rétenion** et **la généralisation** des habiletés (section 1.4.2); et 3) le rôle des **différentes structures neuronales** dans ces processus (section 1.4.3). Certaines particularités d'apprentissages moteurs effectués dans des tâches locomotrices seront finalement soulevées.

#### **1.4.1 Processus impliqués dans la phase d'acquisition de l'apprentissage moteur**

Comment l'entraînement et l'expérience mènent-ils à des changements dans nos habiletés motrices? Les processus impliqués dans la phase d'acquisition de l'apprentissage

moteur peuvent être regroupés en quatre grandes catégories : 1- l'apprentissage explicite de stratégies motrices; 2- la correction d'erreurs de mouvement; 3- la recherche de rétroaction positive; et 4- la plasticité induite par la répétition de mouvements (*use-dependent plasticity*) (Haith and Krakauer 2013; Wolpert et al., 2011). Les prochains paragraphes aborderont ces quatre processus menant aux changements dans les habiletés motrices. Leur contribution relative en fonction de l'habileté motrice ciblée et du contexte dans lequel l'entraînement est effectué sera aussi présentée. Il est important de noter que bien que ces processus impliqués dans la phase acquisition d'apprentissages moteurs diffèrent sur certains éléments, ils dépendent tous d'un phénomène commun : la plasticité neuronale. Elle se définit comme étant une propriété intrinsèque du système nerveux central (SNC) permettant à un individu de s'adapter à la pression environnementale, aux changements physiologiques et à l'expérience grâce à des changements dynamiques dans la force des connexions entre les réseaux de neurones (traduction libre de Pascual-Leone et al., 2005).

#### *1.4.1.1 Apprentissage explicite de stratégies motrices*

L'apprentissage explicite, tel que son nom l'indique, représente le développement des stratégies motrices utilisées par un individu pour répondre aux exigences d'une tâche qu'il peut décrire de manière consciente (Taylor and Ivry 2014). Paul Morris Fitts (1964) considérait que les premières étapes de l'apprentissage moteur impliquaient des processus cognitifs nécessaires à la compréhension des exigences de la tâche à effectuer. Cette compréhension de la tâche permet à l'individu de choisir quelles actions lui semblent les plus adéquates afin d'atteindre ses objectifs moteurs de façon optimale en fonction de ses expériences antérieures. Récemment, Taylor et ses collaborateurs ont montré que les stratégies motrices développées consciemment contribuaient à leur performance lors d'adaptations motrices durant des mouvements d'atteinte (McDougle et al., 2015; Taylor et al., 2014). Ils ont montré que les processus explicites contribuaient à l'amélioration rapide de la performance des participants alors que les processus implicites agissaient plus graduellement (McDougle et al., 2015). Certains facteurs tels que la présence d'une rétroaction visuelle facilite le développement conscient d'une stratégie motrice par les participants (Hwang et al., 2006). La complexité cognitive de la tâche à effectuer influence probablement la contribution des stratégies motrices explicites sur la performance motrice (Fitts 1964). Par exemple, lorsque des participants doivent appuyer sur les touches d'un clavier selon une séquence contenant douze éléments, la connaissance explicite de cette séquence ne se développe qu'après plus de 60 répétitions

(Pascual-Leone et al., 1994). À titre de comparaison, la contribution des processus explicites lors de l'adaptation motrice des mouvements d'atteinte présentée dans les articles de Taylor et al. plafonne après moins de 20 essais (McDougle et al., 2015; Taylor et al., 2014).

Bien qu'il soit important de reconnaître la contribution des processus cognitifs dans l'apprentissage moteur, il demeure qu'une grande proportion des habiletés nécessaires au contrôle moteur est implicite. En effet, la performance motrice s'améliore considérablement avant que les participants apprenant une séquence motrice complexe deviennent conscients de cette séquence (Pascual-Leone et al., 1994). Par ailleurs, la performance continue de s'améliorer après que la stratégie explicite de participants effectuant une adaptation motrice se soit stabilisée (McDougle et al., 2015; Taylor et al., 2014). Parmi les processus inconscients menant au développement d'habiletés motrices, la correction d'erreurs de mouvement (section 1.4.1.2) et la recherche de rétroaction positive (section 1.4.1.3) dépendent de la rétroaction sensorielle. En fait, la comparaison entre la rétroaction sensorielle attendue et celle reçue lors de l'exécution d'un mouvement permet de corriger (cf. Figure 1.1 : flèches rouges) ou de renforcer l'action effectuée (cf. Figure 1.1 : flèches bleues). La plasticité induite par la répétition de mouvements (section 1.4.1.4) est quant à elle moins dépendante du retour sensoriel.

#### *1.4.1.2 Correction d'erreurs de mouvement*

La modification des comportements moteurs dépendante de la correction d'erreurs de mouvement représente certainement le processus d'apprentissage le plus étudié dans les tâches d'adaptation motrice (Shadmehr et al., 2010). Comme mentionné précédemment, l'adaptation motrice consiste en l'exécution de mouvements courants, mais en présence d'une perturbation externe provoquant des erreurs de mouvement. Suite à une exposition répétée à la perturbation, les participants mettent à jour les contrôleurs impliqués dans la tâche motrice afin d'anticiper la perturbation pour la compenser. En réalité, l'actualisation des contrôleurs se fait en fonction de l'amplitude et de la direction de l'erreur expérimentée lors du dernier mouvement effectué de façon à améliorer la précision du prochain essai (Emken and Reinkensmeyer 2004; Liu and Reinkensmeyer 2004; Smith et al., 2006a).

Quel est le signal d'erreur corrigé dans ce processus? Une recherche de Mazzoni et Krakauer (2006) a tenté de répondre à cette question. Dans cette étude, les participants devaient effectuer des mouvements du poignet droit afin de diriger un curseur vers des

cibles présentées sur un écran d'ordinateur. Durant les essais de base (non perturbés), les mouvements du curseur représentaient ceux d'un marqueur positionné sur l'articulation interphalangienne proximale de leur index (la main formant un poing). Les mouvements de flexion et d'extension du poignet déplaçaient donc le curseur vers le bas et le haut alors que ceux de déviation radiale et ulnaire déplaçaient le curseur vers la gauche et la droite, respectivement. Durant la phase d'adaptation, la relation entre les mouvements des participants et ceux du curseur était perturbée de sorte que les mouvements du curseur étaient déviés de 45° dans la direction antihoraire. Un groupe de participants devait s'adapter à cette rotation visuomotrice sans recevoir de consigne particulière. Ces individus ont réussi à modifier graduellement leur comportement moteur afin de diminuer les erreurs de mouvements causés par la perturbation. Les auteurs indiquaient à un autre groupe de participants la nature de la perturbation et leur demandaient de la compenser en visant à 45° de la cible dans la direction horaire. Cette instruction menait, comme prévu, à une adaptation très rapide à la perturbation. Par contre, en répétant les mouvements dans l'environnement perturbé, ces participants effectuaient graduellement de plus en plus d'erreurs de mouvement dans la direction horaire : ils compensaient inconsciemment la rotation visuomotrice malgré le fait que cela menait à une dégradation de leur performance à la tâche. Ceci suggère que l'écart entre la rétroaction sensorielle obtenue et celle prédite grâce à la copie efférente était plus important que de l'objectif moteur explicite (atteinte des cibles) lors de cette adaptation motrice.

#### *1.4.1.3 Recherche de rétroaction positive*

La recherche de rétroaction positive est une autre façon d'acquérir une habileté motrice. Toutefois, celle-ci est dépendante de la rétroaction obtenue à la suite d'un mouvement. Par contre, la rétroaction utilisée dans ce type d'apprentissage est liée à la réussite ou à l'échec de l'action motrice à atteindre l'objectif explicite de la tâche. L'information concernant l'amplitude et/ou la direction de l'erreur de mouvement n'est pas utilisée contrairement à l'apprentissage par correction d'erreurs de mouvement (Wolpert et al., 2011). Un individu modifiant ses comportements par ce processus procède par essais et erreurs. Il crée ainsi une représentation des mouvements menant à une rétroaction positive et de ceux qui ne mènent pas à une telle rétroaction (ou qui mènent à une rétroaction négative) (Izawa and Shadmehr 2011). Ainsi, la valeur des mouvements menant à une rétroaction positive est augmentée, menant à un renforcement de leur utilisation (Wolpert and Landy 2012). Comme ce type d'apprentissage dépend d'une rétroaction moins détaillée, la modification des commandes motrices afin de répondre aux

exigences de la tâche est plus lente que lors de la correction d'erreurs de mouvement (Nikooyan and Ahmed 2015).

#### *1.4.1.4 Plasticité induite par la répétition de mouvements*

La simple répétition motrice peut aussi mener à des modifications du comportement moteur de façon relativement indépendante de la rétroaction sensorielle reçue et de l'objectif de la tâche. Les études s'étant intéressées à ce type de plasticité ont montré que la répétition d'un mouvement biaise le système moteur vers l'exécution de celui-ci (Haith and Krakauer 2013; Wolpert et al., 2011). Par exemple, Verstynen et Sabes ont effectué deux expérimentations démontrant l'effet de la répétition de mouvements d'atteinte sur le comportement moteur (Verstynen and Sabes 2011). Dans ces deux expérimentations, les participants devaient exécuter des mouvements d'atteinte vers des cibles contextuelles (« context target ») plus ou moins dispersées. Moins la dispersion entre les cibles était grande, plus les mouvements exécutés étaient similaires (donc répétés). Dans la première expérimentation, les participants devaient aussi exécuter des mouvements vers une cible test (« probe target »), se trouvant au centre de la distribution des cibles contextuelles. Ils ont montré que moins la position des cibles contextuelles était dispersée, moins la variabilité des mouvements exécutés vers la cible test était grande. Leur deuxième expérimentation était similaire, sauf qu'au lieu d'utiliser une seule cible test se trouvant au centre de la distribution des cibles contextuelles, ils ont évalué plusieurs cibles tests situées à  $0^\circ$ ,  $\pm 30^\circ$ ,  $\pm 60^\circ$  et  $\pm 90^\circ$  par rapport à cette position. Dans cette situation, ils ont montré que les mouvements exécutés vers les cibles tests étaient biaisés vers le centre de la distribution des cibles contextuelles. Cet effet était plus important lorsque les cibles contextuelles étaient peu dispersées et que la cible test évaluée était éloignée du centre de leur distribution. Les résultats de cette expérimentation supportent l'idée que la répétition de mouvements volontaires dans une direction influence les mouvements subséquents vers cette direction. Classen et ses collaborateurs ont démontré, en étudiant les mouvements du pouce, que même les mouvements involontaires évoqués par la TMS peuvent être biaisés par la répétition (Classen et al., 1998). La plasticité induite par la répétition de mouvements contribue à l'adaptation motrice (Diedrichsen et al., 2010b; Huang et al., 2011), spécialement durant la période tardive (Orban de Xivry et al., 2011). À ce moment, les participants ont déjà effectué plusieurs mouvements en présence de la perturbation et arrivent à la compenser. Ils répètent alors les mouvements adaptés à de nombreuses reprises.

#### **1.4.2 Processus impliqués dans la rétention et la généralisation de l'apprentissage moteur**

Comme mentionné précédemment, l'amélioration des habiletés motrices doit perdurer dans le temps pour considérer qu'il y a eu un apprentissage moteur. Un test de rétention permet d'évaluer la stabilité temporelle de ces changements moteurs. Durant ce type d'évaluation, le participant doit effectuer à nouveau la tâche motrice à laquelle il s'est entraîné initialement, après un délai sans entraînement. Lors d'une tâche d'adaptation motrice, il est attendu que les erreurs de mouvements lors du test de rétention soient inférieures et/ou diminuent plus rapidement par rapport à la phase d'acquisition (Brashers-Krug et al., 1996; Fortin et al., 2009; Gordon and Ferris 2007; Shadmehr and Brashers-Krug 1997). La performance motrice lors de la phase d'acquisition n'est pas toujours prédictive de celle mesurée lors d'un test de rétention. En fait, une récente revue de la littérature a documenté l'effet de différents facteurs sur la performance motrice mesurée immédiatement après la phase d'acquisition d'un apprentissage moteur à celle mesurée après un délai d'au moins 24 heures (Kantak and Winstein 2012). Dans près des deux tiers des études recensées, des résultats divergents étaient obtenus à ces deux temps de mesure. Par exemple, lors d'un entraînement à plusieurs tâches motrices simples dans un court laps de temps, le fait de regrouper l'entraînement pour chaque tâche en blocs favorise une meilleure performance durant la phase d'acquisition (Schmidt and Lee 2014a; Shea and Morgan 1979). Par contre, une organisation plus variable de l'entraînement, c'est-à-dire en alternant d'une tâche à l'autre, mène à une meilleure rétention et généralisation des habiletés motrices acquises (Schmidt and Lee 2014a; Shea and Morgan 1979). D'autres études ont montré que la modulation de l'excitabilité de M1 par stimulation cérébrale non invasive (Reis et al., 2009; Richardson et al., 2006) exerçait des effets différents sur la performance lors des phases d'acquisition et de rétention de différents types d'apprentissage moteur. Cela illustre le fait que les changements de performance observés lors de l'acquisition ne permettent pas de prédire la rétention à long terme des nouvelles habiletés motrices.

La phase de rétention de l'apprentissage moteur dépend de deux processus distincts, mais reliés : la consolidation de l'habileté motrice et son rappel au moment opportun. Ces processus seront traités dans les deux sections qui suivent.

#### 1.4.2.1 Consolidation des habiletés motrices

La consolidation représente un ensemble de processus se déroulant en dehors des séances d'entraînement et menant à la stabilisation ou même à davantage d'amélioration des habiletés motrices (Krakauer and Shadmehr 2006; McGaugh 2000; Robertson 2009). Durant l'intervalle suivant immédiatement l'acquisition d'habiletés motrices, il est possible d'interférer avec leur stabilisation. Cette interférence annule les gains en performance attendus lors d'un futur test de rétention. Une méthode très utilisée afin d'induire une telle interférence consiste en l'entraînement à d'autres habiletés motrices immédiatement après l'entraînement à la tâche étudiée (Brashers-Krug et al., 1996; Walker et al., 2003). Par exemple, l'apprentissage de deux séquences motrices dans un court intervalle mène à une diminution de la rétention de la première séquence (Walker et al., 2003). Dans la littérature sur l'adaptation motrice, l'adaptation à une perturbation déviant les mouvements vers une direction interfère souvent avec la consolidation d'une adaptation à une déviation des mouvements vers la direction opposée (Brashers-Krug et al., 1996). Certaines études ont démontré que si quelques heures (environ quatre ou plus) passent entre l'entraînement à chacune des tâches, l'interférence diminue (Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer et al., 2005; Shadmehr and Brashers-Krug 1997; Walker et al., 2003). Cela suggère que l'intervalle entre les deux entraînements a permis aux habiletés acquises de se consolider. D'autres études n'ont, par contre, pas observé cette stabilisation des habiletés avec le passage du temps dans des tâches similaires (p.ex. (Caithness et al., 2004)).

Comme mentionné ci-dessus, la consolidation de l'apprentissage peut aussi se traduire par une amélioration supplémentaire de la performance entre la fin d'une séance d'entraînement et le début d'un test de rétention. Ces gains d'habiletés motrices hors des séances d'entraînement ont été davantage observés lors d'apprentissages de nouvelles habiletés motrices que lors d'adaptations motrices (Pan and Rickard 2015). Ils dépendraient de processus se déroulant durant le sommeil des participants pour certaines tâches motrices (e.g. séquence motrice explicite) (Doyon et al., 2009). Une récente revue systématique sur le sujet démontre par contre qu'une grande proportion de cet effet sur la consolidation motrice s'explique possiblement par des variables confondantes non reliées au sommeil (e.g. période de la journée lors du test de rétention, durée de l'entraînement, nombres d'essais moyennés) (Pan and Rickard 2015). De plus, le sommeil ne semble pas influencer la consolidation d'habiletés nécessaires à l'adaptation motrice (Debas et al., 2010; Doyon et al., 2009).

#### 1.4.2.2 *Rappel des habiletés motrices*

Afin de pouvoir utiliser les habiletés motrices acquises et consolidées, il est nécessaire d'arriver à les récupérer au moment opportun. Cette dernière étape constitue le rappel (Robertson 2009). Un élément important influençant la qualité du rappel est la proximité entre le contexte d'acquisition des habiletés motrices et celui durant lequel la rétention est évaluée. La performance lors d'un test de rétention est souvent optimale lorsque ces deux contextes sont identiques (p.ex. Lawrence et al., 2014; Proteau 1992; Toussaint et al., 2016). Lorsque des éléments diffèrent entre ces contextes, le test de rétention peut aussi être appelé test de transfert (Schmidt and Lee, 2014b). Le maintien d'un bon niveau de performance dans une variété de contextes d'évaluation représente la généralisation de l'apprentissage. À l'opposé, la diminution de la performance lorsque le contexte change réfère au concept de spécificité de la pratique (Proteau, 1992). La généralisation et la spécificité de la pratique peuvent donc en quelque sorte être considérées comme les deux faces d'une même pièce.

Une grande partie de la littérature s'étant intéressée à la spécificité de la pratique a démontré que le retrait ou l'ajout d'une source de rétroaction, souvent la vision, lors de l'évaluation de la rétention (ou du transfert) de l'apprentissage moteur diminue la performance (Krigolson and Tremblay, 2009; Proteau, 1992; Toussaint et al., 2016). Ce résultat est interprété comme une indication que, lors de l'acquisition, le participant apprend à intégrer toute l'information sensorielle à sa disposition pour guider sa performance. Lorsqu'une source d'information est retirée ou ajoutée, il doit modifier sa représentation de la tâche menant à une diminution de la performance (Proteau, 1992). De façon intéressante, la réalisation d'un plus grand nombre d'essais lors de l'acquisition conduit à une plus grande dégradation de la performance au test de rétention lorsque l'information sensorielle disponible est modifiée (Krigolson and Tremblay, 2009; Proteau, 1992). Cela suggère que la spécificité de la pratique se développe graduellement à mesure qu'un individu s'entraîne dans un contexte donné. Il s'agit donc d'un résultat de l'apprentissage.

Dans la littérature sur l'adaptation motrice, la spécificité de la pratique est souvent étudiée en évaluant l'influence de différents facteurs contextuels sur l'interférence existant lors de l'adaptation à des perturbations opposées. Dans une étude typique (e.g. Howard et al., 2013), les participants effectuent des mouvements (e.g., mouvements d'atteintes) dans plusieurs situations contextuelles (e.g., à partir de différentes positions initiales). Les

mouvements effectués dans la situation contextuelle 1 (e.g. position de départ **à droite de la ligne médiane**) sont réalisés en présence de la perturbation A (p.ex. un champ de force déviant les mouvements **dans le sens horaire**). En revanche, les mouvements effectués dans le contexte 2 (e.g. position de départ de la main **à gauche de la ligne médiane**) subissent la perturbation B (p.ex. un champ de force déviant les mouvements **dans le sens antihoraire**). Normalement, l'adaptation à une de ces perturbations interfère avec l'adaptation à l'autre perturbation. Aucune amélioration de la performance n'est donc observée lorsque les deux adaptations sont réalisées simultanément, dans la même situation contextuelle (e.g. position de départ sur la ligne médiane). Par contre, lorsque chacune des perturbations est associée à un indicateur contextuel différent tel que présenté ci-dessus, les participants arrivent à s'adapter à chacune d'elle. Cette diminution de l'interférence est interprétée comme une preuve que le changement de contexte permet l'acquisition indépendante des habiletés nécessaires pour s'adapter à chacune des perturbations. Cela suggère aussi que les habiletés motrices acquises ne se transfèrent pas entre les contextes évalués. En d'autres mots, le comportement acquis lors de l'adaptation à la perturbation A (sens horaire) ne se transfère pas aux mouvements effectués à gauche de la ligne médiane (contexte d'entraînement pour la perturbation B), et vice-versa.

Dans les études similaires à celle présentée ci-dessus, plusieurs éléments contextuels ont permis d'obtenir de tels résultats. Les modifications de la position de départ de l'effecteur (i.e. la main du participant dans l'exemple précédent) lors de l'exécution des mouvements ont un effet contextuel très fort lors de l'adaptation motrice (Howard et al., 2013; Hwang et al., 2003; Hwang et al., 2006). En déplaçant uniquement la rétroaction visuelle liée à la tâche (i.e. position du curseur contrôlée), mais pas celle de l'effecteur du mouvement (position de la main), il est aussi possible de s'adapter à deux perturbations opposées simultanément (Howard et al., 2013; Hwang et al., 2006). Lorsque des modifications plus abstraites de l'environnement (e.g., couleur du curseur) servent d'indicateurs contextuels identifiant chaque perturbation, il est plus difficile pour les participants d'en profiter afin de réduire l'interférence (Howard et al., 2013).

Le concept de spécificité de la pratique n'est par contre pas restreint à des indicateurs contextuels intimement liés aux exigences de la tâche. En effet, la manipulation de facteurs plus généraux de l'état du participant, tels que l'anxiété, a mené à des résultats compatibles avec ce concept. Un individu faisant l'acquisition d'habiletés motrices reliées

à des activités sportives dans un contexte anxiogène performera mieux s'il est anxieux lors d'un test de rétention (Lawrence et al., 2014; Movahedi et al., 2007). L'inverse est aussi vrai. La performance lors d'un test de rétention ne générant pas d'anxiété sera optimisée si l'entraînement initial a été réalisé dans une situation similaire (Lawrence et al., 2014; Movahedi et al., 2007).

### **1.4.3 Structures neuronales impliquées dans l'apprentissage moteur**

Plusieurs structures du SNC sont impliquées lors de l'apprentissage moteur. Doyon et ses collaborateurs ont élaboré un modèle afin d'expliquer le rôle de différentes régions cérébrales au cours des phases de l'apprentissage moteur (Doyon and Benali 2005). Selon ce modèle, deux circuits neuronaux seraient impliqués dans l'apprentissage moteur : les circuits corticostriatal et corticocérébelleux. Lors des premières phases de l'apprentissage, ces deux circuits seraient activés simultanément et interagiraient afin de permettre une acquisition optimale des habiletés motrices. Par contre, plus tard dans le processus, une spécialisation de ces deux circuits apparaîtrait. À ce moment, le circuit corticostriatal serait davantage impliqué dans des tâches nécessitant la réalisation de séquences de mouvements alors que le circuit corticocérébelleux serait priorisé dans des tâches d'adaptation motrice.

Le cervelet apparaît donc être une structure très importante durant les phases d'acquisition et de rétention d'adaptations motrices. Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont montré une augmentation de l'activité hémodynamique cérébelleuse durant les phases d'acquisition (Debas et al., 2010) et de rétention de tels apprentissages (Debas et al., 2010; Shadmehr and Holcomb 1997). Au niveau de l'acquisition, l'amélioration de la performance de patients atteints de déficiences cérébelleuses est grandement diminuée dans des tâches d'adaptation motrice impliquant des mouvements d'atteintes (Rabe et al., 2009) et la marche (Morton and Bastian 2006). Par ailleurs, la modulation de l'excitabilité du cervelet grâce à la stimulation transcranienne à courant continu (tDCS) modifie l'amélioration de la performance dans de telles tâches. Un protocole de tDCS anodale du cervelet, présumé excitateur, accélère l'adaptation motrice durant des mouvements d'atteintes (Galea et al., 2011; Herzfeld et al., 2014) ou la marche (Jayaram et al., 2012). Inversement, l'utilisation d'un protocole de tDCS cathodale, présumé inhiber de l'excitabilité de cette structure, ralentit l'amélioration de la performance dans ces tâches motrices (Herzfeld et al., 2014; Jayaram et al., 2012). En ce qui concerne la rétention, il a été montré qu'elle est affectée négativement par la stimulation cathodale

(inhibitrice) du cervelet durant une adaptation à un champ de force durant des mouvements d'atteintes (Herzfeld et al., 2014). De plus, une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a montré une corrélation entre la performance de participants et leur activité cérébelleuse durant cette phase d'apprentissage d'une adaptation motrice (Debas et al., 2010).

Le cortex moteur primaire est aussi un acteur clé dans la rétention de l'apprentissage moteur. L'application de stimulations magnétiques transcrâniennes répétées (rTMS; 1 Hz) sur M1 avant une adaptation motrice, afin de l'inhiber durant l'entraînement, diminue la performance lors d'un test de rétention 24 heures plus tard (Richardson et al., 2006). Une étude récente n'a par contre pas montré d'amélioration de la performance lors d'un test de rétention avec la tDCS anodale (excitatrice) sur cette structure (Herzfeld et al., 2014). Un article de revue récent souligne pourtant que plusieurs études ont montré qu'une telle stimulation pouvait améliorer la rétention d'autres types d'habiletés motrices (Orban de Xivry and Shadmehr, 2014), étudiant dans la plupart des cas une tâche de contrôle visuomoteur de la force de préhension isométrique séquentielle (CVPIS, traduction libre de *Sequential Visual Isometric Pinch Task*; Reis et al., 2009). Lors de cette tâche, les participants doivent diriger un curseur vers des cibles apparaissant en séquence grâce à la génération de forces de préhension contrôlées. Bien que cette tâche ne représente pas une adaptation motrice, elle implique fort probablement des mécanismes similaires. En effet, tout comme lors d'adaptations motrices, les participants effectuant le CVPIS doivent se construire une représentation de la relation entre leurs commandes motrices (force de préhension) et le résultat escompté (les mouvements du curseur).

Une série d'expérimentation a démontré de façon convaincante le rôle du cortex moteur dans la consolidation de l'apprentissage moteur durant cette tâche (Cantarero et al., 2013a; Cantarero et al., 2013b). Dans un premier temps, les auteurs ont utilisé une méthode originale afin de documenter la plasticité induite par l'apprentissage moteur. Ils ont comparé la plasticité (augmentation de l'excitabilité corticospinale) liée à la tDCS anodale appliquée sur le cortex moteur après un apprentissage moteur à celle observée lorsque la tDCS est appliquée de façon isolée. La plasticité induite par la tDCS est moindre lorsque mesurée après l'entraînement puisqu'une partie du potentiel plastique de M1 a déjà été sollicitée par l'exécution de la tâche motrice. Ce phénomène est cohérent avec le concept de plasticité homéostatique et contribuerait à conserver l'excitabilité de M1 à un niveau stable et fonctionnel (Muller-Dahlhaus and Ziemann 2015). La différence

entre la plasticité induite par la tDCS appliquée en isolation et après l'entraînement représente l'index d'occlusion de la plasticité par l'apprentissage moteur. Les auteurs ont démontré que l'index d'occlusion de la plasticité observée suite à la phase d'acquisition de l'apprentissage était fortement et positivement corrélé ( $r^2 > 0.64$ ) avec la performance des participants lors d'un test de rétention accompli le lendemain (Cantarero et al., 2013a; Cantarero et al., 2013b). Dans une étude subséquente, ils ont utilisé un protocole de rTMS renversant l'occlusion de la plasticité par l'apprentissage immédiatement après l'entraînement initial des participants. Cette stimulation du cortex moteur affectait fortement et négativement la performance des participants lors du test de rétention (Cantarero et al., 2013a).

L'influence de M1 sur la performance motrice lors de la phase d'acquisition d'un apprentissage moteur est plus mitigée. L'application de pulsations isolées de TMS à la fin de mouvements d'atteinte lors d'une adaptation à un champ de force modifie la stratégie motrice utilisée par les participants (Orban de Xivry et al., 2011) sans changer leur performance cinématique (Hadipour-Niktarash et al., 2007; Orban de Xivry et al., 2011). L'application de séries de pulsations de TMS sur M1 durant l'adaptation à des perturbations appliquées à la cheville durant la marche n'affecte également pas la performance (Choi et al., 2015). Des résultats similaires ont été obtenus lors de la modulation tonique de l'excitabilité de M1 grâce à la tDCS ou la rTMS (Herzfeld et al., 2014; Richardson et al., 2006).

Il est important de noter que l'apprentissage n'implique pas uniquement des structures cérébrales. En effet, tout comme les réseaux spinaux peuvent contrôler des composantes complexes du mouvement tel que présenté dans la section 1.3.2 sur la locomotion, ils sont capables de modifier leur activité par l'apprentissage moteur. Cette capacité de la moelle épinière d'apprendre à répondre aux demandes de l'environnement a été bien démontrée par une série de travaux ayant évalué une forme de conditionnement opérant chez des rats spinalisés (Ferguson et al., 2012a). Dans ces études, des rats dont la moelle épinière a été entièrement sectionnée étaient immobilisés au-dessus d'une solution d'électrolytes et liés à une source de courant (Grau et al., 1998). Lorsque la patte postérieure du rat dépassait une amplitude d'extension déterminée par l'expérimentateur, elle entrait en contact avec la solution saline et complétait un circuit électrique. L'animal recevait alors une stimulation électrique nociceptive. Avec une exposition prolongée de l'animal à cet environnement, la moelle épinière était en mesure de modifier le comportement : la patte

était maintenue en flexion, évitant ainsi les stimulations nociceptives. Si l'animal était exposé à nouveau à des conditions similaires quelques minutes après l'entraînement initial, son comportement démontrait que la moelle épinière a retenu les habiletés acquises (Grau et al., 1998). Il est important de noter que de telles modifications motrices n'étaient pas observées chez des animaux placés dans les conditions similaires, mais recevant des stimulations électriques de façon aléatoire (Grau et al., 1998; Hook et al., 2008). Cela démontre qu'il s'agit bel et bien d'un apprentissage moteur et non seulement de changements non spécifiques liés à l'application de stimuli électriques nociceptifs répétés (e.g. réflexes de retrait). Par ailleurs, les habiletés motrices acquises lors de l'entraînement d'un membre peuvent être transférées au membre controlatéral démontrant que ce genre d'apprentissage implique un réseau étendu au niveau spinal (Crown et al., 2002b). D'autres formes d'apprentissage moteur ont aussi été observées chez des animaux chez qui une lésion de la moelle épinière a été induite. Comme énoncé précédemment, des chats spinalisés peuvent réapprendre à marcher sur un tapis roulant avec un entraînement rigoureux (Barbeau and Rossignol 1987). De tels animaux peuvent même s'adapter à la dénervation de la majeure partie de leurs muscles fléchisseurs plantaires (gastrocnémien latéral et soléaire) en augmentant l'activité de leur gastrocnémien médial durant la marche (Bouyer et al., 2001). Une fois adaptés, les félins retrouvent des patrons de mouvements s'approchant de ceux observés avant la dénervation.

#### **1.4.4 L'apprentissage moteur lors de tâches impliquant la locomotion**

Comme présenté dans la section 1.3.2, la marche est une activité motrice cyclique soumise à d'importantes contraintes, notamment au niveau postural et énergétique. Son contrôle implique la coordination de réseaux neuronaux à tous les niveaux du SNC avec l'information sensorielle permettant à la fois un certain niveau d'automatisation tout en conservant la flexibilité nécessaire pour répondre aux demandes de l'environnement. L'apprentissage moteur dans de telles conditions comporte certaines particularités (Bouyer 2011). Tel que soulevé dans Lam et al., (2006), l'adaptation à un champ de force durant la marche est généralement plus rapide que lors de mouvements d'atteinte. Il est peu probable que cette différence observée dans la vitesse d'adaptation reflète des exigences inférieures lors les tâches locomotrices en comparaison avec celles impliquant des mouvements d'atteinte. Au contraire, les contraintes posturales et énergétiques inhérentes à la marche, son aspect cyclique limitant le temps de préparation motrice et la

contribution limitée de la rétroaction visuelle sur la performance représentent des défis particuliers aux adaptations locomotrices. Il a d'ailleurs été suggéré que l'adaptation rapide à des perturbations appliquées durant la marche pourrait être reliée aux exigences posturales obligeant le système à modifier rapidement son comportement afin de conserver la stabilité et la sécurité de l'organisme (Lam et al., 2006). Ces modifications comportementales observées lors d'adaptations locomotrices impliquent la contribution de mécanismes basés sur l'anticipation de la perturbation et la réaction à celle-ci (Bouyer 2011). La contribution de ces deux stratégies d'adaptation varie en fonction de la phase du cycle locomoteur et/ou des muscles évalués (Blanchette and Bouyer 2009; Lam et al., 2006; Noel et al., 2009). Par exemple, lorsqu'exposés à une force assistant leur flexion dorsale au milieu de la phase d'appui de leur cycle de marche, les individus changent leur comportement en anticipant cette perturbation (Noel et al., 2009). Par contre, si une force similaire est appliquée de sorte qu'elle résiste leur poussée plantaire, aucune anticipation n'est observée (Noel et al., 2009). Cette modulation de la capacité d'individus à anticiper une perturbation en fonction de la phase locomotrice à laquelle elle leur est imposée reflète une limite du potentiel d'adaptation du système moteur particulier à la marche.

#### **1.4.5 Résumé de la section**

L'apprentissage moteur regroupe un ensemble de processus liés à l'entraînement et à l'expérience menant à des changements relativement permanents dans la capacité à produire des actions. Les processus impliqués dans la modification des comportements moteurs ainsi que dans la rétention à long terme de ces changements sont diversifiés et sollicitent plusieurs structures du SNC. L'importance de chacun de ces processus dans une situation d'apprentissage dépend de plusieurs facteurs dont les exigences de la tâche motrice pratiquée, la rétroaction sensorielle disponible et l'état du système moteur lors de l'acquisition et du rappel des habiletés motrices. Sachant cela, il est probable que la douleur puisse interagir avec les différents processus présentés dans cette section de façon variable en fonction des éléments constituant la situation d'apprentissage.

### **1.5 La douleur**

#### **1.5.1 Phénomène de la douleur**

La douleur a été définie par l'Association internationale pour la recherche sur la douleur (IASP) comme étant « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrit en termes d'un tel dommage »

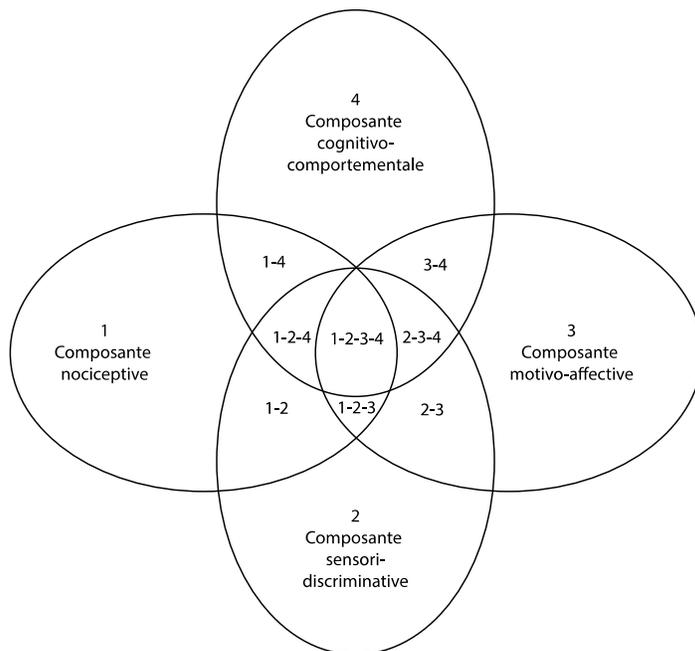
(IASP Taxonomy Working Group, 2012). Cette définition expose l'aspect multidimensionnel de la douleur représenté dans le modèle circulaire de Serge Marchand (2009). Selon ce modèle illustré à la Figure 1.3, la douleur comporte quatre composantes : nociceptive, sensori-discriminative, motivo-affective, et cognitivo-comportementale. Bien que ces composantes soient souvent interreliées, elles peuvent aussi être vécues indépendamment l'une de l'autre. Cette particularité mène à discuter d'une distinction importante entre la nociception et la douleur. La nociception réfère aux processus neuronaux liés à l'encodage d'une stimulation nociceptive (i.e. stimulation dommageable ou potentiellement dommageable pour les tissus non neuronaux; IASP Taxonomy Working Group, 2012). Bien qu'il est vrai qu'en général une stimulation nociceptive mène à la perception de douleur, la relation existant entre ces deux phénomènes est souvent loin d'être directe. Une importante variabilité existe entre les individus concernant la douleur perçue pour une lésion tissulaire ou une stimulation nociceptive similaire. L'interaction entre divers facteurs culturels, sociodémographiques, psychosociaux et génétiques influence l'expérience douloureuse d'une personne et sa réponse comportementale face à celle-ci (Belfer 2013). La douleur clinique de patients change aussi considérablement d'un jour à l'autre (Dobscha et al., 2015; Schneider et al., 2012). Bien que ces variations dans le temps de la douleur clinique puissent être associées à des changements similaires dans l'intensité de la nociception provenant du tissu lésé, plusieurs autres facteurs peuvent aussi y contribuer. Par exemple, lorsqu'un individu est exposé à une situation anxigène, il perçoit une stimulation nociceptive comme étant moins douloureuse qu'en temps normal (Yilmaz et al., 2010). Plusieurs autres interventions telles que l'activité physique vigoureuse (Kodesh and Weissman-Fogel 2014) ou l'hypnose (Rainville et al., 1997; Valentini et al., 2013) ont un effet similaire sur la relation entre la nociception et la douleur.

Un autre élément de ce modèle, qui est directement lié aux objectifs de la présente thèse, concerne la dimension cognitivo-comportementale de la douleur (davantage l'aspect comportemental). Cette dimension concerne l'interaction entre la douleur et le comportement de l'individu. Il est intéressant de noter que dans le modèle Marchand, autant la douleur perçue (cf. Figure 1.3, intersections 1-2-4, 1-2-3-4, 2-3-4 et 3-4) que la nociception (cf. Figure 1.3, intersection 1-4) peuvent être associées à des changements comportementaux (Marchand 2009). L'expérience douloureuse consciente ne serait donc pas nécessaire pour qu'un individu réagisse à une stimulation nociceptive. Selon Sullivan, ces changements comportementaux liés à la douleur et à la nociception peuvent permettre

la recherche d'aide auprès d'autrui (communication) et/ou la protection contre des douleurs ou des blessures supplémentaires (Sullivan 2008).

### 1.5.2 La douleur expérimentale chez l'humain : avantages et inconvénients

Les sections suivantes se concentreront sur l'évaluation des effets neuronaux et comportementaux de la douleur aiguë provoquée par une stimulation nociceptive. Comme la majorité des études présentées dans ces sections ont utilisé différentes modalités afin d'induire une douleur expérimentale chez des individus en santé, il apparaît judicieux d'introduire les avantages et les inconvénients liés à ces protocoles. C'est ce dont il est question dans la présente section.



**Figure 1.3 Modèle circulaire de la douleur**

(Marchand 2009). Cette figure présente l'aspect multidimensionnel de la douleur tel que conçu par Serge Marchand. Les quatre composantes de la douleur (1- nociceptive, 2- sensori-discriminative, 3- motivo-affective et 4- cognitivo-comportementale) y sont représentées. Ce modèle illustre aussi que ces différentes composantes de la douleur peuvent être vécues en isolation (périphérie du diagramme). Elles peuvent aussi être vécues simultanément selon différentes combinaisons (intersections des différentes sections du diagramme).

La douleur expérimentale permet de contrôler l'effet de plusieurs variables confondantes inhérentes à la recherche effectuée auprès de populations cliniques (sous-utilisation d'un membre, lésions tissulaires, anxiété, dépression, médication, etc.) et d'isoler l'effet de la

douleur sur la variable d'intérêt. Il existe une multitude de modalités utilisées afin d'induire des douleurs autant dans les tissus cutanés, musculaires que viscéraux (Olesen et al., 2012). La douleur perçue diffère en fonction du tissu stimulé et de la modalité utilisée. La douleur cutanée ou sous-cutanée est perçue comme une sensation de brûlure plutôt localisée alors que la douleur musculaire est plus diffuse et s'apparente davantage à des crampes ou des courbatures (Henderson et al., 2006; Svensson et al., 1997; Takahashi et al., 2011). Les modalités douloureuses peuvent aussi être classifiées en fonction de leur dimension temporelle. Certaines modalités, comme la saline hypertonique ou la capsaïcine (Graven-Nielsen 2006; O'Neill et al., 2012), induisent une douleur tonique durant plusieurs minutes alors que d'autres, comme le laser (Valeriani et al., 2012), peuvent être utilisées afin d'induire une douleur phasique dont l'intensité peut être ajustée en quelques millisecondes. L'évaluation de l'effet de plusieurs modalités de douleur expérimentale sur une fonction du SNC est avantageuse puisqu'elle permet de déterminer si les effets observés sont reliés à des processus douloureux généraux ou plutôt spécifiques à certaines modalités (Arendt-Nielsen and Graven-Nielsen 2011; Olesen et al., 2012). De plus, différents protocoles de stimulation nociceptive ont été développés afin de simuler la douleur ressentie par différentes populations cliniques (Olesen et al., 2012). Par exemple, l'injection de saline hypertonique dans un muscle, un tendon ou une structure articulaire permet de simuler une douleur induite par une lésion localisée dans le système musculosquelettique (Graven-Nielsen 2006). L'application topique ou l'injection sous-cutanée de capsaïcine simule quant à elle certains symptômes liés à la douleur neuropathique tels que l'allodynie et l'hyperalgésie (O'Neill et al., 2012). Il est toutefois important de noter que l'utilisation de douleur expérimentale ne permet pas de reproduire adéquatement l'ensemble des conditions vécues par les patients ayant des douleurs cliniques. Par exemple, les participants dans ces études connaissent la cause de leur douleur ainsi que le moment où elle disparaîtra. La détresse psychologique reliée à la douleur expérimentale est donc fort probablement inférieure à celle causée par la douleur clinique. En clinique, les patients n'arrivent souvent pas à attribuer une cause claire et appréhendent les conséquences reliées à leur douleur (Albert et al., 2013; Norton et al., 2014). Cette incertitude est liée à la détresse psychologique vécue par les patients en douleur (Albert et al., 2013; Norton et al., 2014). Une autre importante différence entre la douleur expérimentale et clinique est la durée des symptômes. En effet, les patients présentant des douleurs cliniques vivent souvent avec ces symptômes pendant plusieurs mois, voire plusieurs années (Bosmans et al., 2010; Itz et al., 2013; Ullrich et al., 2013).

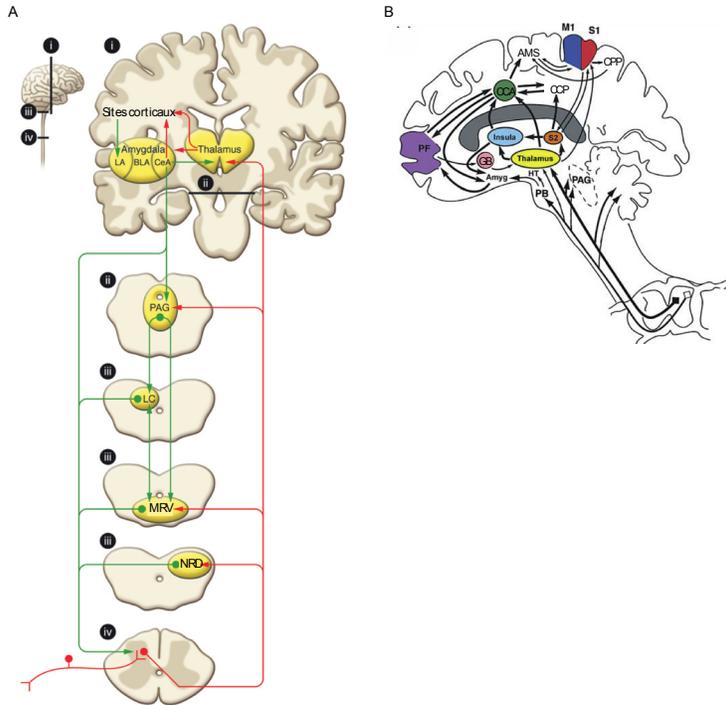
En revanche, les modalités de douleur expérimentale les plus couramment utilisées ont des durées d'au plus quelques heures. Il est donc impossible avec ces modèles d'évaluer l'effet à long terme de la douleur sur le SNC.

### **1.5.3 Mécanismes neuronaux liés à la perception de la douleur aiguë**

Les études utilisant des modèles de douleur expérimentale chez l'homme et chez l'animal, ainsi que les études anatomiques, ont permis de déterminer les mécanismes neuronaux menant à la perception de la douleur aiguë (Apkarian et al., 2005; Basbaum et al., 2009; Todd 2010). La Figure 1.4A (trajet rouge) résume le trajet que prend le signal nociceptif de la périphérie jusqu'au cerveau, où ce signal est intégré pour mener à l'expérience douloureuse. L'application d'une stimulation nociceptive, qu'elle soit thermique, mécanique ou chimique, mène à l'activation de récepteurs spécialisés dans la transduction de ce type de signal (Basbaum et al., 2009). Ces récepteurs ont un seuil de décharge élevé, ce qui leur permet de transmettre uniquement l'information pouvant représenter une menace pour l'individu (chaleur ou pression intense par exemple). Le signal est ensuite transmis par les petites fibres myélinisées A $\delta$  ou les fibres non myélinisées C jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière (Todd 2010). À noter que les fibres responsables de la transmission du signal nociceptif musculaire se nomment fibres de type III (A $\delta$ ) et IV (C) (Graven-Nielsen 2006). Ces fibres afférentes primaires font alors synapses dans la moelle épinière avec de nombreux interneurons contribuant à des circuits spinaux ainsi qu'avec les neurones de projection formant les voies ascendantes du signal nociceptif (Todd 2010). Les voies ascendantes projettent vers différentes structures sous-corticales impliquées dans la modulation du signal nociceptif et de l'activité du système nerveux autonome ainsi que vers le thalamus, à partir duquel le signal est transmis aux différentes aires cérébrales impliquées dans l'expérience de la douleur (Dostrovsky and Craig 2013). Les études d'imagerie cérébrale ont permis d'identifier l'activation de plusieurs aires corticales et sous-corticales en réponse à une stimulation nociceptive (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000) (Figure 1.4B). Parmi les zones cérébrales activées en présence de douleur, certaines sont davantage impliquées dans la dimension sensori-discriminative de la douleur (insula, SI et SII (Hofbauer et al., 2001; Peyron et al., 2000)) alors que d'autres dans la dimension motivo-émotionnelle (insula, aire cingulaire antérieure (Peyron et al., 2000; Rainville et al., 1997)). D'autres zones cérébrales, activées de façon moins constante dans les études, seraient davantage impliquées dans l'évaluation de la douleur (aire préfrontale (Peyron et al., 2000)) et dans la réponse comportementale (cortex

moteur, cervelet (Burns et al., 2016)). L'influence de la douleur sur l'activité des aires motrices sera abordée plus en détail dans la section 1.6. Bien que les zones cérébrales activées soient plutôt similaires en présence de différentes modalités de douleur expérimentale, elles ne sont pas identiques. Par exemple, la douleur musculaire mène à des changements d'activité hémodynamique différents de la douleur cutanée dans des aires somatosensorielles (S1, insula antérieure), motrices (M1, CMA), et affectives (ACC) (Henderson et al., 2006).

Plusieurs mécanismes de modulation pouvant diminuer ou augmenter la quantité d'information nociceptive atteignant le cerveau ont été identifiés (Heinricher et al., 2009; Latremoliere and Woolf 2009; Melzack and Wall 1965; Mendell 2014; Ossipov et al., 2010). Cette régulation de la nociception contribue certainement à la grande variabilité existant dans la relation entre la douleur et la nociception présentée dans la section 1.5.1. Une proportion importante des ajustements du signal nociceptif s'exprime au niveau de la moelle épinière où convergent les afférences sensorielles primaires et les voies descendantes provenant du tronc cérébral (cf. Figure 1.4, trajet vert), tel que suggéré il y a un demi-siècle par Ronald Melzack et Patrick Wall (Melzack and Wall 1965; Mendell 2014). L'application d'une stimulation non nociceptive, telle que la stimulation nerveuse électrique transcutanée, peut être utilisée cliniquement afin de réduire une douleur pour un court laps de temps (Johnson et al., 2015). Les bases théoriques de ces interventions reposent sur la Théorie du portillon selon laquelle les afférences de gros calibre (non nociceptives) inhiberaient les afférences primaires nociceptives en amont de la corne dorsale (Melzack and Wall 1965). De plus, les voies projetant des zones du tronc cérébral telles que la substance grise périaqueducule vers la corne dorsale de la moelle épinière offrent un puissant contrôle inhibiteur de l'information nociceptive (Heinricher et al., 2009; Ossipov et al., 2010). Le signal nociceptif peut aussi être augmenté par différents mécanismes centraux. Une proportion des voies modulatrices descendantes contribuent à cette facilitation (Heinricher et al., 2009; Ossipov et al., 2010). Par ailleurs, la décharge répétée des afférences nociceptives mène à une augmentation de la transmission de l'information potentiellement douloureuse, un phénomène appelé sensibilisation centrale (Latremoliere and Woolf 2009). La sensibilisation centrale peut être due à l'augmentation de l'excitabilité membranaire et de l'efficacité synaptique des neurones de la corne dorsale ou à la diminution l'efficacité des mécanismes de contrôle inhibiteur (Latremoliere and Woolf 2009).



**Figure 1.4 Bases neurophysiologiques de la perception et de la modulation de la douleur aiguë.**

Le panneau A (Ossipov et al., 2010) de cette figure (trajet rouge) présente le trajet que prennent les voies ascendantes du signal nociceptif de la périphérie jusqu'au cortex cérébral. Le trajet vert de cette même figure illustre les voies descendantes impliquées dans la modulation du signal nociceptif. Le panneau B (Apkarian et al., 2005) de la figure présente les différentes régions corticales et sous-corticales liées à l'expérience douloureuse. Abréviations : AMS : Aire motrice supplémentaire; Amyg : Amygdale; BLA : Amygdale basolatérale; CCA : Cortex cingulaire antérieur; CCP : Cortex cingulaire postérieur; CeA : Noyau central de l'amygdale; CPP : Cortex pariétal postérieur; GB : Ganglions de la base; HT : Hypothalamus; LA : Amygdale latérale; LC : Locus coeruleus; M1 : Cortex moteur primaire; MRV : Médulla rostro-ventromédiale; NRD : Noyau réticulaire dorsal; PAG : Substance grise périaqueducule; PB : Noyau parabrachial; PF : Cortex préfrontal; S1 : Cortex somatosensoriel primaire; S2 : Cortex somatosensoriel secondaire.

#### 1.5.4 Résumé de la section

La douleur est une expérience multidimensionnelle généralement liée à l'application de stimuli menaçants pour l'organisme. Les mécanismes impliqués dans la perception de la douleur impliquent plusieurs structures à différents niveaux du système nerveux permettant le cheminement de l'influx nerveux déclenché par la stimulation nociceptive jusqu'au cerveau. La relation entre l'intensité de la stimulation nociceptive et la douleur perçue est loin d'être directe en raison de l'existence de plusieurs mécanismes de modulation dans le SNC. La douleur et la nociception sont aussi associées à des réponses comportementales dont l'objectif serait en partie la protection de l'organisme contre davantage de douleur ou de lésion. L'existence de ces réponses comportementales suggère une interrelation étroite entre le système impliqué dans le traitement de la douleur

et le système moteur tout au long de l'axe neuronal. L'étude de cette relation sera traitée dans les sections suivantes. La section 1.6 concernera l'influence de la douleur sur le contrôle moteur dans des tâches ne nécessitant pas d'apprentissages pour les individus. La section 1.7 dressera l'état des données directes sur l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur.

## **1.6 Influence de la douleur sur le contrôle moteur**

Au cours des dernières décennies, un intérêt grandissant s'est développé pour l'interaction existant entre la douleur et le mouvement. Différents courants de pensée se sont succédé afin d'expliquer les changements moteurs observés en présence de douleur ou de nociception. La théorie dominante contemporaine sera présentée et comparée aux deux principales théories l'ayant précédée. Ensuite, les études évaluant les changements moteurs en présence de douleur seront révisées. La littérature couverte dans cette section concerne uniquement les études ayant évalué l'effet de la douleur expérimentale aiguë sur le contrôle moteur, conformément aux objectifs de la présente thèse. Les données comportementales et neurophysiologiques présentées dans cette section seront mises en relation avec la théorie actuelle sur la douleur et le mouvement ainsi qu'avec la théorie OFC présentée en section 1.3.1.

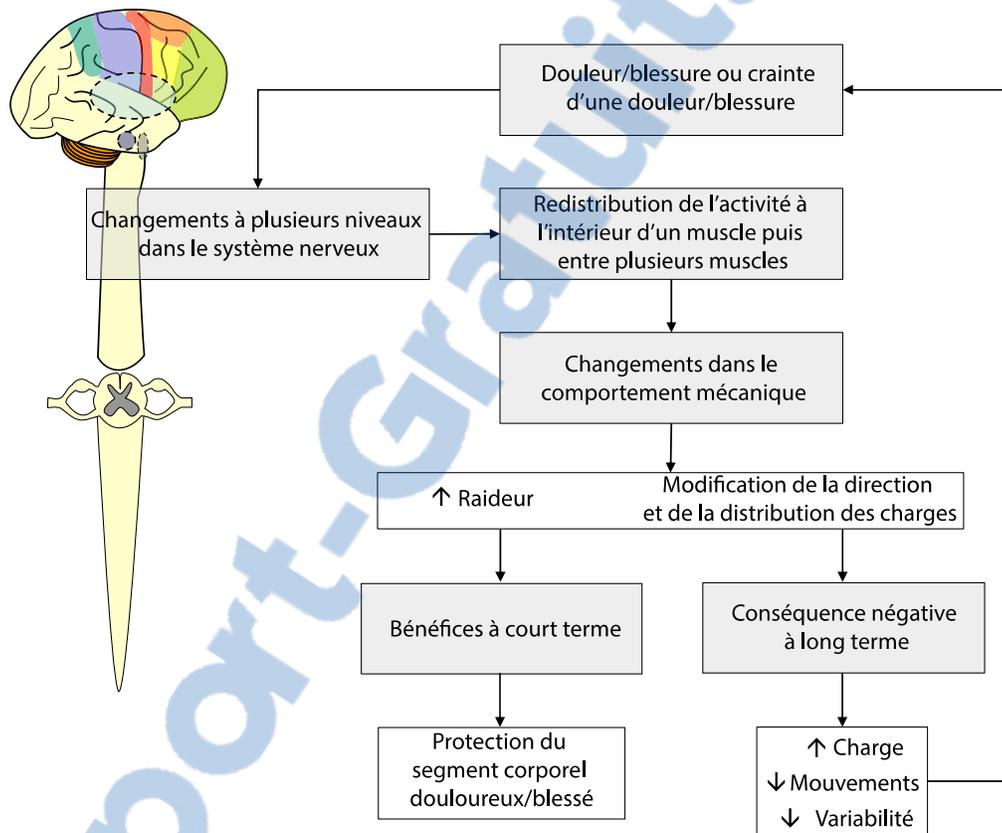
### **1.6.1 Théories expliquant l'effet de la douleur sur le contrôle moteur**

Janet Travell énonça en 1942 une théorie selon laquelle les spasmes musculaires et la douleur formeraient un cercle vicieux contribuant au maintien de myalgies chroniques (Travell et al., 1942). Selon cette théorie, l'activité des afférences nociceptives musculaires induirait une augmentation (ou un maintien) réflexe de l'activité dans le muscle douloureux provoquant une ischémie, et donc une augmentation (ou un maintien) de la douleur. Cette théorie du cercle vicieux douleur-spasme-douleur représenta la théorie dominante afin d'expliquer les changements moteurs survenant en présence de douleur durant la majeure partie de la deuxième moitié du XXe siècle. Certaines prédictions de cette théorie, notamment une augmentation de l'activité EMG en présence de douleur, n'ont toutefois pas été supportées lorsqu'évaluées expérimentalement (Bank et al., 2013; Graven-Nielsen and Arendt-Nielsen 2008). Voyant le nombre grandissant de données contredisant la théorie du cercle vicieux de la douleur, Lund et ses collaborateurs ont élaboré le modèle d'adaptation à la douleur en s'appuyant sur différentes observations cliniques et expérimentales (Lund et al., 1991). Plutôt qu'une augmentation de l'activité

musculaire en présence de douleur, cette théorie postule une diminution de l'activité du muscle douloureux et de ses synergistes associée à une augmentation de l'activité des muscles antagonistes. Un élément intéressant de cette théorie est que les changements moteurs observés viseraient la protection du membre douloureux en diminuant la force produite ainsi que la vitesse et l'amplitude des mouvements effectués. Cette théorie a été généralement acceptée par la communauté scientifique s'intéressant aux interactions entre la douleur et le mouvement durant les années 1990 et 2000 (Graven-Nielsen and Arendt-Nielsen 2008). En conformité avec le modèle de Lund, les changements comportementaux observés en présence de douleur sont souvent cohérents avec la protection du système (Bank et al., 2013) (cf. section 1.6.2). Par contre, la réorganisation de l'activité musculaire en présence de douleur est plus complexe que ce qui est prévu par cette théorie. En fait, bien qu'une diminution de l'activité d'un muscle douloureux soit souvent observée lorsque les forces générées sont importantes, les changements dans ses synergistes et ses antagonistes sont plus variables (Bank et al., 2013). Par ailleurs, le modèle d'adaptation à la douleur de Lund est peu applicable pour certaines articulations (lombaires par exemple) contrôlées par un grand nombre de muscles pouvant difficilement être catégorisés comme agonistes et antagonistes (Hodges et al., 2003). Il est aussi difficile de prévoir les changements observés en présence de douleur induite dans des tissus non musculaires (Dube and Mercier 2011; Farina et al., 2001). Les mécanismes neuronaux sous-jacents à cette théorie sont peu définis et prédisent des changements uniformes sur tout l'axe neuronal (inhibition des agonistes, activation des antagonistes). Or, certaines études ont démontré que la douleur peut moduler l'excitabilité du cortex moteur et de la moelle épinière dans des directions opposées (Martin et al., 2008).

En réponse à ces limites de la théorie de Lund, d'autres auteurs ont énoncé des théories dans la dernière décennie afin de tenter d'expliquer les changements complexes survenant dans le contrôle moteur. La théorie actuelle ayant reçu le plus d'attention est celle proposée par Hodges et Tucker (2011) et illustrée à la Figure 1.5. Selon cette théorie, des changements complexes surviennent en présence de douleur allant de l'évitement complet de certaines tâches à des changements plus subtils dans le recrutement des unités motrices à l'intérieur d'un muscle ou d'un groupe musculaire. Ces changements moteurs seraient beaucoup moins stéréotypés que ceux prévus par les théories précédentes, pouvant varier entre les tâches et les individus. Tout comme dans la théorie de Lund, Hodges et Tucker proposent que ces changements moteurs visent la

protection du membre douloureux contre une augmentation, réelle ou potentielle, de douleur ou de lésion. Bien que ces changements puissent avoir des effets bénéfiques à court terme, il est possible qu'en perdurant ils mènent à des effets délétères liés à la surexposition de régions initialement saines ou à la sous-utilisation du membre douloureux. Finalement, Hodges et Tucker reconnaissent que les changements moteurs observés sont la conséquence d'une réorganisation survenant à différents niveaux du SNC.



**Figure 1.5 Modèle d'adaptation à la douleur de Hodges et Tucker**

(Traduite à partir de (Hodges and Tucker 2011)). Selon ce modèle, la douleur mènerait à des changements tout le long de l'axe neuronal. Ces changements causeraient une réorganisation de l'activité musculaire à l'intérieur du muscle douloureux ainsi qu'entre ce muscle, ses synergistes et ses antagonistes. Une modification du comportement mécanique de l'individu lui permettant de se protéger contre une augmentation de douleur ou de blessure serait alors observée. À long terme, le maintien de ces changements pourrait cependant avoir un effet délétère.

La section suivante dresse l'état de la littérature concernant les changements moteurs engendrés par la douleur en lien avec les différentes composantes de cette théorie et avec la théorie du contrôle moteur présentée en section 1.3.1.

### **1.6.2 Changements moteurs avec la douleur : évaluation comportementale**

Selon la théorie de Hodges et Tucker, la douleur mène à des modifications de la façon avec laquelle un individu effectue des tâches motrices, allant de l'évitement complet de certains mouvements à une réorganisation plus subtile de l'activité musculaire. Ces changements auraient comme objectif de prévenir davantage de douleur ou de lésions. Ce large spectre de changements comportementaux observés dans différentes tâches motrices avec la douleur est révisé dans la présente section.

#### *Évitement complet ou partiel de tâches motrices et peur du mouvement*

La douleur peut mener à des changements moteurs majeurs tels que l'évitement complet ou partiel de tâches considérées comme menaçantes par un individu. C'est d'ailleurs une des prémisses du modèle peur-évitement, selon lequel certains individus vivant avec de la douleur éviteraient des activités physiques en raison d'une peur liée à cette douleur (Lethem et al., 1983). Cette théorie est principalement appliquée afin d'expliquer la chronicisation des incapacités suite à une lésion musculosquelettique. Par contre, une étude récente a démontré que même dans une situation de douleur expérimentale, certains comportements d'évitement pouvaient être observés. Dans cette étude, les participants devaient pointer vers une cible menant à une récompense financière, mais dont une partie résultait aussi en l'application de stimulations électriques douloureuses. Les résultats ont démontré que les participants évitaient de réaliser des mouvements causant de la douleur (Kurniawan et al., 2010).

#### *Changements dans la performance lors d'une tâche motrice en présence de douleur*

Plusieurs études ont évalué l'effet de la douleur sur la performance de participants lors de différentes tâches motrices. Par performance, on entend l'optimisation des paramètres moteurs directement liés à l'objectif explicite de l'activité motrice (e.g. force/vitesse d'exécution, précision, etc.). Lorsque la tâche exécutée requiert la production de forces importantes, la douleur entraîne généralement une diminution de la performance (Bank et al., 2013). Par exemple, une diminution de force et/ou d'activité EMG a été observée lors de contractions isométriques maximales (MVC) des muscles de la cheville (Graven-Nielsen et al., 1997; Slater et al., 2011), du genou (Graven-Nielsen et al., 2002; Henriksen et al., 2011c; Park and Hopkins 2013), de l'épaule (Stackhouse et al., 2013), du coude (Schulte et al., 2004) et du poignet (Slater et al., 2003; Slater et al., 2011). Une diminution

de la performance a été aussi mesurée dans des tâches dynamiques telles que le saut (Deschamps et al., 2014), le soulèvement balistique de charges (*Bench press*) (Bonifazi et al., 2004) ou encore la contraction isocinétique des fléchisseurs et extenseurs du genou (douleur genou) (Henriksen et al., 2011c). L'amplitude et la vitesse de mouvements d'amplitude maximale, mais exécutés avec comme seule résistance la gravité, est diminuée avec la douleur lombaire (flexion-extension lombaire) (Zedka et al., 1999) ou au tendon d'Achille (flexion-extension cheville) (Henriksen et al., 2011a). Lors de tâches ne nécessitant pas de force ou de mouvement d'amplitude s'approchant des limites du système, l'impact de la douleur sur la performance est moins évident. Si des individus doivent produire une force isométrique sous-maximale pour une courte durée, ils parviennent à réaliser la tâche, mais la stabilité de la force maintenue est souvent diminuée (Bandholm et al., 2008; Del Santo et al., 2007; Salomoni and Graven-Nielsen 2012). De plus, une diminution de l'endurance lors du maintien prolongé d'une telle contraction (50 % ou 80 % MVC) a été observée avec la douleur (Ciubotariu et al., 2004; Graven-Nielsen et al., 1997), mais pas à 40 % MVC (Schulte et al., 2004). La performance dans des tâches de motricité fine impliquant la manipulation d'objets ne semble pas être diminuée par la douleur expérimentale (Birch et al., 2001; Birch et al., 2000; Smith et al., 2006b).

#### *Changements dans les stratégies motrices en présence de douleur*

Comme présenté dans la section 1.3, le système moteur est redondant. Cela signifie qu'il existe plusieurs façons de réaliser une tâche motrice avec une performance constante. Plusieurs études ont montré des changements dans l'activité EMG des muscles impliqués dans l'exécution de plusieurs tâches motrices en présence de douleur (Bank et al., 2013). Cela est souvent observé alors que la performance est similaire à celle mesurée avant l'application de la stimulation nociceptive suggérant effectivement un changement de stratégie motrice (plutôt qu'une baisse globale de l'efficacité du système). Lors de contractions isométriques, la majorité des études ont montré une diminution de l'activité EMG mesurée à la surface d'un muscle (Del Santo et al., 2007; Falla et al., 2008; Falla et al., 2007; Farina et al., 2005). Par contre, d'autres n'ont montré aucun changement (Salomoni and Graven-Nielsen 2012; Tucker and Hodges 2009) ou même une augmentation (Del Santo et al., 2007) d'EMG dans le muscle ciblé. Une étude récente suggère que l'absence de diminution d'EMG du muscle douloureux dans certaines études pourrait être liée à l'indisponibilité de mécanismes compensatoires permettant le maintien

de la force ciblée (Hug et al., 2014b). Ces mécanismes compensatoires peuvent inclure des changements d'activité dans les muscles synergistes au muscle douloureux ainsi que dans ses antagonistes et varient en fonction des tâches (Falla et al., 2007). Ces changements peuvent aussi survenir à l'intérieur du muscle douloureux, des changements parfois impossibles à mesurer avec l'EMG de surface bipolaire. Lorsque l'activité EMG est analysée plus en détail au moyen de grilles constituées de plusieurs électrodes, il est possible de constater une modification non uniforme de l'activité entre les différentes régions d'un muscle douloureux (Falla et al., 2008; Madeleine et al., 2006). L'implantation d'électrodes intramusculaires a permis d'enregistrer une réorganisation de l'activité des unités motrices à l'intérieur d'un muscle : certaines unités motrices diminuant leur fréquence de décharge (Farina et al., 2004; Tucker et al., 2009), parfois jusqu'à une cessation complète de leur activité, alors que de nouvelles unités motrices sont recrutées pour assurer le maintien de la force produite (Tucker et al., 2009). Ces résultats montrent que, même lors de l'exécution d'une tâche motrice simple telle qu'une contraction isométrique uniarticulaire, une réorganisation complexe de l'activité musculaire peut survenir en présence de douleur. Il est donc probable que les réorganisations motrices liées à la douleur dans des tâches plus complexes impliquant un grand nombre de degrés de liberté soient encore plus diversifiées.

Quelques études ont évalué l'effet de la douleur dans une activité motrice très importante dans la vie de tous les jours : la marche. En général, ces études ont démontré qu'une douleur induite dans un muscle mène à une diminution de son activité EMG durant la marche (Henriksen et al., 2009; Henriksen et al., 2007; van den Hoorn et al., 2015) ainsi qu'à une diminution des moments de force produits par ce muscle (Henriksen et al., 2009; Henriksen et al., 2007; Henriksen et al., 2011b). Une diminution d'activité est aussi observée dans les muscles synergistes au muscle douloureux (Henriksen et al., 2007; van den Hoorn et al., 2015). Cet effet semble plus important pour les muscles antigravitaires du membre inférieur (Henriksen et al., 2009; Henriksen et al., 2007; van den Hoorn et al., 2015) que pour les fléchisseurs du genou (Henriksen et al., 2011b) et les muscles du tronc (van den Hoorn et al., 2015). Les changements d'activité musculaire observés durant la marche en présence de douleur sont rarement associés à des perturbations cinématiques (Henriksen et al., 2009; Henriksen et al., 2007; Henriksen et al., 2011b). Par contre, lorsque des changements cinématiques sont présents, ils ne sont pas isolés à l'articulation contrôlée par le muscle douloureux étant donné l'interaction entre les segments. Par

exemple, la douleur au gastrocnémien médial mène à une diminution de la flexion plantaire lors de la poussée alors qu'une douleur aux extenseurs du dos mène à une diminution des mouvements du tronc et de la hanche (van den Hoorn et al., 2015). Ces changements sont associés à des altérations de la durée des phases d'appui et d'oscillation (van den Hoorn et al., 2015).

Des changements complexes ont aussi été observés en présence de douleur dans une tâche impliquant des mouvements répétitifs au membre supérieur en position debout. Une diminution du rythme de travail et de l'activité musculaire générée dans le trapèze lors de la tâche ainsi qu'une augmentation des mouvements de rotation de l'épaule et de flexion-extension du tronc étaient observées (Madeleine et al., 1999). La variabilité de plusieurs paramètres mesurés dans cette étude était aussi augmentée (Madeleine et al., 2008). L'augmentation des mouvements du tronc en présence de douleur à l'épaule démontre encore une fois l'interrelation entre les différents segments corporels. Ceci est notamment important pour les muscles impliqués dans le contrôle postural qui sont sollicités lors d'une grande proportion de nos activités motrices (voir section 1.3.1). Des études ont démontré que la douleur modifie les patrons d'activation de muscles impliqués dans les ajustements posturaux anticipatoires nécessaires à la compensation des perturbations posturales résultant de mouvements rapides des membres (Hodges et al., 2003; Shiozawa et al., 2013).

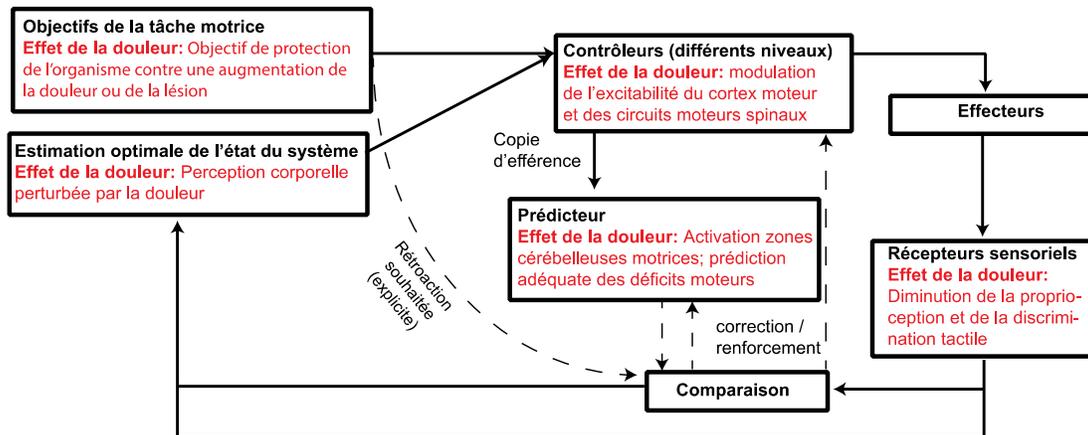
À la lumière de ces résultats, il est clair que les réorganisations motrices observées en présence de douleur sont complexes et dépendent grandement de la tâche effectuée. Une étude récente montre aussi que les changements ne sont pas uniquement variables entre les tâches, mais aussi entre les individus pour une même tâche (Hodges et al., 2013). Il est plausible que les altérations motrices observées dans plusieurs études citées dans cette section aient comme objectif la protection du membre atteint (Hodges and Tucker 2011). Cela peut expliquer pourquoi les changements semblent plus robustes lorsque les forces ou les amplitudes de mouvement impliquées sont importantes (e.g. production de force maximale, activité des muscles antigravitaires du membre inférieur durant la marche). L'augmentation de la variabilité durant la réalisation de contractions peut aussi être interprétée de cette façon : en augmentant la variabilité motrice, le système peut répartir les charges et éviter de surcharger les structures douloureuses (Madeleine et al., 2008). Plusieurs changements moteurs (dont l'augmentation de la variabilité) peuvent aussi être interprétés comme une certaine inefficacité du système à effectuer la tâche de

façon optimale. Cette inefficacité pourrait être reliée à l'effet délétère de la douleur sur différentes fonctions du SNC impliquées dans le contrôle moteur.

### **1.6.3 Effet de la douleur sur les processus et structures du système nerveux central impliqués dans le contrôle et l'apprentissage moteur**

Tel que présenté dans la section 1.3.1, la production de mouvements comporte une série d'étapes allant de la détermination de l'objectif de la tâche à la production du mouvement par l'effecteur. Une rétroaction sur les résultats de l'action est ensuite combinée au résultat attendu pour mettre à jour l'état du système et comparée à cette prédiction pour ajuster le mouvement en cours ou améliorer les mouvements subséquents. Les changements comportementaux en présence de douleur présentés dans la section précédente peuvent être liés à des changements aux différentes composantes de ce système de contrôle. La Figure 1.6 reprend ce processus en y ajoutant l'effet de la douleur sur ses différentes composantes. Il est par contre important de noter que pour la plupart des éléments contenus dans cette figure, le niveau d'évidence est plutôt faible (Bank et al., 2013).

La douleur peut influencer le comportement moteur dès les premières étapes du processus de production d'un mouvement. D'abord, comme suggéré par plusieurs auteurs, la douleur peut influencer l'objectif du système lors d'une tâche motrice en ajoutant une composante de protection (Hodges and Tucker 2011; Melzack and Wall 1965; Sullivan 2008). En effet, le désir de prévenir davantage de douleur ou de lésion constitue un objectif moteur qui peut entrer en compétition avec l'objectif principal de la tâche. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que la douleur peut modifier les représentations qu'un individu a de son propre corps. Par exemple, l'application de stimulations nociceptives cutanées peut modifier la perception des dimensions du membre douloureux (Gandevia and Phegan 1999) et même la perception globale de la ligne médiane du corps d'un individu (Bouffard et al., 2013). Cette perception altérée qu'un individu a à propos de son propre corps en présence de douleur peut perturber son interprétation de l'état du système moteur lors de la planification d'un mouvement. Ensemble, l'ajout d'un objectif secondaire et les modifications de l'estimation de l'état de départ du système peuvent mener à des changements dans la sélection du mouvement qu'un individu désire effectuer. Les contrôleurs impliqués dans l'exécution d'un mouvement dans de telles conditions peuvent donc différer de ceux utilisés en absence de douleur.



**Figure 1.6 Effets de la douleur sur les processus impliqués lors du contrôle moteur.**

Cette figure illustre l'effet de la douleur sur les différents éléments impliqués dans le contrôle moteur selon la théorie OFC (cf. Section 1.3.1; Figure 1.1). Les processus menant à la production de mouvements ne nécessitant pas d'apprentissages sont représentés par les traits pleins. Les traits pointillés illustrent des processus impliqués dans l'apprentissage moteur. Tel que mentionné dans le texte, il existe souvent peu de données concernant l'effet de la douleur sur les processus impliqués dans le contrôle et l'apprentissage moteur. Les éléments présentés dans cette figure doivent donc être considérés avec prudence.

Plusieurs études se sont ensuite intéressées à l'effet de la douleur sur l'excitabilité de circuits neuronaux impliqués dans le contrôle du mouvement à différents niveaux hiérarchiques du SNC. L'excitabilité des voies corticospinales en présence de douleur a été étudiée par plusieurs auteurs grâce à la TMS. L'article inclus à l'Annexe 1 de cette thèse présente une revue systématique de ces études. En général, la douleur appliquée à la main ou à l'avant-bras a un effet inhibiteur sur l'excitabilité corticospinale, qu'elle soit de type cutanée phasique (Kofler et al., 2001; Kofler et al., 1998; Kofler et al., 2008; Naro et al., 2015; Suppa et al., 2013; Valeriani et al., 1999), cutanée tonique (Dube and Mercier 2011; Farina et al., 2001; Fierro et al., 2010) ou musculaire tonique (Le Pera et al., 2001; Schabrun et al., 2015). Les études ayant évalué l'excitabilité corticospinale avec la douleur appliquée à d'autres segments corporelles sont plus rares et leurs résultats moins consistants (e.g. (Martin et al., 2008; Rice et al., 2015; Romaniello et al., 2000; Tsao et al., 2011; Valeriani et al., 2001)). Les potentiels moteurs évoqués par TMS indiquent l'excitabilité combinée de réseaux neuronaux corticaux et spinaux (Di Lazzaro and Rothwell 2014). Certaines études ont aussi utilisé la stimulation électrique transcranienne ou les ondes F et H afin d'évaluer la contribution de l'excitabilité des motoneurones alpha sur les résultats obtenus avec la TMS. Une inhibition spinale aurait lieu très rapidement (~60 ms) suite à une stimulation douloureuse phasique (Kofler et al., 2001) et serait suivie d'une inhibition corticale (~200 ms après la stimulation) (Valeriani et al., 1999). Ces

résultats doivent par contre être considérés avec prudence puisque les études comportent plusieurs limites dont une taille d'échantillon très petite (Kofler et al., 2001; Valeriani et al., 1999) ou l'utilisation d'une stimulation non spécifiquement nociceptive (Kofler et al., 2001). En ce qui concerne la douleur tonique, Farina n'a montré aucun changement dans le réflexe H ou l'onde F en présence de douleur alors qu'une inhibition des potentiels évoqués par la TMS était observée (Farina et al., 2001). Le Pera a quant à elle montré une inhibition du réflexe H avec un décalage temporel différent de l'inhibition observée avec la TMS (Le Pera et al., 2001). Par ailleurs, Martin et ses collaborateurs n'ont pas montré de changements dans les potentiels évoqués par la TMS avec la douleur au biceps (Martin et al., 2008). Par contre, ils ont montré une augmentation de ceux évoqués par la stimulation électrique à la jonction cervicomédullaire. Les études de Farina et Le Pera suggèrent que l'inhibition corticospinale enregistrée en présence de douleur tonique (à la main et l'avant-bras) est en partie due à une inhibition du cortex moteur (Farina et al., 2001; Le Pera et al., 2001). L'étude de Martin suggère qu'en plus dans certaines circonstances une diminution de l'excitabilité du cortex moteur peut être masquée par les changements spinaux lorsqu'évaluée avec la TMS (Martin et al., 2008). Ces études montrent aussi que la douleur peut influencer sur l'excitabilité de différents circuits spinaux. Par contre, cette influence varie entre les études tel que constaté dans la revue de Bank et ses collaborateurs (réflexe H, réflexe d'étirement et inhibition réciproque et récurrente) (Bank et al., 2013). Dans cette revue, les auteurs ont principalement attribué cette hétérogénéité à des problématiques méthodologiques liées aux techniques de stimulation nerveuse ou aux petites tailles d'échantillon. Il est par contre aussi probable que cette hétérogénéité reflète une réalité physiologique selon laquelle ces circuits spinaux sont influencés différemment en fonction notamment du muscle évalué et/ou de la stimulation nociceptive utilisée.

Certaines études ont montré que la douleur influence aussi la rétroaction sensorielle. En effet, la capacité d'individus à détecter des mouvements est diminuée en présence de douleur cutanée et musculaire (Matre et al., 2002; Weerakkody et al., 2008). Une diminution dans la capacité à discriminer l'information tactile a aussi été observée en présence de douleur cutanée tonique (Kauppila et al., 1998). Dans le domaine de la neurophysiologie, une diminution des potentiels somatosensoriels corticaux évoqués suite à une stimulation du nerf médian a été observée en présence de douleur musculaire (Rossi et al., 2003; Schabrun et al., 2015; Schabrun et al., 2013) ou cutanée appliquée à

la main (Dancey et al., 2016). La douleur cutanée au coude n'a pas d'effet sur cette réponse (Dancey et al., 2016; Dancey et al., 2014).

Finalement, peu d'études ont évalué l'effet de la douleur sur la fonction du prédicteur et du comparateur. Le cervelet, qui est impliqué dans cette fonction, est souvent activé en présence de douleur dans les études de neuroimagerie (Apkarian et al., 2005; Moulton et al., 2010; Peyron et al., 2000). Une étude récente a d'ailleurs montré une zone du cervelet activée autant durant l'application d'une douleur expérimentale que lors de l'exécution d'une tâche motrice (Coombes and Misra 2016). Cela suggère une interaction entre la douleur et les fonctions motrices cérébelleuses. Par contre, une seule étude évaluant l'effet de la douleur sur la capacité d'individus à prédire le résultat d'un mouvement a été recensée. Dans cette étude, les individus devaient effectuer un saut en longueur avec et sans douleur. Avant chaque saut, ils devaient prédire la distance qu'ils allaient atteindre. Les résultats ont montré qu'en présence de douleur, les participants sautaient moins loin, mais qu'ils anticipaient de façon adéquate cette diminution de performance (Deschamps et al., 2014).

#### **1.6.4 Résumé de la section**

Les changements moteurs observés en présence de douleur sont complexes et impliquent plusieurs structures du SNC. Ces changements mènent parfois à une diminution de la performance motrice, notamment dans les tâches nécessitant des niveaux de force ou des amplitudes de mouvements importantes. Même lorsque la performance motrice est maintenue, une réorganisation dans les stratégies motrices est régulièrement observée. Ces modifications du comportement moteur semblent en général pouvoir protéger l'organisme contre une augmentation de la douleur. Il est par contre possible qu'elles résultent de changements dans l'efficacité du système moteur, notamment au niveau de l'excitabilité du contrôleur ou dans l'utilisation de l'information sensorielle. De tels changements dans l'efficacité du système de contrôle pourraient non seulement influencer la performance motrice lors de tâches ne nécessitant pas d'apprentissages pour un individu, mais aussi sa capacité à apprendre de nouvelles habiletés motrices.

### **1.7 Influence de la douleur sur l'apprentissage moteur**

Bien que quelques articles aient récemment été publiés concernant l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur, la littérature sur ce sujet demeure limitée. C'est d'autant plus vrai lorsque l'on exclut les recherches s'étant intéressées uniquement à l'amélioration de

la performance lors d'une séance d'entraînement (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Dancey et al., 2014; Ingham et al., 2011; Rittig-Rasmussen et al., 2014). Seulement deux études ont été réalisées chez l'homme évaluant à la fois l'effet de la douleur sur l'acquisition et la rétention de l'apprentissage (Bilodeau et al., 2015; Dancey et al., 2016). Le paragraphe suivant résume les résultats des études ayant évalué l'effet de la douleur sur l'amélioration de la performance lors des phases d'acquisition puis de rétention d'apprentissages moteurs.

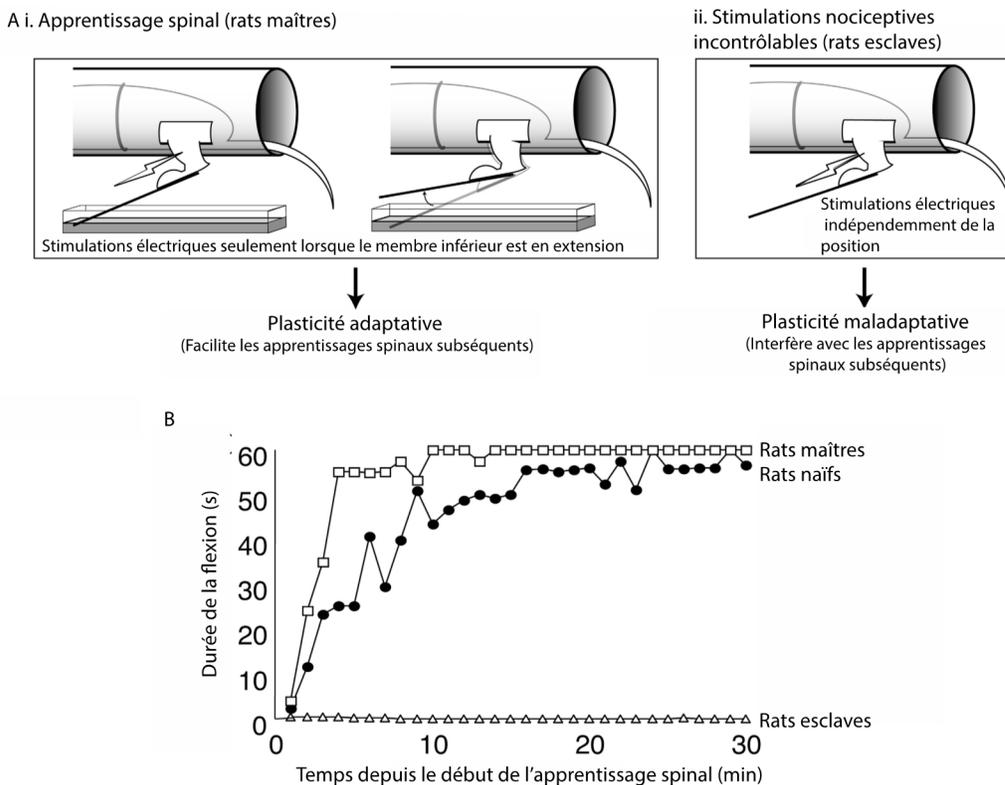
Les études ayant évalué l'amélioration de la performance durant l'entraînement à une nouvelle tâche motrice ont utilisé différentes tâches et stimulations nociceptives. Boudreau et ses collaborateurs ont montré que l'application de capsaïcine sur la langue diminuait la performance de participants devant diriger un curseur présenté devant eux en appliquant une force contrôlée sur un capteur avec la langue (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010). Par contre, Rittig-Rasmussen et al. n'ont pas observé d'effet de la douleur musculaire sur la performance motrice lors d'une tâche similaire, mais impliquant les épaules plutôt que la langue (Rittig-Rasmussen et al., 2014). D'autres auteurs, évaluant cette fois la répétition de mouvements rapides de l'index (Ingham et al., 2011) et de mouvements séquentiels des doigts (Bilodeau et al., 2015; Dancey et al., 2016; Dancey et al., 2014) n'ont pas observé d'effet délétère de la douleur sur la performance durant la phase d'acquisition de l'apprentissage. Dancey et ses collaborateurs ont même montré que les participants ayant de la douleur à la main ou au coude produisaient moins d'erreurs lors de la réalisation de mouvements séquentiels des doigts (Dancey et al., 2016; Dancey et al., 2014).

Les deux seules études ayant évalué l'effet de la douleur sur la phase de rétention de l'apprentissage moteur ont utilisé une tâche de mouvements des doigts en séquence (Bilodeau et al., 2015; Dancey et al., 2016). Aucune de ces études n'a démontré d'interférence de la douleur sur la rétention des habiletés motrices acquises. Par contre, certaines études ont montré que la douleur diminuait les changements liés à l'entraînement moteur dans les réponses évoquées par la TMS sur le cortex moteur (Boudreau et al., 2007; Ingham et al., 2011; Rittig-Rasmussen et al., 2014). Sachant que les changements d'excitabilité dans cette structure suite à un entraînement moteur peuvent être nécessaires à la consolidation de certaines habiletés (Cantarero et al., 2013a), il est plausible que la douleur interfère avec la rétention dans ces tâches motrices. Par contre, cela n'a pas été directement évalué.

En résumé, l'effet de la douleur sur l'amélioration de la performance lors de la phase d'acquisition de l'apprentissage moteur est loin d'être systématique. Par ailleurs, la grande hétérogénéité dans les protocoles expérimentaux (modalités nociceptives et tâches motrices différentes) rend difficile de déterminer quels sont les éléments clés expliquant la variété dans les résultats obtenus. En ce qui concerne la rétention, les données directes sont presque inexistantes et concernent uniquement la réalisation de mouvements des doigts. Il est primordial que de nouvelles études utilisant des tâches se rapprochant des exigences de la réadaptation physique telles que l'adaptation motrice et la locomotion soient réalisées. La locomotion comporte plusieurs particularités, notamment l'importance des contraintes posturales inhérentes à cette activité, son aspect cyclique et l'implication de circuits spinaux complexes dans son contrôle (section 1.3.2.). Il est donc fort possible que la douleur influence l'apprentissage dans ce type de tâches différemment que lors de mouvements de la main.

En fait, une étude animale a montré que l'application de stimulations nociceptives échappant au contrôle de rats ayant eu une contusion spinale interfère avec la récupération de leur capacité locomotrice (Grau et al., 2004). Cette interférence est observable pendant au moins six semaines. Un tel effet n'est pas observé lorsque l'application des stimulations nociceptives est liée au comportement moteur de l'animal (donc contrôlée par celui-ci) (Grau et al., 2004). Une série d'études du même groupe a évalué l'effet de stimulations nociceptives non contrôlées sur l'apprentissage d'une tâche de conditionnement opérant chez des rats spinalisés (Ferguson et al., 2012a). Dans ces études, des rats dont la moelle épinière était sectionnée devaient apprendre à maintenir leur membre inférieur en flexion (sous lésionnel) afin d'éviter les stimulations nociceptives (contrôlées) (cf. section 1.4.3 et Figure 1.7). Tel qu'illustré dans la Figure 1.7 b, les animaux exposés à cet environnement pour la première fois (rats naïfs), maintenaient effectivement de plus en plus leur membre inférieur en flexion avec le temps. De plus, lorsqu'ils effectuaient une seconde fois la même tâche (rats maîtres), leur moelle épinière modifiait son comportement plus rapidement par rapport à leur entraînement initial illustrant la rétention du comportement acquis. L'application de stimulations nociceptives non contrôlées tonique (capsaïcine; non illustré sur la figure) (Hook et al., 2008) ou phasiques (choc électrique aléatoire; rats esclaves) (Grau et al., 1998) avant l'entraînement moteur affectait de façon drastique leur performance motrice lors de l'apprentissage spinal. Ces effets étaient observés autant lorsque la stimulation

nociceptive non contrôlée était appliquée sur le membre entrainé que sur le membre controlatéral (Joynes et al., 2003) ou la queue du rongeur (Crown et al., 2002a). Cela démontre que l'interférence de la nociception sur l'apprentissage spinal dépend de mécanismes centraux. Ces études démontrent aussi que la nociception peut influencer les processus impliqués dans l'apprentissage moteur à différents niveaux dans le SNC, et ce indépendamment de la perception de la douleur (puisque cet effet est observé chez l'animal avec une lésion spinale complète).



### Figure 1.7 Effet de la nociception sur l'apprentissage spinal

(Traduite et adaptée à partir de (Ferguson et al., 2012a)). Les panneaux Ai et Aii de cette figure illustre le protocole expérimental utilisé afin d'évalué l'effet de stimulations nociceptives non contrôlées sur l'apprentissage spinal. Ai : Lors de la tâche d'apprentissage spinal, un rat dont la moelle épinière a été complètement sectionnée est immobilisé au-dessus d'une solution saline. Lorsque le membre inférieur de l'animal atteint une amplitude d'extension déterminée par l'expérimentateur, il reçoit une stimulation électrique nociceptive. B : La moelle épinière d'un rat exposé à cet environnement pour la première fois (rat naïf) apprend à maintenir sa patte davantage en flexion afin d'éviter les stimulations nociceptives. S'il est exposé une seconde fois à un environnement similaire (rat maître), il s'améliore plus rapidement, démontrant la rétention de l'apprentissage spinal. Par contre, l'application de stimulations électriques ne pouvant pas être contrôlées par l'animal (Panneau Aii et rat esclave dans le panneau B) provoque une plasticité maladaptative dans sa moelle épinière interférant avec ses apprentissages spinaux subséquents.

## 1.8 Objectifs et hypothèses

Dans les sections précédentes, il a été démontré que le contrôle et l'apprentissage moteur engageant une série de processus et impliquent de nombreuses structures neuronales. L'implication relative de ces différents éléments dépend, entre autres, des exigences de la tâche effectuée, des contraintes de l'environnement et des sources de rétroaction disponibles. Par ailleurs, l'expérience de la douleur et l'activité neuronale qui y est associée varient avec les caractéristiques de la stimulation nociceptive appliquée, notamment du tissu dans lequel la douleur est induite. Les études s'étant intéressées à l'effet de la douleur sur l'amélioration de la performance lors d'un entraînement moteur ont obtenu des résultats divergents. Les protocoles utilisés dans ces études étaient très hétérogènes, ciblant à la fois des modalités douloureuses et des tâches motrices différentes. Il est donc difficile de connaître l'influence relative de la tâche évaluée et des caractéristiques de la douleur induite sur l'étendue de ces résultats. De plus, seulement deux études ont évalué à la fois l'effet de la douleur sur la performance lors des phases d'acquisition et de rétention de l'apprentissage moteur. Par ailleurs, aucune de ces études n'a évalué une tâche impliquant la locomotion. Cela est surprenant étant donné l'importance de la marche dans la vie quotidienne et la prévalence des incapacités locomotrices chez les populations cliniques vivant avec de la douleur.

**L'objectif général de cette thèse** est d'évaluer l'effet de la douleur expérimentale tonique sur l'acquisition et la rétention d'une adaptation motrice à la marche.

**Les objectifs spécifiques sont les suivants :**

- **Objectif 1 :** Évaluer l'effet de la **douleur expérimentale cutanée tonique** sur la performance et la stratégie motrice utilisée lors de l'**acquisition** et la **rétention d'une adaptation locomotrice**.
- **Objectif 2 :** Évaluer l'effet de la **douleur expérimentale musculaire tonique** sur la performance et la stratégie motrice utilisée lors de l'**acquisition** et la **rétention d'une adaptation locomotrice**
- **Objectif 3 :** Évaluer si la **douleur expérimentale cutanée tonique** induite lors de l'acquisition d'une adaptation locomotrice a un effet similaire sur la performance lors d'un test de rétention effectué en présence de douleur que sur un test similaire exécuté sans douleur (**spécificité de la pratique**).

### **Hypothèse de recherche :**

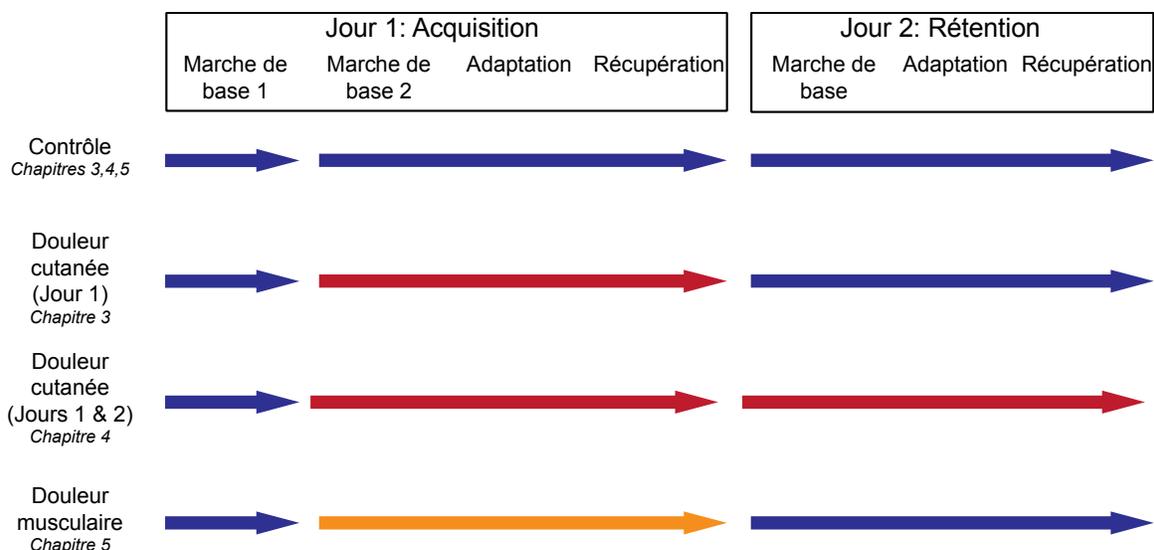
- Les stimulations nociceptives cutanée et musculaire affecteront négativement la rétention de l'apprentissage moteur (**Objectifs 1 et 2**), considérant leur effet sur l'excitabilité du cortex moteur et sur la plasticité induite lors de l'apprentissage dans cette structure et dans la moelle épinière. Cet effet devrait être lié à un déficit dans la consolidation des habiletés motrices. Il devrait donc être observé de façon similaire lors d'un test de rétention effectué avec ou sans douleur (**Objectif 3**).
- Étant donné que les forces impliquées dans les tâches motrices sont relativement faibles, il n'est pas attendu que la douleur influence de façon importante la performance motrice lors de l'acquisition de l'apprentissage. Il est par contre attendu que les participants utiliseront une stratégie motrice différente pour s'adapter à la perturbation en présence de douleur (**Objectifs 1 et 2**).

## **Chapitre 2: Méthodologie générale**

Le présent chapitre couvre les aspects méthodologiques communs aux études traitées dans les chapitres 3, 4 et 5 de la thèse. Le devis expérimental sera d'abord présenté. La tâche d'adaptation locomotrice étudiée dans ces trois études sera ensuite décrite. Viendra par la suite une présentation des méthodes de collecte de données. Finalement, la procédure utilisée afin de calculer l'erreur absolue moyenne, la mesure de performance motrice rapportée dans ces articles, ainsi que les analyses statistiques appliquées à cette variable seront exposées. Les aspects méthodologiques spécifiques à chacune des études seront décrits dans les prochains chapitres.

### **2.1 Devis expérimental**

Le même devis expérimental a été utilisé dans toutes les études de cette thèse tel qu'illustré dans la Figure 2.1. Des participants en santé ont été évalués lors de deux journées consécutives. La première journée de l'expérimentation permettait d'évaluer la phase d'acquisition de l'apprentissage moteur, alors que la deuxième journée permettait d'évaluer la rétention. Pour être inclus dans les études, les participants devaient pouvoir marcher de façon stable sur le tapis roulant avec l'orthèse robotisée (cf. section 2.2), ne pas ressentir de douleur au moment de l'étude et ne pas présenter de problématique neurologique ou musculosquelettique pouvant interférer avec la marche. Un groupe de participants réalisait l'expérimentation sans recevoir de stimulation nociceptive. Ces participants formaient le groupe Contrôle permettant d'établir le comportement normal lors de l'adaptation locomotrice. Les autres participants recevaient une stimulation nociceptive lors de la phase d'acquisition seulement ou lors des phases d'acquisition et de rétention de l'apprentissage, en fonction du groupe auquel ils étaient attribués. Leur comportement était comparé à celui du groupe Contrôle afin d'établir l'effet des différentes stimulations nociceptives étudiées sur l'apprentissage moteur. La procédure utilisée pour induire la douleur est décrite dans les articles joints à cette thèse.



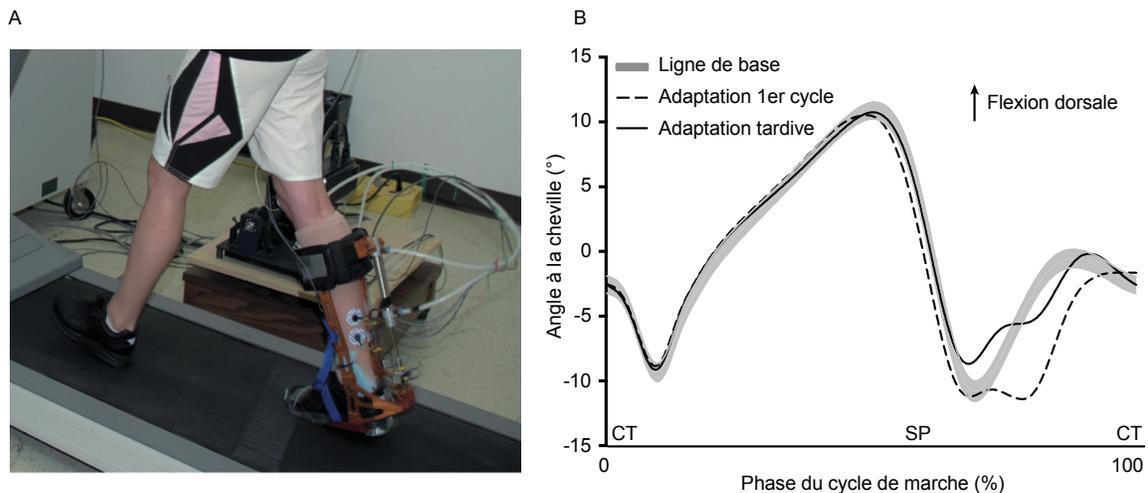
**Figure 2.1 Devis expérimental**

Cette figure illustre le devis expérimental utilisé pour les études présentées dans les Chapitres 3, 4 et 5. Dans chacune des études, des individus en santé ont participé à deux séances de laboratoire lors de deux journées consécutives. En fonction du groupe auquel ils étaient attribués, les participants recevaient une stimulation nociceptive cutanée (flèches rouges), musculaire (flèche orangée) ou aucune stimulation (flèches bleues) lors de la première journée uniquement ou des deux journées de l'expérimentation. Au Jour 1, tous les participants ont effectué une première marche de base sans stimulation nociceptive. Ensuite, les participants ont marché sans interruption pendant 15 à 20 minutes séparées en trois périodes (Marche de base, Adaptation, Récupération) tel que décrit dans le texte. La deuxième journée de l'expérimentation était identique à la première, excepté le fait qu'une seule période de marche de base était réalisée.

## 2.2 Tâche d'adaptation locomotrice

La tâche utilisée afin d'évaluer l'apprentissage moteur consistait en une adaptation à un champ de force durant la marche. Durant toute la durée de l'expérimentation, les participants marchaient sur un tapis roulant avec une orthèse de cheville robotisée (Figure 2.2A (Noel et al., 2008)) à une vitesse de 1 m/s. Cette vitesse légèrement inférieure à la vitesse de marche habituelle des participants a été ciblée afin de favoriser leur confort malgré l'appareillage expérimental. La première journée de l'expérimentation débutait avec une période de marche de base (« Baseline 1 »; 5 à 10 minutes) durant laquelle les participants marchaient alors que l'orthèse annulait activement sa propre inertie (Noel et al., 2008). Cette période de marche, durant laquelle aucun participant ne recevait de stimulation nociceptive, permettait d'établir le patron de marche de base de chaque participant. La douleur était induite, lorsque requise, immédiatement après cette première marche de base. Les participants marchaient ensuite pendant quinze à vingt minutes sans interruption. Les premières cinq à dix minutes de cette période de marche étaient une autre marche de base (« Baseline 2 »). Ensuite, un champ de force parabolique résistant

la flexion dorsale des participants durant la phase d'oscillation (moment de force maximal :  $4,54 \pm 0,94$  Nm; appliqué à  $79,9 \pm 3,5$  % du cycle de marche; durée 150 ms (Blanchette et al., 2011) était appliqué lors de chaque foulée pendant cinq minutes (période d'adaptation). Ce champ de force a été ciblé puisqu'il a été démontré que des participants en santé pouvaient s'y adapter de façon systématique (Blanchette et al., 2011). De plus, ce champ de force a été développé afin de simuler l'effet d'un pied tombant, une problématique locomotrice fréquemment rencontrée chez les patients atteints de déficiences neurologiques (Blanchette et al., 2011). Le moment exact à partir duquel la perturbation était appliquée n'était pas indiqué aux participants. La consigne qui leur était donnée était de « combattre la perturbation afin de marcher le plus normalement possible ».



**Figure 2.2 Adaptation à un champ de force durant la marche.**

A : Orthèse robotisée développée par Noel et al. (2008) et utilisée lors de la tâche d'adaptation locomotrice étudiée. B : Durant la période d'adaptation, une perturbation résistant la flexion dorsale de la cheville des participants durant la phase d'oscillation du cycle de marche était appliquée grâce à l'orthèse robotisée. Cette perturbation provoquait initialement une déviation importante des mouvements de la cheville des participants vers la flexion plantaire (Adaptation 1<sup>er</sup> cycle). En marchant plusieurs cycles de marche en présence de cette perturbation, les participants arrivaient à la compenser partiellement (Adaptation tardive). Abréviations : CT : Contact talon; SP : Soulèvement du pied.

Initialement, cette perturbation provoquait une déviation des mouvements de la cheville des participants durant leur phase d'oscillation en direction de la flexion plantaire (i.e. erreur de mouvement, Figure 2.2B : Adaptation 1<sup>er</sup> cycle). En marchant plusieurs foulées en présence de cette perturbation, les participants arrivaient à la compenser partiellement, réduisant ainsi l'erreur de mouvement (Figure 2.2B : Adaptation tardive). Finalement, les participants marchaient durant une période de cinq minutes supplémentaire sans champ

de force afin de récupérer leur patron de marche normal avant de quitter le laboratoire (période de récupération; « wash-out »). La deuxième journée de l'expérimentation était identique à la première, excepté le fait qu'une seule période de marche de base était réalisée.

### **2.3 Collecte et analyse des données**

Des données cinématiques et EMG ont été collectées afin de décrire le comportement moteur des participants durant l'adaptation locomotrice. Un encodeur optique situé dans l'articulation de l'orthèse robotisée permettait de quantifier les mouvements de la cheville des participants (Noel et al., 2008). L'activité EMG à la surface des muscles soléaire (SOL) et tibial antérieur (TA) de la jambe droite était mesurée de façon bipolaire dans toutes les études. La collecte des données a été concentrée au niveau de la cheville puisqu'il a été démontré précédemment que les changements lors de l'adaptation à ce champ de force étaient principalement observés à cette articulation (Blanchette et al., 2011). L'activité EMG des muscles TA et SOL sur la jambe gauche a aussi été évaluée dans l'étude présentée au Chapitre 5 afin de déterminer si des compensations controlatérales survenaient lors de l'adaptation locomotrice. Les électrodes étaient positionnées selon les recommandations du groupe SENIAM (Freriks et al., 1999) sur la plupart des muscles enregistrés (SOL droit et gauche, TA gauche). Les électrodes enregistrant l'activité du TA droit étaient placées juste en dessous de l'attache permettant de fixer l'orthèse robotisée sur la jambe des participants. Un capteur de pression situé sous la chaussure droite des participants permettait de déterminer le moment où leur talon entrait en contact avec le sol (i.e. contact talon; CT). Cet événement était utilisé afin de synchroniser les signaux pour l'analyse des données. Le traitement et l'analyse des données EMG diffèrent légèrement entre les études et sont détaillés dans les prochains chapitres.

Pour les données cinématiques, les erreurs de mouvement provoquées par le champ de force lors de la période d'adaptation ont été analysées afin d'estimer la performance et la stratégie motrice des participants. Les erreurs de mouvement ont été calculées en soustrayant le patron cinématique à la cheville des participants lors de leur marche de base à celui observé lors chaque cycle de marche durant la période d'adaptation. L'analyse des données a été concentrée sur une fenêtre légèrement plus longue que la phase d'oscillation du cycle de marche (i.e. à partir du milieu de la poussée plantaire jusqu'au contact talon) puisque la perturbation influence principalement cette phase du

cycle de marche (Blanchette et al., 2011). La variable principale extraite à partir de l'erreur de mouvement est l'erreur absolue moyenne (« mean absolute error »). Elle est calculée pour chaque foulée durant la période d'adaptation en moyennant la valeur absolue de l'erreur de mouvement pour toute la durée de la fenêtre d'analyse (phase d'oscillation). L'erreur absolue moyenne est considérée comme l'indicateur principal de la performance des participants puisqu'elle représente bien leur capacité à marcher normalement malgré la perturbation. D'autres variables ont été extraites à partir de l'erreur de mouvement et sont détaillées dans les chapitres suivants. Une procédure similaire a aussi été utilisée afin d'évaluer l'effet de la douleur sur la marche de base en comparant les « Baseline 1 » et « Baseline 2 » (cf. Chapitres 3, 4 et 5).

## **2.4 Analyses statistiques**

Afin d'évaluer l'effet de la douleur sur l'évolution de l'erreur absolue moyenne durant les phases d'acquisition et de rétention de l'apprentissage moteur des ANOVAs mixtes (Groupe [Contrôle vs. Douleur; mesures indépendantes] x Temps [Adaptation Précoce vs. Tardive; mesures répétées] x Jour [Jour 1 vs. Jour 2; mesures répétées]) ont été utilisées. L'adaptation précoce est définie comme la valeur moyenne des cycles deux à onze de la période d'adaptation. Le premier cycle de la période d'adaptation n'est pas inclus dans l'adaptation précoce puisque les participants ne s'attendent pas à recevoir la perturbation lors de cette foulée (contrairement aux foulées suivantes). L'adaptation tardive représente la moyenne des cycles 191 à 200 (Chapitre 3) ou 151 à 200 (Chapitre 4 et 5) de la période d'adaptation. Une diminution de l'erreur absolue moyenne est attendue entre l'Adaptation Précoce et l'Adaptation Tardive (amélioration de la performance durant l'acquisition de l'habileté motrice) ainsi qu'entre le Jour 1 et le Jour 2 (rétention de l'habileté motrice). Une interaction avec le facteur Groupe indiquerait que la douleur influence l'évolution de la performance. Les tests post-hoc ainsi que les analyses statistiques utilisées pour les autres variables étudiées sont présentés dans les chapitres suivants. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de signification était de  $p < 0.05$ .

# Chapitre 3: Tonic pain experienced during locomotor training impairs retention despite normal performance during acquisition

Coauteurs : Jason Bouffard<sup>1-2</sup>, Laurent J. Bouyer<sup>1-2</sup>, Jean-Sébastien Roy<sup>1-2</sup>, Catherine Mercier<sup>1-2</sup>

1- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIIS), Québec (Québec), Canada

2- Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec), Canada,

Publié le 9 juillet 2014 : The Journal of Neuroscience. 34(28) : 9190-9195.

## 3.1 Résumé

Plusieurs patients vivent avec de la douleur lorsqu'ils s'entraînent à la marche durant leur réadaptation. Des études animales suggèrent que la sensibilisation centrale associée avec la nociception (plasticité maladaptative) et la plasticité liée à l'apprentissage sensorimoteur (plasticité adaptative) partagent des mécanismes neuronaux similaires et compétitionnent l'une avec l'autre. L'objectif de cette étude était d'évaluer si la douleur expérimentale tonique influence l'apprentissage moteur (acquisition et rétention le lendemain) lors d'une nouvelle tâche locomotrice. Trente sujets humains en santé ont réalisé une tâche d'adaptation locomotrice (champ de force perturbant les mouvements de la cheville pendant la phase d'oscillation grâce à une orthèse robotisée) lors de deux journées consécutives. L'apprentissage était évalué grâce à des mesures cinématiques (erreur en flexion plantaire maximale et moyenne [en valeur absolue]) et d'activité électromyographique. La moitié des participants réalisaient l'adaptation locomotrice en présence de douleur au Jour 1 (crème de capsaïcine autour de leur cheville), alors qu'aucune stimulation nociceptive n'était appliquée au Jour 2 afin d'évaluer la rétention. La douleur n'avait pas d'effet significatif sur la marche de base et sur la performance lors de l'adaptation locomotrice (autant pour les données cinématiques qu'électromyographiques) lors du Jour 1. Malgré une acquisition apparemment normale des habiletés motrices, la performance lors du Jour 2, mesurée en absence de douleur, était grandement diminuée chez le groupe Douleur. Cela indique que la douleur durant l'entraînement nuit à la rétention des habiletés motrices (interférant avec la consolidation et/ou le rappel). Ces résultats suggèrent qu'une même intervention de réadaptation motrice pourrait être moins efficace si administrée en présence de douleur.

## 3.2 Abstract :

Many patients are in pain when they receive gait training during rehabilitation. Based on animal studies, it has been proposed that central sensitization associated to nociception

(maladaptive plasticity) and plasticity related to the sensorimotor learning (adaptive plasticity) share similar neural mechanisms and compete with each other. The **aim** of this study was to evaluate if experimental tonic pain influences motor learning (acquisition and next-day retention) of a new locomotor task. Thirty healthy human subjects performed a locomotor adaptation task (perturbing force field applied to the ankle during swing using a robotized orthosis) on two consecutive days. Learning was assessed using kinematic measures (peak and mean absolute plantarflexion errors) and EMG activity. Half of the participants performed the locomotor adaptation task with pain on Day 1 (capsaicin cream around the ankle), while the task was performed pain-free for all subjects on Day 2 to assess retention. Pain had no significant effect on baseline gait parameters nor on performance during the locomotor adaptation task (for either kinematic or EMG measures) on Day 1. Despite this apparently normal motor acquisition, pain-free Day 2 performance was markedly impaired in the Pain group, indicating that pain during training had an impact on the retention of motor memories (interfering with consolidation and/or retrieval). These results suggest that the same motor rehabilitation intervention could be less effective if administered in the presence of pain.

### **3.3 Introduction**

Many people undergoing intensive rehabilitation simultaneously present pain and motor deficits limiting their function. While motor deficits are sometimes related to pain (e.g. avoidance/compensation behaviours in musculoskeletal injuries), in other cases there is no evidence of a direct relationship between these two problems. For example, patients with spinal cord injury (SCI) consistently report that decreased ability to walk and pain are the two most difficult problems to manage (Widerstrom-Noga et al., 1999), particularly in cases of below-lesion neuropathic pain (Siddall et al., 1999), but these two aspects are typically addressed as independent problems. There is mounting evidence however that pain affects motor control and interacts with neural activity in motor pathways (Bank et al., 2013; Hodges and Tucker 2011; Mercier and Leonard 2011). Gaining a better understanding of the influence of pain on response to gait training is essential to provide the most effective rehabilitation interventions.

Training-induced gait recovery following a lesion is known to involve adaptive plasticity in the spinal cord (Bouyer et al., 2001; Carrier et al., 1997; Rossignol and Bouyer 2004; Whelan and Pearson 1997). Repeated exposure to pain has also been shown to induce plasticity in the spinal cord, a phenomenon called central sensitization (Woolf 2011). It has been proposed that spinal plasticity associated with central sensitization and with motor training share similar neural mechanisms and may interact with each other (Ferguson et al., 2012a). This hypothesis is supported by animal studies showing that exposure to uncontrollable nociceptive stimulation can inhibit adaptive spinal learning in spinalized rats (Crown et al., 2002a; Ferguson et al., 2006; Ferguson et al., 2012b; Hook et al., 2008) and

locomotor recovery following spinal concussion (Grau et al., 2004). While these results are very important, they cannot be directly transferred to clinical practice for two main reasons: (1) gait rehabilitation is typically performed in patients with incomplete SCI, and thus the contribution of supraspinal structures needs to be taken into account; (2) the learning protocol used in these animal studies was very different (involving nociceptive stimuli) from locomotor training performed in rehabilitation.

To date, very few studies have investigated the effect of pain on motor learning in humans. Capsaicin-induced pain has been shown to prevent improvement in performance within a single training session in a tongue tracking task (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010). In contrast, performance after training in a simple finger task was unaltered by local pain induced by hypertonic saline injection (Ingham et al., 2011). While these studies provide important information regarding the effect of pain on the immediate effect of training, they offer only a partial picture of the learning process. Factors improving or decreasing short-term motor acquisition are not always predictive of motor retention (Kantak and Winstein 2012; Reis et al., 2009; Richardson et al., 2006), and from a clinical perspective it is retention that matters most. The objective of this study was therefore to assess the effect of tonic experimental pain on the acquisition and next-day retention of a new locomotor task.

### **3.4 Material and Methods**

Thirty-two healthy human subjects were recruited through advertisement at the local university, and were randomly assigned to either a Control or Pain group. Two subjects experienced pain not related to the experimental pain stimulus during the experiment and were therefore excluded. Thus 30 subjects (15 of either sex) completed the study, 15 in each group. In the latter, pain was induced by topical application of 1% capsaicin cream around the ankle before the acquisition phase (Day 1). This tonic pain model was selected to mimic neuropathic pain, i.e. pain that is typically not triggered by specific movements (as opposed to musculoskeletal nociceptive pain). Subjects were excluded if they had any significant neurological or musculoskeletal disorder, if they had any pain at the time of the study, or if they were unable to achieve a natural and stable gait pattern on the treadmill with the robotized orthosis during baseline assessment. All participants provided their written informed consent prior to inclusion and the ethical review board of the Institut de réadaptation en déficience physique de Québec (IRDPQ, Québec, Canada) approved the study.

### 3.4.1 Paradigm selected to assess motor learning

In this study, a force field adaptation paradigm was used to study motor learning during walking. This approach is very similar to what is frequently used in motor learning studies performed during reaching (Krakauer and Mazzoni 2011) : a limb segment is deviated from its normal trajectory using a robotic device, thereby forcing the participant to modify his motor commands to compensate for the imposed deviation in order to return towards normal movement trajectory. Force field adaptation during gait shows similar features as reaching adaptation, including: a gradual error reduction over several trials (here gait cycles; (Blanchette and Bouyer 2009; Blanchette et al., 2011; Emken et al., 2007; Gordon and Ferris 2007; Lam et al., 2006; Noble and Prentice 2006; Noel et al., 2009; Savin et al., 2010), significant aftereffects (Blanchette and Bouyer 2009; Blanchette et al., 2011; Emken et al., 2007; Lam et al., 2006; Noble and Prentice 2006; Noel et al., 2009; Savin et al., 2010), catch trials effects (Lam et al., 2006; Noel et al., 2009), and next day retention (Fortin et al., 2009; Gordon and Ferris 2007).

The presence of aftereffects and next day retention shows that adapting gait to a force field can be used as a learning paradigm. Recent work has started to unravel the neural mechanism underlying this phenomenon. Single pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) studies have shown changes in motor-evoked potential (MEP) size during gait adaptation to a force field that cannot simply be explained by a change in motoneuron excitability, suggesting a role for supraspinal structures such as M1 in the adaptive process (Barthelemy et al., 2012; Zabukovec et al., 2013). Moreover a recent study has investigated the effect of low-frequency (presumably inhibitory) repetitive TMS (rTMS) applied over M1, S1, and posterior parietal cortex (PPC) on force field adaptation of gait (Choi et al., 2015). While rTMS over S1 or PPC had no effect, disruption of M1 activity reduced aftereffects without affecting adaptation, further suggesting a role of M1 in retention of this motor learning during gait.

The involvement of spinal circuits in the control of walking and in locomotor recovery has also been extensively studied (for review, see:(Rossignol et al., 2006; Rossignol et al., 2011)). Of particular interest here is the fact that even in the absence of descending control, spinal cats can detect and compensate for movement errors during walking induced after a peripheral nerve cut (Bouyer et al., 2001). These results suggest that the spinal circuitry could therefore participate to the adaptive process of movement error compensation, such as seen during force field adaptation (for review, see (Bouyer 2011)).

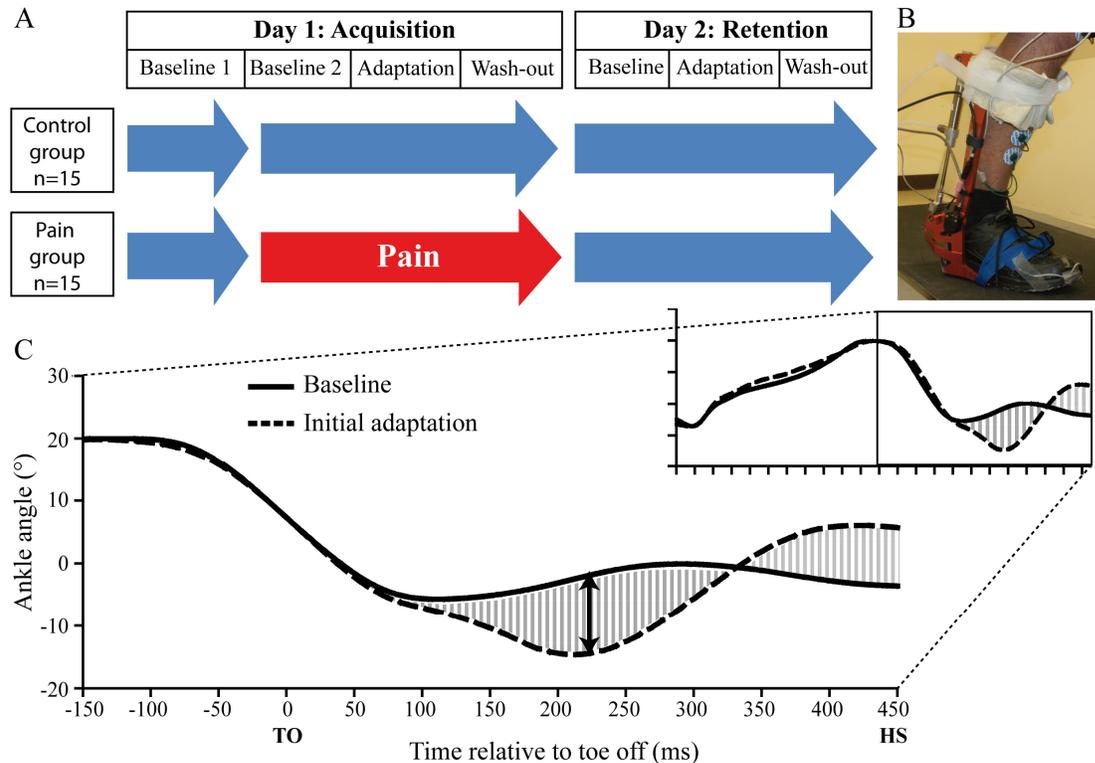
Together, these behavioural and neurophysiological studies provide evidence that gait adaptation involves plasticity in both the motor cortex and the spinal cord. As mentioned in the Introduction, pain has been shown to interfere with activity of the motor system both at the level of the motor cortex and of the spinal cord. Force field adaptation could therefore be sensitive to potential interference effects from pain.

In addition, this approach can also be particularly useful to study locomotor rehabilitation in patient populations for two main reasons. First, this is in our view the controlled model of motor learning that is the closest to the challenges faced by the patients that have to relearn how to move after body alterations caused by a neural or musculoskeletal lesion (i.e. in a context of weakness/altered tone that is not evenly distributed across muscles, or of other musculoskeletal factors affecting limb dynamics). Second, the subject's task in a force field adaptation paradigm is to retrieve his own initial movement kinematics despite the perturbation applied. Therefore, it is especially well suited to compare motor learning ability across patients that may have different initial movement kinematics due to their motor impairments (therefore it will be possible to directly transfer the model used in this study on experimental pain to clinical studies in population with motor deficits and concurring pain).

### **3.4.2 Procedures**

To assess both motor acquisition and retention, subjects were tested on two consecutive days (Figure 3.1A). On each day, subjects walked on a treadmill wearing an electrohydraulic ankle-foot orthosis (EHO) (Noel et al., 2008) on their dominant leg. On Day 1, they first walked for ten minutes without any pain or perturbation to record baseline gait (Baseline 1). Then, a band of capsaicin cream (1%, 1 cm wide) was applied around the ankle of the subjects in the Pain group. From this point in the experiment, subjects had to rate their pain level every three minutes using a numerical rating scale (NRS) until pain reached a plateau (typically after ~30 minutes). A wait period of 30 minutes was also imposed to the Control group. Thereafter, subjects of both groups walked for 10 minutes without any perturbation (Baseline 2), and then the perturbation was turned on unexpectedly and applied on each stride for 5 minutes (Adaptation). Finally, the perturbation was stopped unexpectedly and subjects continued to walk for 5 minutes (Wash-out). Considering that all subjects would have walked between the two testing sessions, a washout period was introduced to return gait kinematics to normal in a controlled manner before subjects left the laboratory. On Day 2, to assess retention,

subjects performed three walking periods (Baseline, Adaptation and Wash-out) and no pain was induced. The perturbation used was a parabolic shape torque applied by the EHO resisting dorsiflexion during midswing, with a peak intensity of  $4.6 \pm 0.2$  Nm and a 150 ms duration (Figure 3.1 B-C). Subjects were instructed to “fight the force to walk as normally as possible” (Blanchette et al., 2011). More details on the perturbation can be found in (Blanchette et al., 2011).



**Figure 3.1 Methods**

A: Experimental design. Blue arrows illustrate periods performed without pain while the red arrow illustrates the period performed with pain. B: Picture of the robotized ankle-foot electrohydraulic orthosis (EHO). C: Ankle kinematics during baseline gait (filled line) and the first gait cycle with the perturbation (dashed line) for a representative subject. The mean absolute error (shaded area) and the peak plantarflexion error (black double-arrow) variables are illustrated on the graph. TO: Toe off; HS: Heel strike.

### 3.4.3 Data acquisition

Ankle angular movements in the sagittal plane were recorded with an optical encoder located on the EHO. Tibialis anterior (TA) and soleus (SOL) muscle activity was recorded using surface electromyography (EMG) using a custom built amplifier (gain 4000; bandpass filter 10-500 Hz). EMG electrodes (Kendall Meditrace 200, Covidien, Manfield, MA, USA) were placed in bipolar configuration over the muscle belly, below the calf band of the robotized orthosis. Note that because of normalization issues, TA activity data was

acquired only for Day 1. A custom-made foot switch was placed under subjects' shoe to determine the beginning and the end of each gait cycle. All signals were recorded using custom software at 1000 samples/s. For the Pain group, pain intensity and unpleasantness were rated verbally with a NRS every three minutes before the beginning of the experiment (to ensure that a plateau was reached) and then at the beginning and the end of the gait adaptation paradigm (to verify whether pain remained constant throughout the experiment).

#### **3.4.4 Data processing and analysis**

All data processing was performed off-line using custom software written in Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA). A second order zero lag 15Hz low-pass digital filter was applied to the ankle optical encoder signal to remove noise. The EMG data were filtered with a second order zero lag 20-450 Hz bandpass digital filter and rectified. As the perturbation used in this study mainly produced changes in swing phase gait parameters, analysis focused on a period slightly larger than this phase, i.e. from the midpoint of the end-of-stance plantarflexion to the next heel strike. For the sake of simplicity and clarity, this analysis window will be referred to as the swing phase for the remaining of the article.

The analysis strategy was designed to answer three main questions: how does pain influence: (1) baseline gait parameters; (2) initial acquisition of the locomotor adaptation task and (3) 24h-retention? While descriptive data are provided for the whole time course of adaptation, the following time periods were selected for statistical analyses:

Late Baseline 1: mean of the last 10 strides of the Baseline 1 period;

Late Baseline 2: mean of the last 10 strides of the Baseline 2 period;

Initial Adaptation: first stride of the Adaptation period;

Early Adaptation: mean of the strides 2 to 11 of the Adaptation period;

Late Adaptation: mean of the stride 191 to 200 of the Adaptation period.

For Late Adaptation, exact stride numbers were chosen rather than the last 10 strides to ensure that comparison could be made across participants (range of adaptation period duration: Control group: 220-270 strides, Pain group: 220-268 strides).

### **Effect of pain on baseline gait.**

The two baseline periods performed on Day 1 were used to test the effect of pain on baseline gait parameters. As the pain model used induced a tonic painful sensation unrelated to movement, there was no incentive to modify movement in order to avoid pain (Hodges and Tucker 2011). Thus no effect of pain was expected on the baseline gait pattern. This was nevertheless verified here, as differences in baseline could have an impact on the comparison of motor learning between the Pain and Control groups.

A mean ankle angle curve was constructed using the last 100 strides of Baseline 1. This curve was then subtracted point-by-point from each Baseline 2 stride, providing a measure of the difference in relative ankle angle curves between Baseline 2 (with pain for the Pain group) and Baseline 1 (pain-free). The mean absolute value of this measure over the swing phase was used to compare the Pain and Control groups during Late Baseline 2 using an independent-samples *t* test.

Rectified TA EMG was averaged for the last 10 strides of each baseline period. Mean TA activity during the stance-to-swing burst, which is the period of interest during the adaptation to the perturbation (Blanchette et al., 2011), was compared. A two-way repeated-measures ANOVA was performed to evaluate the between-groups effect (Pain vs. Control), and the within-group effect of Time (Late Baseline 1 vs. Late Baseline 2) on TA EMG activity.

### **Effect of pain on acquisition and retention of motor learning.**

To determine the ability of subjects to adapt to the perturbation, a movement error signal was created. As for the baseline comparisons, an average ankle angular displacement curve was constructed from the mean of the last 100 Baseline 2 gait cycles and subtracted from each stride of the adaptation period. Two variables were extracted from this error signal: 1- a peak plantarflexion error (corresponding to the direction in which the force field pushed the foot), and 2- a mean absolute error for the whole swing phase, calculated by averaging the rectified error signal over the entire swing phase (Figure 3.1c). To determine the effect of pain on the acquisition and retention of the locomotor adaptation task, three-way repeated-measures ANOVAs were performed to evaluate the between-groups effect (Pain vs. Control), and the within-group effects of Day (1 vs. 2) and Time (Early vs. Late). Post-hoc analyses were performed using a Sidak correction for multiple comparisons. As

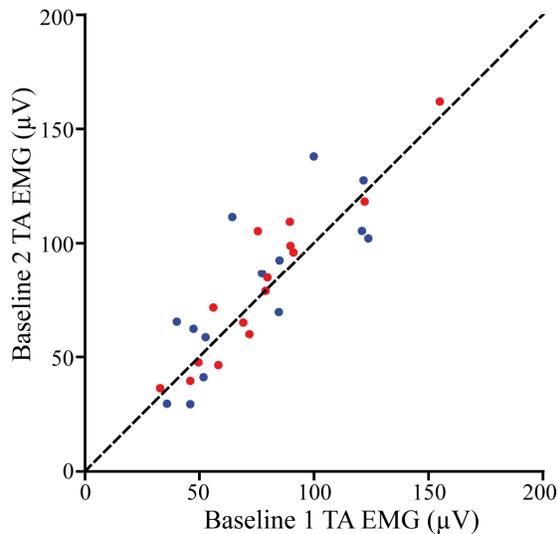
the force field was turned on unexpectedly and its magnitude similar across days, the error on the first stride (Initial Adaptation) was not expected to change between days. To verify this, a two-way repeated-measures ANOVA was performed on Initial adaptation data to evaluate the between-groups effect (Pain vs. Control), and the within group effect of Day (1 vs. 2). To gain further insight on the motor strategy used by both groups during adaptation, mean TA EMG activity during the stance-to-swing burst was calculated for each stride, and expressed as percentage of Baseline 2. A two-way repeated-measures ANOVA was performed to evaluate the between-groups effect (Pain vs. Control), and the within-group effect of Time (Early vs. Late) on TA activity during the first day of the experiment. Descriptive statistics are presented in the text and in figures as mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM).

### **3.5 Results**

Subjects from the Control group ( $26.1 \pm 2.1$  years, eight males) and subjects from the Pain group ( $26.0 \pm 1.4$  years, seven males) did not differ in term of age and sex. All subjects were right-foot dominant according to the Waterloo footedness questionnaire (Elias et al., 1998). The application of capsaicin cream caused a moderate level of pain throughout the experiment. No significant change in pain intensity was observed over time ( $t_{14}=2.041$ ,  $p=0.061$ ), although it tended to decrease slightly from the beginning of Baseline 2 ( $4.8/10 \pm 0.4$ ) to the end of the experiment ( $3.9/10 \pm 0.7$ ). No significant change was observed for unpleasantness either ( $t_{14}=1.866$ ,  $p=0.083$ ).

#### **3.5.1 Effect of pain on baseline gait characteristics**

The mean absolute kinematic error between Baseline 2 and Baseline 1 was  $2.04 \pm 0.96^\circ$  for the control group and  $1.81 \pm 0.85^\circ$  for the Pain group. There was no statistical difference between groups for this variable ( $t_{27} = 0.681$ ,  $p=0.502$ ). The ANOVA computed on baseline TA activity did not yield any significant difference between baseline periods and between groups either (all  $F_{1,27}<1.829$ ,  $p>0.187$ ). Figure 3.2 presents TA activity data during both baseline periods.

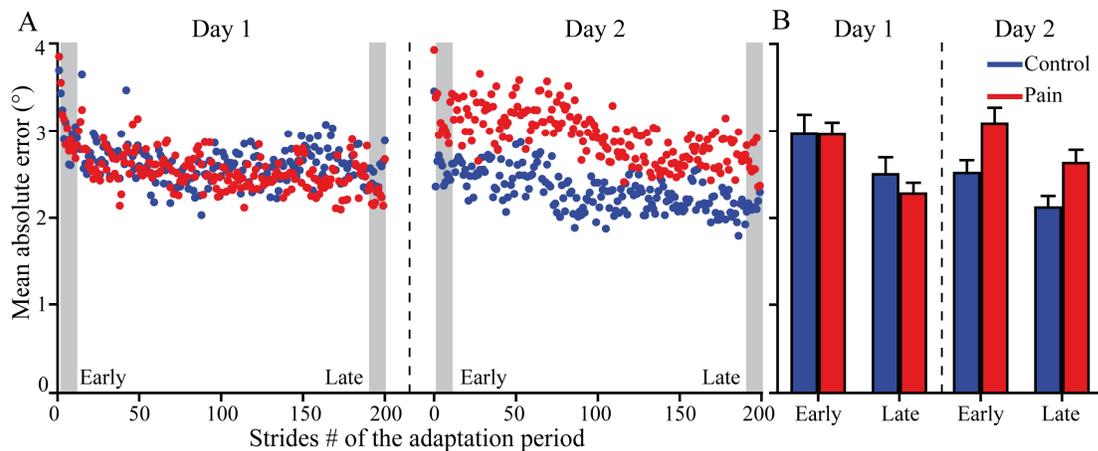


**Figure 3.2 Mean stance-to-swing TA activation during Baseline 1 and Baseline 2**

Each subject are reresented for the Control group (blue dots) and from the Pain group (red dots). The dashed line represents equal activation between the two walking sessions. Note that subjects from the pain group experienced pain during the baseline 2 period. It can be seen that pain did not change TA activation during baseline walking.

### 3.5.2 Effect of pain on the acquisition and retention of motor learning

Figure 3.3a illustrates the time course of mean absolute kinematic error during force adaptation each day for both groups. Figures 3.3b presents Early and Late Adaptation epochs each day. Subjects of both groups were able to significantly decrease the mean absolute kinematic error from Early to Late Adaptation on both days (main effect of Time:  $F_{(1,28)}=19.925$ ,  $p=0.001$ ). There was a significant Day X Group interaction ( $F_{(1,28)}=7.704$ ,  $p=0.01$ ). No other comparison was significant for this ANOVA. Post-hoc analyses performed to better understand the Day X Group interaction show that a difference between groups was present when assessing the retention on Day 2 ( $p=0.007$ ), while no difference was observed between groups during the acquisition on Day 1 ( $p=0.557$ ). Mean absolute kinematic error during Initial Adaptation (i.e. the first stride when the force field was unexpectedly applied) was similar between days and groups (all  $F_{(1,27)}<0.532$ ;  $p>0.472$ ). Regarding peak plantarflexion error, no main or interaction effect was significant from the ANOVA. Subjects quickly reduced their peak error, reaching a plateau within the Early adaptation epoch (all  $F_{(1,28)}<3.007$ ;  $p>0.094$ ; data not shown).



**Figure 3.3 Results on mean absolute error variable.**

A: Time course of the mean absolute ankle angle error during the adaptation period of Days 1 and 2 for the control (blue dots) and the pain (red dots) groups. B: Average values for the early and late adaptation epochs (grey zones in A) on each day for both groups. These epochs were used for statistical analysis. Error bars represent SEM.

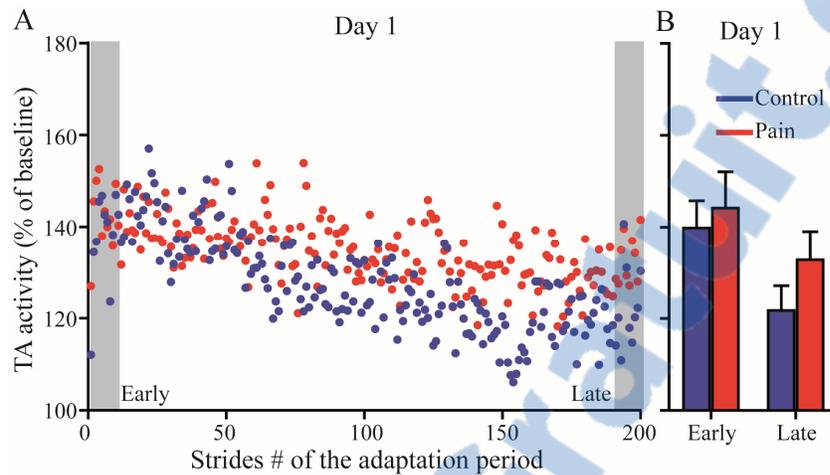
Figure 3.4 illustrates TA EMG activity time course for Day 1 force field exposure, showing that subjects from both groups rapidly increased their TA activity in response to the force field. They then gradually stabilized at a lower plateau of activity, as previously reported in control subjects, probably seeking for the most cost-effective strategy to perform the task (Blanchette et al., 2011). The results of the ANOVA highlight this behaviour with a main effect of Time ( $F_{(1,28)}=8.822$ ,  $p=0.006$ ), but no effect of Group or Group x Time interaction. Note that the lower plateau of TA activity observed late in the adaptation period remains over the baseline TA activity level.

### 3.6 Discussion

Results show that local tonic cutaneous pain interferes with the retention of a locomotor adaptation task despite the fact that baseline gait and motor acquisition were apparently unimpaired.

These first results on the effect of pain on retention of a motor task in humans are consistent with studies in spinalized rats that showed that nociceptive stimuli (uncontrollable electrical shocks or chemical compounds) can induce a learning deficit that outlasts the duration of stimulation (Crown et al., 2002a; Ferguson et al., 2006; Ferguson et al., 2012b; Hook et al., 2008). Specifically, Hook et al. (Hook et al., 2008) showed that subcutaneous injection of capsaicin following the acquisition of an instrumental learning

task impaired the retention, which is similar to the results obtained in the present study. Interestingly, it has also been shown that the application of uncontrollable electrical stimulation early after inducing a spinal contusion in rats impaired their ability to recover locomotion over the following months (Grau et al., 2004).



**Figure 3.4 Tibialis anterior muscle activity on Day 1.**

A: Time course of TA EMG activity (stance-to-swing burst) during the adaptation period of Day 1 for the control (blue dots) and the pain (red dots) groups. B: Average values for the early and late adaptation epochs (grey zones in A) for both groups. These epochs were used for statistical analysis. Error bars represent SEM.

The demonstration that learning deficits can also be induced in humans during walking, a task with a strong spinal control component, supports the important issue raised by these authors about the potential treat of nociceptive stimuli on the recovery potential following spinal cord injury (Ferguson et al., 2012a).

No differences were observed in baseline gait parameters after pain induction, which is in line with our hypothesis. Hodges and Tucker (Hodges and Tucker 2011) recently proposed a model to explain the interactions between pain and movement. Key features of this model are that pain interacts with the motor system at different levels in the central nervous system leading to a nonstereotyped reorganisation in motor behaviour that may be driven by the objective of protecting the affected body part from further injury/pain. The painful stimulation used in the present study induced cutaneous tonic pain unrelated to movement. So, there was probably no way to adapt the motor performance to decrease this pain. This may explain the absence of impact of pain on baseline movement.

The fact that induction of tonic cutaneous pain around the ankle did not interfere with the acquisition of a new locomotor adaptation task within a training session is in line with previous results obtained during a simple finger movement task (Ingham et al., 2011). It, however, contradicts the results obtained with a tongue force production task, and with instrumental learning performed in spinal animals (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Hook et al., 2008). Those discrepancies might be explained by the use of different painful stimuli and motor tasks across studies. An important characteristic of the present study is that the locomotor task used imposed important constraints on the participants. First, subjects had to fight the perturbation as the EHO pushed the foot toward plantarflexion during the swing phase. Without any adaptation, they would potentially have tripped themselves, which created a strong incentive to adapt quickly. Conversely, gait pattern is highly influenced by the energetic cost of the task (Anderson and Pandy 2001; Emken et al., 2007). Applying excessive forces to fight the force field would increase the energetic cost. The functional goals that were implicit to the task (i.e. safety vs. energetic cost) may explain why the subjects performed well despite pain. Moreover, it is interesting to note that in the studies showing an impaired acquisition of the task in the presence of pain, the motor task in itself involved nociception. For example, in the instrumental learning task, animals had to modify their motor behaviour to avoid a nociceptive electrical stimulation (Crown et al., 2002a; Ferguson et al., 2006; Ferguson et al., 2012b; Hook et al., 2008). In the studies by Boudreau et al. (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010), the effector itself was sensitized with capsaicin and therefore performing the task may have produced an increase in pain. In fact, another study from this group showed that performing a similar tongue force production task in the absence of capsaicin caused pain by itself (pain rating of  $\approx 2$  on a 0-10 scale; (Kothari et al., 2012)). The implication of pain in the motor learning task per se may influence the effect of pain on motor learning.

Several mechanisms may have contributed to the lack of motor retention. First, several studies have highlighted the importance of the plastic potential of the spinal cord for locomotor learning (Bouyer et al., 2001; Carrier et al., 1997; Rossignol and Bouyer 2004). Studies done in spinalized rats cited above clearly show that uncontrollable nociceptive stimulation interferes with this plastic potential of the spinal cord (Crown et al., 2002a; Ferguson et al., 2006; Ferguson et al., 2012b; Hook et al., 2008). Furthermore, they showed that central sensitization associated to nociception (maladaptive plasticity) and spinal plasticity related to the learning task (adaptive plasticity) share similar neural

mechanisms and compete with each other (for review, see (Baumbauer et al., 2009; Ferguson et al., 2012a)). Considering the important contribution of spinal networks in locomotion and the fact that capsaicin induces central sensitisation (Hook et al., 2008; Kilo et al., 1994; LaMotte et al., 1991), this competitive plasticity within the spinal cord may have contributed to the observed decrease in retention.

In addition to the spinal cord plasticity, plasticity within the primary motor cortex is important for motor learning and more specifically for the motor retention. Studies have shown that modulation of motor cortex excitability with noninvasive brain stimulation can affect the retention of different motor learning tasks (Reis et al., 2009; Richardson et al., 2006). In a study of Richardson et al (Richardson et al., 2006), low frequency (inhibitory) rTMS applied before training in a force-field adaptation during reaching task interfered with retention while leaving the acquisition unimpaired, which is similar to our results. Studies focusing on the role of motor cortex in locomotor adaptation have looked exclusively at the motor acquisition phase. Barthelemy and collaborators (Barthelemy et al., 2012) showed with single-pulse TMS that M1 excitability is modulated when subjects adapt their behavior to different force-fields affecting ankle movement during gait. In parallel, several studies showed that pain decreases corticospinal excitability, as illustrated by a pain-induced inhibition of motor responses evoked by single-pulse TMS applied to M1 as well as enhanced intracortical inhibition and decreased intracortical facilitation (Dube and Mercier 2011; Farina et al., 2001; Schabrun and Hodges 2012; Valeriani et al., 2001; Valeriani et al., 1999). It is possible that pain exerts an effect that is quite similar to the inhibitory effects induced by low-frequency rTMS, and that this interference with motor cortex activity blocks the consolidation of motor memories. Future studies should include neuroimaging and neurostimulation techniques to provide more direct information on the cortical and spinal mechanisms underlying the impact of pain on the consolidation of motor memories. The comparison of tasks relying strongly on spinal control, such as locomotor tasks, versus tasks depending more on cortical control, such as reaching or manual tasks, would also help to understand how pain interacts with plasticity at different levels in the nervous system.

### **3.7 Conclusion**

This study showed that cutaneous tonic pain induced by capsaicin cream impairs retention of a newly learned locomotor adaptation task, despite the fact that baseline gait parameters and improvement during the initial training session were not affected by pain.

These results are consistent with the hypothesis that pain weakens the potential for plasticity at the level of the motor cortex and the spinal cord. As motor training is accompanied by pain in a variety of contexts, from the relearning of very simple everyday gestures in patients undergoing rehabilitation to the acquisition of highly skilled movement in elite athletes, the effect of pain on learning and plasticity is important to consider. The results of our study suggest that the same motor rehabilitation intervention could be less effective if administered in the presence of pain. However further studies are needed to investigate the effect of different types of pain on the ability to learn different types of motor tasks.

# Chapitre 4: Motor performance is unaffected by tonic cutaneous pain when experienced during the acquisition and next day retention of locomotor adaptation

Coauteurs : Jason Bouffard<sup>1-2</sup>, Laurent J. Bouyer<sup>1-2</sup>, Jean-Sébastien Roy<sup>1-2</sup>, Catherine Mercier<sup>1-2</sup>

1- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIIS), Québec (Québec), Canada

2- Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec), Canada,

Soumis le 19 août 2016 à Neural Plasticity.

## 4.1 Résumé

Il a été démontré précédemment que la douleur cutanée induite durant un entraînement locomoteur interférait avec la rétention des habiletés motrices, lorsqu'évaluée en absence de douleur. Afin de déterminer si cette interférence reflète un déficit de rétention ou une difficulté à transférer les habiletés motrices acquises en présence de douleur vers un contexte sans douleur, la présente étude a évalué l'effet de la douleur induite durant les phases d'acquisition et de rétention d'un apprentissage locomoteur.

Des participants en santé ont réalisé une tâche d'adaptation locomotrice (une orthèse robotisée perturbait les mouvements de leur cheville durant la phase d'oscillation) lors de deux journées consécutives. De la crème de capsaïcine était appliquée autour de la cheville des participants du groupe Douleur lors des deux journées alors que le groupe Contrôle n'avait jamais de douleur. L'évolution des erreurs de mouvements causés par la perturbation a été mesurée afin d'évaluer la performance motrice globale. Une analyse détaillée des erreurs de mouvements combinée avec l'activité électromyographique a fourni de l'information concernant les stratégies motrices. La douleur n'a pas interféré avec la performance globale ni durant l'acquisition, ni durant la rétention de l'apprentissage. Elle était par contre associée à un déplacement du centre de gravité de l'erreur de mouvement vers la fin de la phase d'oscillation avec l'entraînement, suggérant une réduction des stratégies anticipatoires. Les déficits de rétention rapportés précédemment avec la douleur cutanée pourraient donc être liés aux changements contextuels entre l'acquisition des habiletés motrices (douleur) et le test de rétention (sans douleur). Cette difficulté à transférer les habiletés motrices entre ces deux contextes pourrait être liée aux changements dans les stratégies motrices associés avec la douleur.

## 4.2 Abstract

Cutaneous pain experienced during locomotor training was previously reported to interfere with retention assessed in pain-free conditions. To determine whether this interference reflects consolidation deficits or a difficulty to transfer motor skills acquired in the presence of pain to a pain-free context, this study evaluated the effect of pain induced during both the acquisition and retention phases of locomotor learning.

Healthy participants performed a locomotor adaptation task (robotized orthosis perturbing ankle movements during swing) on two consecutive days. Capsaicin cream was applied around participants' ankle on both days for the Pain group, while the Control group was always pain-free. Changes in movement errors caused by the perturbation were measured to assess global motor performance; detailed analysis of movement errors combined with electromyographic activity informed on motor strategies. Pain did not interfere with global performance during the acquisition nor the retention phases, but was associated with a shift in movement error center of gravity to later in the swing phase, suggesting a reduction in anticipatory strategy. Therefore, previously reported retention deficits could be explained by contextual changes between acquisition and retention tests. This difficulty in transferring skills from one context to another could be due to pain-related changes in motor strategy.

## 4.3 Introduction

Pain can influence the way we move in several manners, ranging from total avoidance of potentially harmful movements to more subtle changes in muscle recruitment (Hodges and Smeets 2015). While several studies have described the immediate effect of pain on motor performance (Bank et al., 2013), its effect on motor learning have been less investigated (Bilodeau et al., 2015; Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Bouffard et al., 2014; Dancey et al., 2014; Ingham et al., 2011; Lamothe et al., 2014; Rittig-Rasmussen et al., 2014). Among the studies who did look at the effect of pain on motor learning, only a few have considered its impact on the retention of new motor skills (Bilodeau et al., 2015; Bouffard et al., 2014; Lamothe et al., 2014), rather than simply look at improvement during practice (i.e. skill acquisition).

The impact of pain on locomotor learning is of particular clinical importance, given that neuropathic pain is highly prevalent in populations that have to perform locomotor learning as part of their rehabilitation, such as patients with incomplete spinal cord injury or lower limb amputees starting to use a prosthesis (Bosmans et al., 2010; Finnerup et al., 2014; Richardson et al., 2007). The only study so far that has looked at the effect of pain on a locomotor learning task showed that cutaneous pain induced by topical application of capsaicin (an experimental model of neuropathic pain) impairs the retention of motor learning despite normal performance during the acquisition phase (Bouffard et al., 2014).

In that study, pain was applied only during initial training (motor acquisition) and subjects were pain-free when retested for retention on the following day (Bouffard et al., 2014). Based on those results, it has been suggested that cutaneous pain could interfere with neural processes associated with consolidation of motor learning.

An alternative hypothesis however is that as pain alters the context in which motor training occurs, being tested in the same task, but in the absence of pain might in some sense be considered as a transfer test rather than a retention test. Therefore, poor retention might potentially be explained by changes in the pain context between motor acquisition and retention testing rather than by an interference with the consolidation process per se. According to the specificity of practice hypothesis (Proteau 1992), it is expected that the performance of participants in a retention test will be optimized if the conditions of testing are identical to the conditions of skill acquisition. In the central nervous system (CNS), sensory information available during motor practice would be associated with the goal of the task and the state of the motor system to form a representation of the motor skill, which would contribute to the specificity of practice effect (Howard et al., 2013; Proteau 1992). Another aspect that might impact on the ability to transfer a motor skill from a “pain context” to a “pain-free context” is the fact that pain has been reported to influence motor strategies used during motor adaptation tasks, even when the global performance itself is not affected (Lamothe et al., 2014).

The objective of the present study was to evaluate the effect of tonic experimental pain on performance and motor strategies used during the acquisition and retention phases of motor learning in a locomotor adaptation task. In contrast to our previous study (Bouffard et al., 2014) pain in the current was induced during both phases of motor learning. If pain directly interferes with processes involved in the consolidation of motor skills, impaired retention with pain should be observed as previously (Bouffard et al., 2014). Alternatively, the absence of impaired retention would support processes involved in the specificity of practice hypothesis described above.

#### **4.4 Method**

Thirty-nine healthy participants were recruited among the university student population. Participants included in the study did not report any pain unrelated to the experimental pain stimulus and were able to achieve stable gait with the robotized orthosis. Eligible participants were randomly allocated to a Pain and a Control group, performing the motor

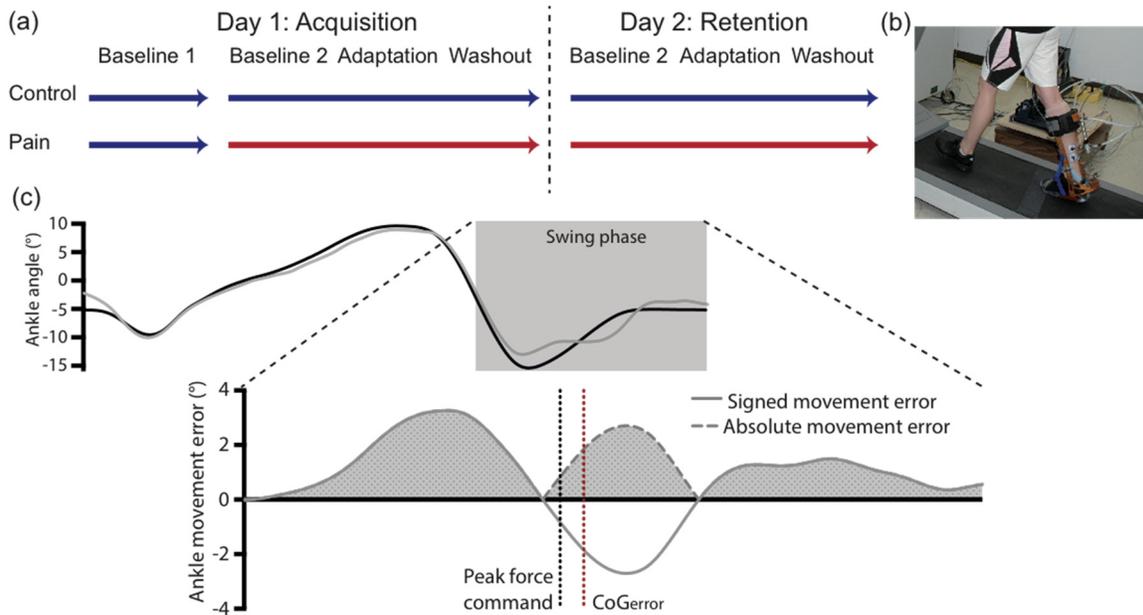
task with or without experimental pain, respectively. However, the Control group was voluntarily oversampled, and it is used as the comparison group for several studies. Technical problems delayed the experiment for two participants of the Pain group, which resulted in their pain vanishing before the adaptation phase. They were therefore excluded from the analyses. The final sample was composed of 24 participants in the Control group (10 women,  $25.8 \pm 0.85$  years old) and 13 in the Pain group (8 women,  $26.1 \pm 1.15$  years old). Groups did not differ in term of age (t-test:  $p=0.857$ ) or sex (Khi-2:  $p=0.248$ ). All participants provided their written informed consent and the ethics institutional review board approved the project (Institut de Réadaptation en Déficience Physique de Québec, project #2010-212). The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

#### **4.4.1 Experimental procedure**

Participants performed the same locomotor adaptation task on two consecutive days. Motor acquisition was evaluated on Day 1 and retention on Day 2. The locomotor adaptation task consisted in walking on a treadmill while overcoming a perturbation of the ankle movement applied by a robotized ankle-foot orthosis (rAFO) (Blanchette and Bouyer 2009; Noel et al., 2008). In such a task, the perturbation initially causes large deviations in ankle trajectory, termed movement errors. When continuously exposed to the perturbation, participants adapt to the perturbation by modifying their motor behaviour and gradually reduce their movement error through the training session. When the same task is performed after a delay without training, participants' performance is usually better than on their first exposure to the perturbation, demonstrating retention of motor learning (Bouffard et al., 2014; Fortin et al., 2009).

During all experimental procedures (Figure 4.1), participants walked on a treadmill at a speed of 1 m/s while wearing the rAFO on their right lower limb. On Day 1, all participants began the experiment by walking normally (rAFO actively cancelling its own inertia in order to allow natural gait (Noel et al., 2008)) for 5 to 10 minutes without any painful stimulation (Baseline 1). This allowed the quantification of participants' normal gait pattern with the rAFO when they are free of pain. Afterward, the main experiment consisted of 15 to 20 minutes of treadmill walking without interruption. Pain was induced just before this walking period for the Pain group. During the first 5 to 10 minutes of the main experiment, participants walked normally as in Baseline 1 (Day1: Baseline 2; Day 2: Baseline). Then, the rAFO applied a force field resisting right ankle dorsiflexion during midswing at each

stride for 5 minutes (Adaptation) (Blanchette et al., 2011; Bouffard et al., 2014). Participants were not told about the exact time at which the force field would be turned on. They were instructed to “overcome the perturbation in order to walk as normally as possible”. Finally, participants walked again without the force field during 5 minutes in order to recover their normal walking pattern before leaving the laboratory (Wash-out).



**Figure 4.1 Methods**

(a) General protocol of the experiment: Blue and red arrows illustrate phases of the experiment performed without and with pain, respectively. (b) Robotized ankle-foot orthosis (rAFO). (c) Ankle kinematics outcome measures: The upper panel presents ankle angle during baseline gait (black) and adaptation (gray) for the whole stride duration. The lower panel illustrates the signed and absolute ankle movement error during the swing phase. The gray shaded area illustrates the mean absolute error outcome measure. The black and red dotted lines show the peak force command and the center of gravity of movement error, respectively.

#### 4.4.2 Experimental pain induction

A ~1cm wide band of capsaicin cream [1%] (~1mm thick) was applied around the right ankle of Pain group’s participants on both days, between Baseline 1 and Baseline 2 on Day 1, and before Baseline on Day 2. Participants were asked to rate the intensity of their pain verbally on a Numerical Rating Scale from 0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable) every 3 minutes throughout the experiment. The main experiment started once pain intensity reached a plateau (~30 minutes). On Day 1, a 30-min wait period was imposed to the Control group between Baseline 1 and Baseline 2 for inter-group consistency.

#### **4.4.3 Data collection**

Relative ankle angle in the sagittal plane was recorded with an optical encoder attached to the rAFO. A load cell placed in series with the rAFO's actuator recorded the forces applied to subjects' ankle. A custom-made pressure sensor placed under the right heel served as a footswitch. Bipolar surface electromyographic (EMG) activity was recorded from right tibialis anterior (TA; ankle dorsiflexor) and soleus (SOL; ankle plantarflexor) muscles. The electrodes were placed on shaved and cleaned skin in the location recommended by SENIAM for the SOL muscle (Freriks et al., 1999). For the TA, the electrodes were placed just under the calf band of the rAFO, as close as possible to the muscle belly. Electrode placement was marked on participants' skin on Day 1 to ensure between days consistency in EMG measurement. EMG signals were amplified 2000 times (custom amplifier; 10-500Hz Bessel filter) and all channels were sampled and store on a desktop computer at 1kHz/channel using custom data acquisition software.

#### **4.4.4 Data analysis**

EMG data were digitally filtered using a 2<sup>nd</sup> order zero-lag Butterworth filter (20-450 Hz bandwidth) and rectified. Thereafter, an envelope was extracted using a 9-point moving average filter (Bagna and Bouyer 2011). Ankle angle data were filtered with a 2<sup>nd</sup> order zero-lag 15 Hz low-pass Butterworth filter. Relative ankle angle was analysed in a period slightly longer than the swing phase: data were synchronised from the middle of the push-off to the right heel strike and time normalised on 1000 points (Bouffard et al., 2014). EMG analysis window was extended by 30% to include the beginning of TA stance-to-swing burst's onset.

#### **Ankle kinematics outcome measures**

A baseline ankle angle template was constructed for each participant by averaging point-by-point ankle angle data for 45 of the last 50 strides of the Baseline period (the five less representative strides were removed to limit outlier influence). On Day 1, Baseline 2 data were used to generate baseline ankle angle template. Then, ankle movement error curves were computed by subtracting the Baseline template from each stride of the Adaptation period. Note that ankle movement error curves of a given Day were generated using baseline template of the same Day.

Two different variables were derived from these error curves: 1- the mean absolute error, reflecting the general performance of the subject (i.e. the ability to walk “as normally as possible”); and 2- the center of gravity of ankle error (CoG<sub>Error</sub>), reflecting where in the swing phase the errors were located (thus providing insights on motor strategies).

The mean absolute error was calculated for each stride of the adaptation period by averaging the rectified movement error curve during the whole swing phase (Bouffard et al., 2014).

The CoG<sub>Error</sub> was calculated using the following equation for each stride of the adaptation:

$$(1) CoG_{error} = \frac{\sum_{i=1}^{1000} |Error_i| \times i}{\sum_{i=1}^{1000} |Error_i|} - Peak\ force\ command$$

where  $Error_i$  is the absolute amplitude at the  $i^{th}$  data point of the movement error curve;

and *Peak force command* is the data point when the force command reached its peak value. This variable provides information about the strategy used to overcome the perturbation during adaptation. Smaller CoG<sub>Error</sub> suggests that participants used a more anticipatory strategy (i.e. movement is mainly modified **in preparation for** the perturbation) while larger CoG<sub>Error</sub> suggests that participants are more reactive (i.e. movement is mainly modified **in response to** the perturbation).

### Electromyography outcome measures

Visual inspection of EMG data revealed that changes in EMG activity during the adaptation period were limited to the TA muscle as observed in Blanchette et al., (2011). Therefore, EMG analyses only focused on this muscle. Changes in TA activity during adaptation were quantified by computing the TA ratio during this period relative to baseline. A TA ratio vector was calculated using a point-by-point ratio of TA activity during the adaptation period over its activity during baseline. TA ratio was summarised in three outcome measures by averaging the TA ratio vector for the whole analysis window duration, as well as before and after the peak force command. The former variable informs about the global changes in EMG during the adaptation. The latter two variables are related to anticipatory and reactive strategies used by participants to overcome the force field, respectively. TA ratios were linearized with a  $\log_2$  transformation for statistical analyses while descriptive statistics on untransformed data are presented in the text.

#### **4.4.5 Statistics**

To quantify the effect of pain on the acquisition and retention of motor learning, 3-way repeated measure ANOVAs (Time: Early [strides 2 to 11] vs. Late adaptation [strides 151 to 200], Day: Day 1 vs. Day 2, Group: Control vs. Pain) were used for the mean absolute error and TA ratios. The first stride of the Adaptation period was not a priori included in the statistical analysis, as participants did not know when the perturbation would be turned on. A generalised estimation equation for gamma distributions with log links was applied to the  $CoG_{error}$  variable using the same design (Time x Day x Group) (Fox 2016). The Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons was applied for post-hoc analyses (Benjamini and Hochberg 1995). Data are presented in the text and figures as mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM). Level of significance was set at  $p < 0.05$ .

### **4.5 Results**

#### **4.5.1 Experimental pain intensity**

The intensity of the pain induced by capsaicin was consistent between days (Day 1:  $5.6 \pm 0.7$ ; Day 2:  $5.5 \pm 0.7$ ; ICC: 0.842; paired t-test  $p = 0.787$ ), confirming that the Pain group participants were in similar conditions for the evaluation of motor acquisition and retention.

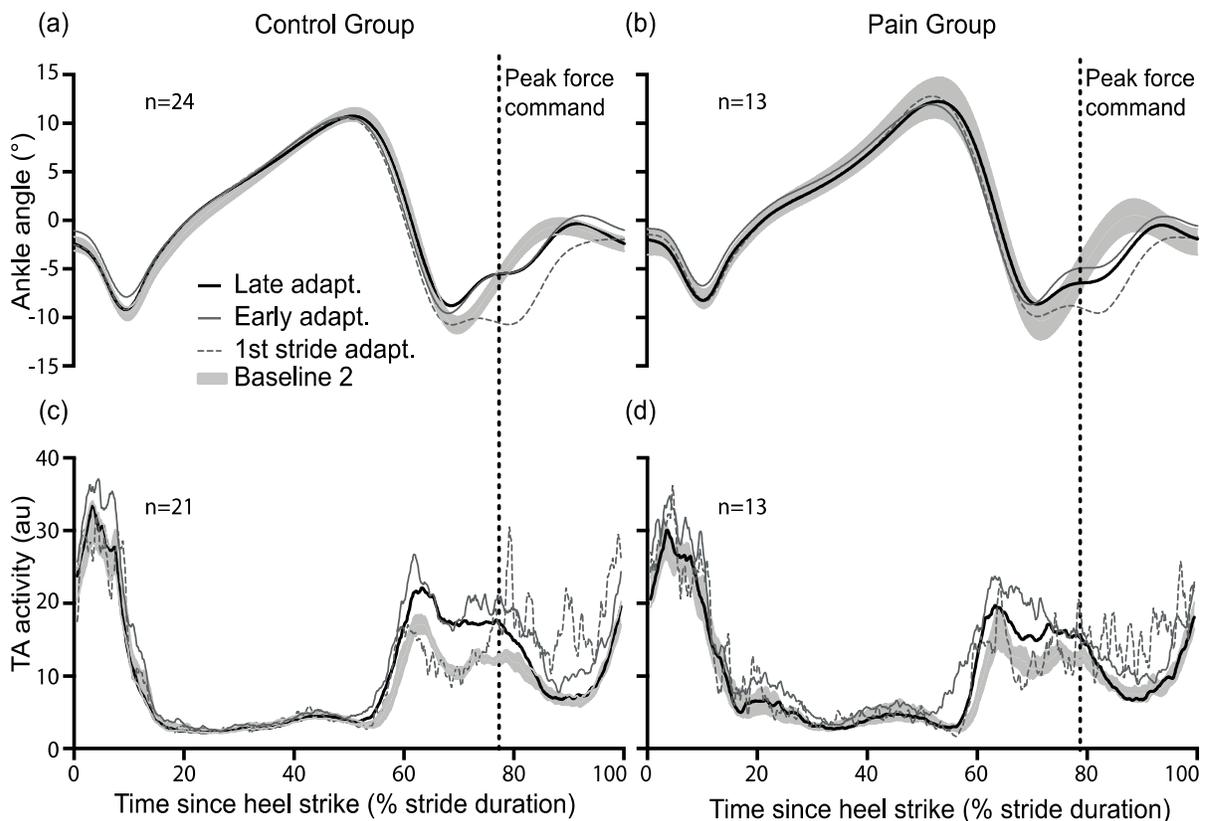
#### **4.5.2 Effect of pain on baseline gait parameters**

Consistent with previous report (Bouffard et al., 2014), the mean absolute ankle angle difference and TA activity ratio between Baseline 1 (measured pain-free in both groups) and Baseline 2 (assessed with pain in the Pain group) were not different between groups (ankle kinematics: t-test  $p = 0.147$ , TA activity: t-test:  $p = 0.916$ ). These results indicate that any difference in the acquisition of the motor adaptation is unlikely to be accounted for by a direct impact of pain on baseline gait.

#### **4.5.3 Effect of pain on motor learning**

Figure 4.2 qualitatively illustrates the results on the effect of pain during the acquisition phase of motor learning (i.e., Day 1). Quantitative analyses are presented in the subsequent sections. The upper panels (Figure 4.2a-b), depicting ankle kinematics, shows that participants in both groups initially had large movement errors on their first stride of exposure to the perturbation, but then quickly modified their motor behaviour. Actually, most kinematic changes occur in the first strides of exposure, as there is a larger difference between the first stride and Early adaptation (average of strides 2-11) than

between Early and Late adaptation (average of strides 151-200). The lower panels (Figure 2c-d) show that this reduction of movement errors is achieved through an increase in TA activity. On the first stride of the adaptation period, increase in TA activity occurs only late in the swing phase (after the vertical line depicting the peak force command). This is explained by the fact that the perturbation is unexpected, and as a result the response to the perturbation is purely reactive. On the following strides (i.e. during Early adaptation), the EMG increase is observed earlier in the swing phase, reflecting a more anticipatory strategy. The large increase in TA activity initially observed slightly diminishes over time (i.e. from early [strides 2-11] to late [strides 151-200] adaptation), reflecting fine-tuning of the motor behaviour through practice.

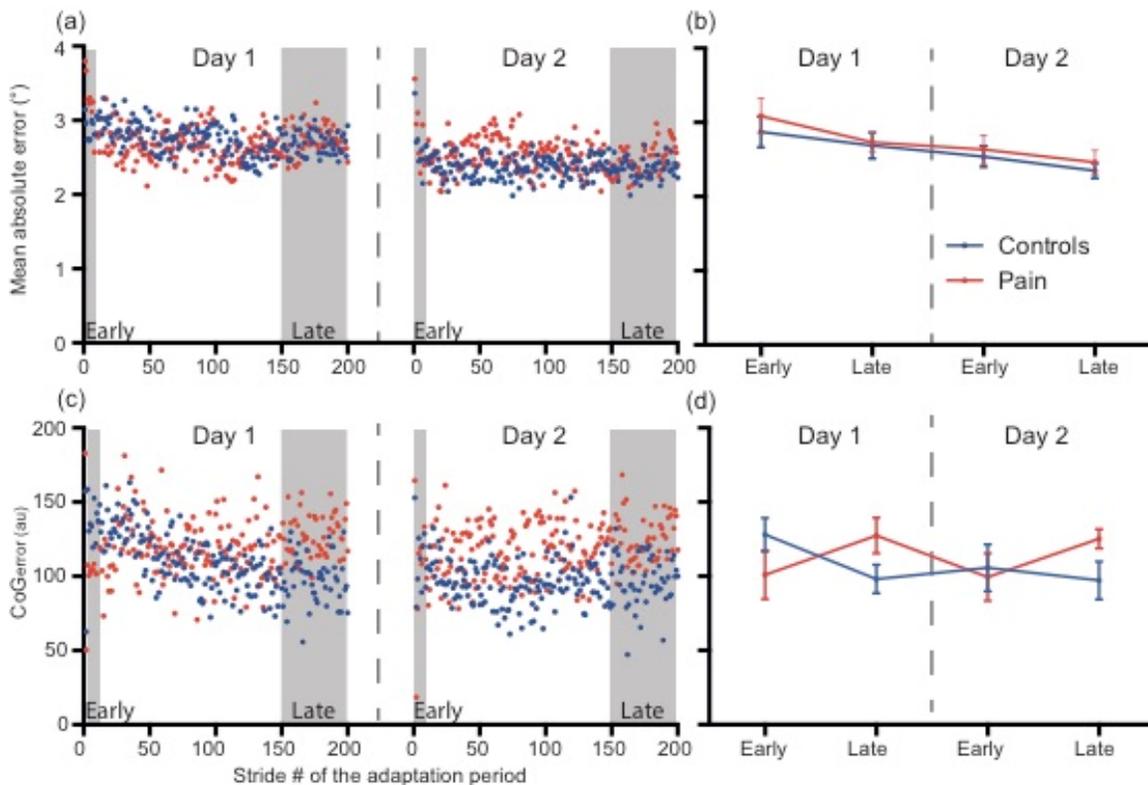


**Figure 4.2 Qualitative presentation of the results during the acquisition of motor skill (Day1)**

The left panels show Control group averaged ankle angle (a) and TA activity (c) signals. The right panels (b,d) present the same signals for the Pain group. The vertical dashed lines indicate the timing of the peak force command during the adaptation period. The shaded gray areas present each group baseline data (mean  $\pm$  SEM). The gray lines illustrate the first stride (dashed line) and strides 2 to 11 (Early adaptation; full line) of the adaptation period while the black line presents data during Late adaptation (strides 151 to 200).

## Ankle kinematics

Results for the mean absolute error are presented on Figure 4.3, panel (a) depicting the stride-by-stride time course during adaptation, and panel (b) showing average value for this variable during Early and Late adaptation on each Day. A Day effect was observed, showing an improvement in performance for both groups from Day 1 to Day 2 (effect of Day:  $p < 0.001$ ). However, there was no Time, Group or interaction effects for the mean absolute error (all  $p > 0.156$ ). It is important to note that the absence of effect of Time is related to the fast improvement of participants' performance in opposition to an absence of improvement. Indeed, if the Early adaptation epoch is replaced by the first adaptation stride in the ANOVA, the effect of time becomes significant showing the clear improvement in performance during the adaptation period ( $p < 0.001$ ).



**Figure 4.3 Results for ankle kinematic outcome measures**

Left panels presents Control (blue) and Pain (red) group averaged time course of the mean absolute error (a) and  $CoG_{error}$  outcome measures (c) for each Day. Gray areas highlight the strides used for the computation of Early and Late adaptation presented on the right panels (b,d; mean  $\pm$  SEM).

The  $CoG_{error}$  time course and the average for Early and Late adaptation epochs are presented on Figure 4.3c and 4.3d, respectively. Results show a significant Time x Group

interaction ( $p=0.005$ ; all other  $p>0.233$ ). Post-hoc analyses were therefore performed by averaging Day 1 and Day 2 data and are presented in Table 4.1. For the Control group, the  $CoG_{error}$  changes toward smaller values from Early to Late adaptation suggesting that participants without pain used a more anticipatory strategy to overcome the perturbation with practice. In contrast, for participants with pain the  $CoG_{error}$  tended to change toward larger values during the adaptation period suggesting less anticipatory strategy with practice. Moreover, the Pain group tended to use less anticipatory strategy during late adaptation than the Control group.

**Tableau 4.1 Post-hoc analyses for the Time x Group interaction on the  $CoG_{error}$  variable.**

	Between groups		Within Group
	Control vs Pain		Early vs Late
Early adaptation	$p=0.321$	Control	$p=0.007^{a*}$
Late adaptation	$p=0.076$	Pain	$p=0.048^b$

Uncorrected p-values are presented. According to the Benjamini-Hochberg procedure, the critical p-value =  $\alpha/m^*i$  where m correspond to the number of hypothesis tested ( $m=4$ ) and i corresponds to the rank of the tested hypothesis based on the uncorrected p-value. <sup>a</sup> critical p-value= $0.05/4*1=0.015$ ; <sup>b</sup> critical p-value= $0.05/4*2=0.025$ .

## EMG

Significant effects of time were observed for all three TA outcome measures (ANOVA Time:  $p\leq 0.001$ ). No effects of Group, Day or interactions were detected (all  $p>0.134$ ). Therefore the effect of Time is presented with more detail for the whole sample averaged across days, and only for the global TA ratio variable. After a rapid and important increase in TA activity during early adaptation (Early adaptation =  $138 \pm 6\%$  Baseline TA EMG), participants slightly decreased their TA activity (Late adaptation =  $113 \pm 3\%$  Baseline TA EMG). Importantly however, TA EMG activity remained higher during the adaptation period compared to baseline at all time points (one sample t-test: Total TA ratio vs. 0, all  $p<0.006$ ).

## 4.6 Discussion

Results of the present study show that cutaneous pain does not interfere with global performance during the acquisition and retention of a locomotor adaptation when skill acquisition and retention tests are both performed in the same context (i.e. with pain). Although global performance was unaffected by pain, the pattern of kinematic errors ( $CoG_{error}$ ) suggests that participants in the Pain group used a different motor strategy in

order to overcome the force field than those of the Control group. Participants in the Control group shifted the  $CoG_{error}$  with practice toward lower values suggesting a greater usage of anticipatory strategies (or a greater decrease in reactive errors) while the Pain group tended to show the opposite behaviour. However, no between group differences were observed at any time point of the experiment on this variable despite the presence of a significant Time x Group interaction. Moreover, changes in TA activity across time were not different with or without pain. It is therefore difficult to interpret the effect of cutaneous pain on motor strategies used during locomotor adaptation thoroughly. The relatively small sample size of the study may have limited the power for some comparisons (especially for  $CoG_{error}$  post-hoc where trends were observed).

The fact that cutaneous pain did not influence the global performance of participants during the acquisition of the locomotor adaptation task is in line with our previous findings (Bouffard et al., 2014). However, contrary to the results obtained with capsaicin applied only during the acquisition of motor skills (Bouffard et al., 2014), no interference with the retention of motor learning was observed when both the acquisition and retention were tested with pain. Those opposite results between these two studies using otherwise similar experimental paradigms suggest that the motor skills acquired while training in the locomotor adaptation task can be consolidated into the CNS even in the presence of pain. However, based on the results of Bouffard et al., 2014, the addition of cutaneous pain during motor acquisition appears to modify the representation of the motor skills into the CNS sufficiently to induce retention (or transfer) deficit when the same task is performed again without pain. The fact that participants of each group adopted different motor strategies during the locomotor adaptation emphasises the fact motor skills can be acquired differently with pain although the task goal may still be reached. Previous studies have shown reorganisation of muscle activity with pain or alterations in kinematics while maintaining the global motor performance intact in line with changes in motor strategy observed in the present study (Hug et al., 2014a; Lamothe et al., 2014; Tucker et al., 2009).

The performance decrement with the change in context between the acquisition and retention of a motor skill is in accordance to the specificity of practice hypothesis (Proteau 1992). In the force field adaptation literature, a concept similar to the specificity of practice is often studied by evaluating the effect of matching various contextual cues to different pattern of force fields that are normally impossible to learn simultaneously because they

require opposite motor strategies (for instance, clockwise versus counterclockwise perturbation during reaching movements). Reduced interference when each force field is associated with a different contextual cue is interpreted as a proof that the contextual cues allow the independent coding of motor skills involved for each adaptation (Addou et al., 2011; Howard et al., 2013; Hwang et al., 2003). Different contextual conditions can be manipulated to affect performance during retention tests and can be analysed in relation to the specificity of practice hypothesis. Those contextual conditions can be grouped into three categories: task-related sensory manipulations, task-related motor state manipulations, task-unrelated (or indirectly-related) manipulations. The impact of pain on factors involved in each of these categories will be addressed in order to give potential explanation of the present results.

Removing, adding or disrupting the primary sources of feedback between the acquisition of a motor skill and retention test leads to results in line with the specificity of practice hypothesis (Howard et al., 2013; Krigolson and Tremblay 2009; Toussaint et al., 2016). It has been hypothesised that during the acquisition of a motor skill, individuals learn to combine all feedback sources available to guide their performance. By removing (or adding) a dominating source of feedback during a transfer test, participants need to modify the way they integrate the information on which they rely during the motor task, leading to a performance decrement (Proteau 1992). Disrupting a source of feedback without completely removing it also leads to similar results (Howard et al., 2013; Moradi et al., 2014). In the present study, it is unlikely that participants learnt to rely on the sensory feedback caused by capsaicin application as the pain induced was tonic and unrelated to movements. However, pain can impair proprioceptive and cutaneous perception (Kauppila et al., 1998; Weerakkody et al., 2008), which are the primary sources of feedback during the locomotor adaptation task studied.

Other authors suggested that during motor learning, the motor commands needed to reach the task goal are mapped as a function of the limb state (Shadmehr and Mussa-Ivaldi 1994). Modifying the limb state during motor training, for instance by modifying the location of reaching movement during motor adaptation, results in findings consistent with the specificity of practice hypothesis (Howard et al., 2013; Hwang et al., 2003). In line with this view, it could also be expected that a manipulation of the input-output properties of the neural structures involved in the control of movement would influence the way motor skills are coded. Pain can exert such influence as some studies have shown changes in the

excitability of different spinal and cortical neural network involved in motor control (Farina et al., 2001; Fierro et al., 2010; Rossi and Decchi 1995). If an individual trains to a motor task with pain, he would learn to associate its motor commands to given outcomes. If pain disrupts the excitability of the neuronal structures involved in the motor task, this input-output mapping would be equally disrupted. Thus, when the individual would be tested for retention without pain to the same motor task he would recover an erroneous control function, which would result in a performance decrement.

The effect of pain on variables directly involved in the motor task such as the feedback sources or the state of the motor system is not the only explanation for its context dependent effect on retention of locomotor adaptation. Manipulation of contextual characteristics not directly impacting the motor task can influence retention/transfer testing as well (Addou et al., 2011; Howard et al., 2013; Lawrence et al., 2014; Movahedi et al., 2007). For instance, it was shown that participants trained in various novel motor tasks (golf putting, wall climbing or basketball free throw) in a low anxiety generating environment performed worse when tested in an high anxiety generating environment than participants who trained with anxiety. Conversely participants who trained with anxiety had lower performance when subsequently tested without anxiety (Lawrence et al., 2014; Movahedi et al., 2007). This suggests that the variability between contexts where a skill is trained vs. retested (or used in everyday life) might have a more deleterious effect on retention (or transfer) than a *negative* context in itself (e.g. pain, anxiety). This potentially has significant clinical implications given that in several populations with pain, pain intensity (as well as mood) is often quite variable from one day to another (Dobscha et al., 2015; Rost et al., 2016; Schneider et al., 2012).

## **4.7 Conclusion**

While cutaneous pain during locomotor training was previously reported to interfere with retention when assessed in pain-free conditions (Bouffard et al., 2014), the results of the present study show that it does not prevent next-day retention when the pain context is similar between days. Together, these results suggest that the retention deficit previously reported could be explained by changes in contextual conditions between motor acquisition (with pain) and retention test (without pain), rather than to a direct impact of pain on the consolidation of motor skills. The fact that motor strategies used to improve performance appear to be modified by pain might contribute to the difficulty to transfer the new skills from one context to another. This has clinical implications given that pain

intensity is known to be variable over time in several populations undergoing physical rehabilitation (Dobscha et al., 2015; Schneider et al., 2012).

# Chapitre 5: Effect of experimental muscle pain on the acquisition and retention of locomotor adaptation: different motor strategy for a similar performance.

Coauteurs : Jason Bouffard<sup>1,2</sup>, Sauro E Salomoni<sup>3,4</sup>, Catherine Mercier<sup>1,2</sup>, Kylie Tucker<sup>3,4</sup>, Jean-Sébastien Roy<sup>1,2</sup>, Wolbert Van den Hoorn<sup>3,4</sup>, Paul W Hodges<sup>3,4</sup>, Laurent J Bouyer<sup>1,2\*</sup>

1- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIIS), Québec (Québec), Canada

2- Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec), Canada,

3- NHMRC Centre for Clinical Research Excellence in Spinal Pain, Injury and Health, School of Health and Rehabilitation Sciences, The University of Queensland, Brisbane (Queensland), Australia

4- School of biomedical Science, The University of Queensland, Brisbane (Queensland), Australia

*En préparation pour soumission à The Journal of Neurophysiology*

## 5.1 Résumé

**Introduction :** Les individus ayant des troubles musculosquelettiques vivent avec de la douleur et des incapacités motrices simultanées. Les approches de réadaptation contemporaines misent beaucoup sur les principes d'apprentissage moteur afin de traiter ces incapacités. Bien que plusieurs études se soient intéressées aux effets de la douleur sur le contrôle moteur, il existe beaucoup moins de données disponibles concernant l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur. Ceci est encore plus vrai pour l'apprentissage locomoteur. **L'objectif de la présente étude** était d'évaluer l'effet de la douleur musculaire sur l'apprentissage locomoteur. **Méthodologie :** Deux groupes de participants en santé ont réalisé une tâche d'adaptation locomotrice (une orthèse robotisée perturbait les mouvements de leur cheville durant la phase d'oscillation) lors de deux journées consécutives. Pour le groupe Douleur, de la saline hypertonique était injectée dans leur muscle tibial antérieur (TA) lors du Jour 1 (acquisition). Le groupe Contrôle ne recevait pas de stimulation nociceptive. Aucun participant ne recevait de stimulation nociceptive lors du Jour 2 (rétention). L'évolution des erreurs de mouvement causées par la perturbation servait d'indicateur de la performance motrice. Les stratégies motrices employées par les participants étaient documentées grâce à une analyse détaillée de l'erreur de mouvement et de l'activité électromyographique. **Résultats :** Aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la performance motrice durant l'acquisition ou la rétention

de l'apprentissage moteur. Cependant, l'erreur de mouvement résiduelle du groupe Douleur se trouvait plus tard dans la phase d'oscillation que le groupe Contrôle, suggérant l'utilisation d'une stratégie motrice moins axée sur l'anticipation de la perturbation. En lien avec cette observation, le groupe Douleur activait moins leur tibial antérieur tôt durant la phase d'oscillation. **Conclusion** : La douleur musculaire n'interférait pas avec la performance lors de l'adaptation locomotrice. Les stratégies motrices différentes observées en présence de douleur pourraient refléter une diminution de la capacité des participants à anticiper la perturbation durant la marche.

## 5.2 Abstract

**Background** : Individuals with musculoskeletal disorders experience concurrent pain and motor impairments. Contemporary rehabilitation relies heavily on the use of motor learning principles to address such impairments. While there is substantial evidence that pain interferes with motor control, much less is known on its impact on motor learning, especially on locomotor learning. **The objective of the present study** was to assess the effects of muscle pain on locomotor learning. **Methods**: Two groups of healthy participants performed a locomotor adaptation task (robotized ankle-foot orthosis perturbing ankle movements during swing) on two consecutive days. In the Pain group, hypertonic saline was injected in the Tibialis Anterior (TA) muscle on Day 1 (acquisition). The Control group was pain-free. All participants were pain-free on Day 2 (retention). Changes in movement errors caused by the perturbation were assessed as an indicator of motor performance. More detailed analysis of kinematic and electromyographic data provided information about motor strategies. **Results**: No between group differences were observed on motor performance measured during the acquisition or retention phases. However, the Pain group participants had a residual movement error later in the swing phase and smaller early TA activation than the Control group, thereby suggesting a reduction in the use of anticipatory motor strategies to overcome the perturbation. **Conclusions**: Muscle pain did not interfere with motor performance during locomotor adaptation. The different motor strategy used in the presence of muscle pain may reflect a diminished ability to anticipate the consequences of a perturbation.

## 5.3 Introduction

Musculoskeletal disorders affect an important proportion of the population and are one of the most important causes of years lived with disability worldwide (Global Burden of Disease Study 2015). Motor impairments are often associated with musculoskeletal disorders and are thought to contribute to the re-incidence and chronicity of the disabilities (e.g. Roy et al., 2008; Tsao et al., 2008). Many contemporary rehabilitation approaches rely heavily on the use of motor learning principles to address central changes underlying these motor impairments (Costa et al., 2009; Esculier et al., 2016; Hodges 2011; Savoie et al., 2015). During rehabilitation, pain is often present and may interfere with motor learning as it is known to directly influence motor control (e.g. decreasing maximal contraction,

decreasing endurance, modifying coordination between muscles or motor units within the same muscle (Bank et al., 2013)). However, direct evidence of how pain interacts with motor learning per se remains limited. Indeed, some studies found that pain impairs improvement in motor performance within one training session (i.e. motor acquisition (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Lamothe et al., 2014)), while others did not (Bilodeau et al., 2015; Bouffard et al., 2014; Dancey et al., 2014; Ingham et al., 2011; Rittig-Rasmussen et al., 2014). Interpretation is confounded by use different painful/noxious stimuli (e.g. topical capsaicin, intramuscular hypertonic saline, heat stimuli), different motor tasks (e.g. motor adaptation during gait or reaching, finger movements, force tracking) and different measures of motor improvement (motor evoked potential amplitude; movement speed or accuracy) (Bilodeau et al., 2015; Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Bouffard et al., 2014; Dancey et al., 2014; Ingham et al., 2011; Lamothe et al., 2014; Rittig-Rasmussen et al., 2014). One can therefore only speculate about the origin of the discrepancies across studies.

According to Schmidt & Lee's (2014b) definition, motor learning is "*a set of processes associated with practice or experience leading to relatively permanent changes in the capability for skilled performance*". This definition infers that improvement in motor performance needs to be maintained over a certain amount of time after initial practice to be considered as motor learning. Surprisingly, very few studies have quantified the effect of pain on next day motor performance (i.e. motor retention (Bilodeau et al., 2015; Bouffard et al., 2014; Lamothe et al., 2014)). Moreover, no studies have evaluated the effect of muscle pain on retention of motor learning.

Recently, using a model of neuropathic pain, we have shown that tonic cutaneous pain induced with topical capsaicin application to the skin above the ankle impaired retention of locomotor adaptation (Bouffard et al., 2014). In that study, participants had to learn to walk as normally as possible (either with or without cutaneous pain) while a force field disrupted their ankle movements (Blanchette et al., 2011; Bouffard et al., 2014). The objective of the present study was to evaluate the effect of a different pain modality, namely muscle pain caused by hypertonic saline injection into the tibialis anterior muscle, on the acquisition and retention of such locomotor adaptation (i.e., same task, different pain modality).

In addition, as motor strategies can sometimes be disrupted by experimental pain without affecting global performance (Hug et al., 2014a; Tucker et al., 2009), a secondary

objective was therefore to quantify motor strategies used to overcome the force field using combined kinematic and electromyographic recordings.

## 5.4 Methods

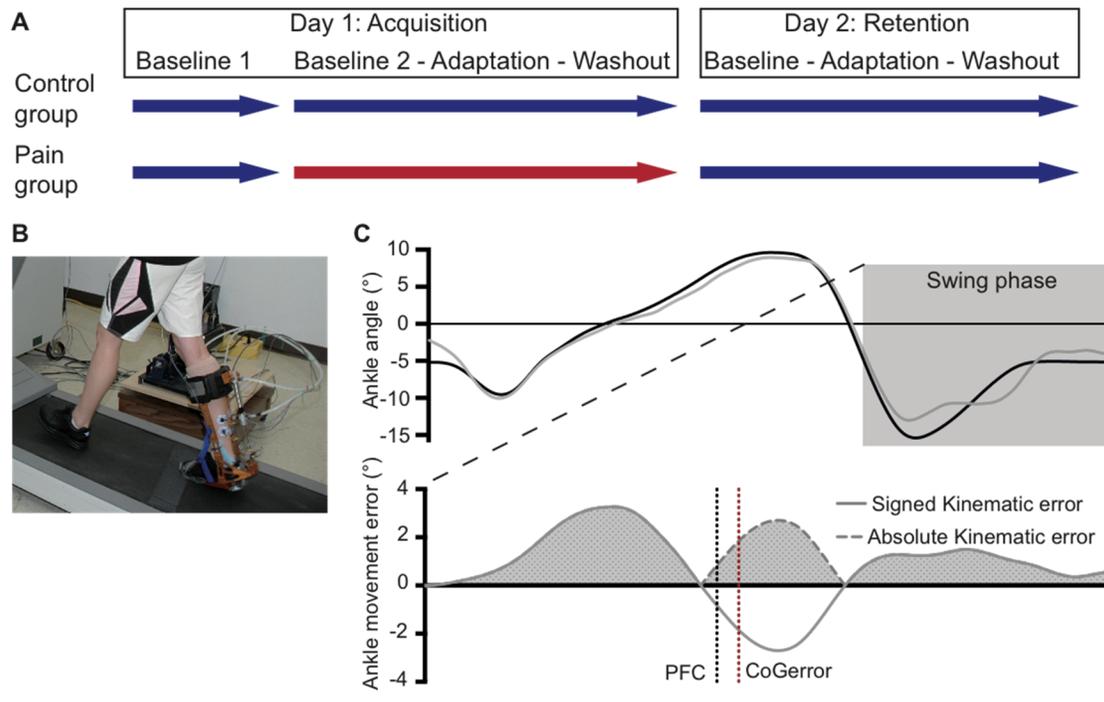
Forty-seven healthy participants were recruited via advertisement at two sites (The University of Queensland, Australia and Université Laval, Canada). Seventeen were assigned to the Pain group ( $24.6 \pm 1.16$  years old, 7 women), and thirty served as Controls ( $25.0 \pm 0.77$  years old, 14 women). For technical reasons related to the pain induction protocol, all participants that received pain were tested at the University of Queensland. It is important to note however that all data were collected by the same experimenter, using the same experimental device and analysed using identical procedures. Moreover, careful comparison of Control participants' data obtained in Brisbane and in Quebec City shows that the data collection site could not explain the obtained results. Participants were excluded if they reported musculoskeletal or neurological conditions that could interfere with task execution, or reported pain at rest or during the experiment not related to the experimental stimulus. The institutional review boards of the Institut de Réadaptation en Déficience Physique de Québec and of the University of Queensland approved the protocol. All participants gave written informed consent.

### 5.4.1 Experimental procedure

Figure 5.1A presents the experimental protocol. All participants came to the laboratory on two consecutive days to perform the same motor task. Day 1 documented the acquisition of motor learning, while Day 2 tested retention. Participants learned to adapt to a force field during locomotion. During this task, participants had to overcome a force field applied to their ankle by a robotic ankle-foot orthosis (rAFO) while walking on a treadmill (Figure 5.1B; (Noel et al., 2008)). Initially, the force field caused large deviations in participants' ankle movement. With practice, participants modified their muscle recruitment and recovered close-to-normal ankle trajectory.

On Day 1, participants were first familiarized with the rAFO while on a motorized treadmill for 5-10 min at 1 m/s. To minimize interference with the walking pattern, the rAFO actively cancelled its own inertia at this time (Noel et al., 2008), and baseline gait was quantified ('Baseline 1') (Noel et al., 2008). A short break was then given to all participants. During this break, pain was induced in the Pain group and continued until the end of the experiment (see Pain protocol below). The break was followed by a second, longer

experimental period when participants walked without a pause. The latter was composed of an initial 5-10 min period without any force field ('Baseline 2') followed by 5 min where a force field resisting ankle dorsiflexion during midswing was applied with the rAFO ('Adaptation';  $5.0 \pm 0.70$  Nm, 150 ms duration parabolic force field (Blanchette et al., 2011; Bouffard et al., 2014)). Finally, the force field was turned off and participants walked for 5 additional minutes to wash-out the effects of the adaptation ('Wash-out'). No cues were given on the exact moment when the force application was turned on or off. Participants were instructed to "overcome the perturbation in order to walk as normally as possible". On Day 2, participants repeated the same experiment, however without the first Baseline walking period, in order to evaluate retention of motor learning. No experimental pain was induced on Day 2 in any participant.



**Figure 5.1 Methods.**

Panel A illustrates the general protocol. Blue arrows illustrate periods of the experiment performed without pain while the red arrow illustrates the period performed with pain for the Pain group. Panel B illustrates the robotized ankle-foot orthosis (rAFO) inducing the force perturbations. Panel C illustrates the kinematic analysis process for one stride of the adaptation period. The movement error curve used to extract the mean absolute error and the  $CoG_{error}$  variables is computed by subtracting the baseline template from each stride of the adaptation period.

### **5.4.2 Pain protocol**

On Day 1, subjects from the Pain group received an infusion of hypertonic saline [5%] into their right tibialis anterior muscle (TA). A cannula was installed into their right TA muscle just below the calf band of the rAFO, prior to Baseline 1 data collection. After completion of Baseline 1, an initial 1mL bolus of saline was infused at a rate of 20 mL/minute (Svensson et al., 1998). If the pain induced was below 3/10 on a Numerical rating scale, a second bolus was given. Then, saline continued to be infused at a lower rate until the end of the experiment. An electronic pump controlled saline delivery at all times. Subjects were asked to verbally rate their pain intensity every 20 seconds. Saline infusion rate was adjusted throughout the experiment to maintain pain intensity between 3 and 5/10. At the end of the experiment, participants rated the size of their painful region with the help of a visual scale composed of 10 circles of increasing diameter, from 1 to 10 cm (Bennell et al., 2004).

### **5.4.3 Variables of interest**

Relative ankle angle in the sagittal plane was recorded with an optical encoder attached to the rAFO, and forces applied to the ankle were measured using a load cell in series with the robotic actuator. A custom-made foot switch placed under subjects' right heel recorded contact with the treadmill belt and was used to separate gait cycles (see Data analysis below). Bipolar surface electromyographic (EMG) activity data was recorded from the TA and Soleus (SOL) muscles, bilaterally using custom amplifiers (gain: 1-4k; band-pass filter: 20-450 Hz). The skin underneath the electrodes was shaved and cleaned. The electrodes were placed at locations recommended by SENIAM for the left TA and both SOL muscles (Freriks et al., 1999). For the right TA, the electrodes were placed just below the calf band of the EHO, on the muscle belly.

### **5.4.4 Data analysis**

All signals were digitized at 1000 Hz. Data processing was performed using custom software written in Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA). EMG data was digitally filtered with a 2<sup>nd</sup> order zero-lag Butterworth filter (band-pass 20-450 Hz), rectified and the envelope extracted using an adaptive filter (9 points moving average (Bagna and Bouyer 2011)). Ankle angle data were low-pass filtered with a 2<sup>nd</sup> order zero-lag Butterworth filter at 15 Hz.

Using the foot switch signal, data were first divided into gait cycles, from one right heel strike to the next. Then, using relative ankle angle obtained from the optical encoder, the

swing phase was identified as starting at the midpoint of ankle plantar flexion and ending just before the next heel strike (Figure 5.1C; based on (Bouffard et al., 2014)). For each gait cycle, swing phase data were then time normalized to 1000 points.

As EMG activity precedes movement onset, the analysis window kept for EMG analysis was extended by 30%, starting earlier to include the onset of TA stance-to-swing burst.

### **Ankle kinematics analysis**

On each day, a baseline swing phase ankle angle template was created by averaging 45 of the last 50 baseline strides (to reduce outlier influence, the 5 strides most different from the mean were systematically removed). An ankle angle error curve was generated for each gait cycle by subtracting point-by-point the baseline template values from each stride (Figure 5.1C). The baseline template used to compute the ankle angle error curves was the one immediately preceding the adaptation period on the same day. The mean absolute error was defined as the average value of the rectified ankle error curve for each stride. This variable represents subjects' global performance during this task, i.e. how much the ankle kinematic differed from baseline gait during the exposure to the force field (including both overshoots and undershoots, as this is an unsigned error).

In order to evaluate the motor strategy used by each subject to overcome the force field, for each stride of the adaptation period, a Center of Gravity was calculated for ankle error ( $CoG_{Error}$ ) according to the following equation:

$$(1) CoG_{error} = \frac{\sum_{i=1}^{1000} Error_i \times i}{\sum_{i=1}^{1000} Error_i} - PFC$$

where  $Error_i$  is the absolute amplitude of  $i^{th}$  data point of the ankle error curve, and *Peak force command (PFC)* is the data point when the force command reaches its peak value. This variable informs on the relative timing of the movement error during the adaptation. Changes in  $CoG_{error}$  indicate that the participant changed his motor strategy to overcome the force field; changes leading to smaller values represent switching to a more anticipatory strategy, while larger values are related to a more reactive strategy.

### **EMG analysis**

Visual inspection of EMG data confirmed that changes in muscle activation during force field adaptation were specific to the right TA (RTA) muscle (see Fig 3). As mentioned above, the EMG analysis window was extended to 30% before swing onset to capture the muscle activity giving rise to foot dorsiflexion. An EMG gain, consisting of a point-by-point ratio of RTA activity (adaptation over baseline) was calculated. The baseline template used to compute EMG gain used the same gait cycles as for kinematic error analysis. Resulting ratios were then linearized using a  $\log_2$  transformation for statistical analysis, but descriptive statistics on untransformed data are presented in the text. Mean gains over the whole analysis window (Total TARatio), as well as before (TARatio BeforePFC) and after (TARatio AfterPFC) Peak force command were analyzed separately. The latter two are indirect indicators of feedforward and feedback control, respectively.

#### **5.4.5 Statistics**

Statistical analysis was performed on the following epochs for Day 1 (motor acquisition) and Day 2 (motor retention):

Early Adaptation : the mean of strides 2–11 of the Adaptation period;

Late Adaptation : the mean of strides 151–200 of the Adaptation period.

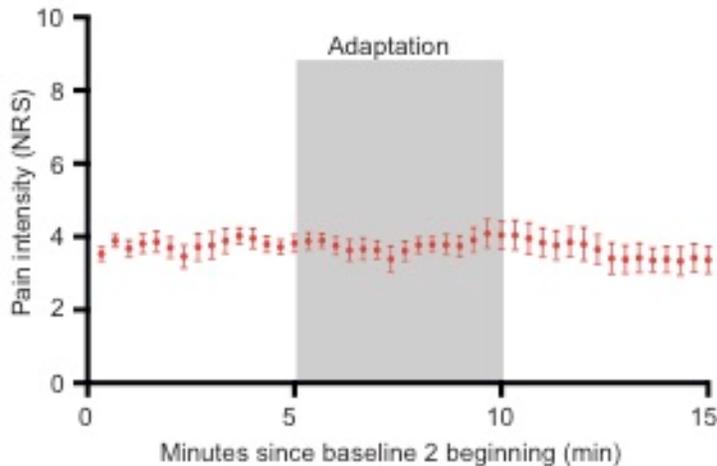
Please note that the first stride of the adaptation period was considered separately, as participants are not expecting the force field.

Three-way repeated measure ANOVAs (Time: Early vs Late adaptation, Day: Day 1 vs Day 2, Group: Control vs Pain) were performed on mean absolute error and mean TAgain variables. As  $\text{CoG}_{\text{error}}$  was not normally distributed, a generalized estimation equation for gamma distribution and log links was applied instead, but using the same design (Time x Day x Group) (Fox 2016). The Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons was applied for post-hoc analyses (Benjamini and Hochberg 1995). Statistical analyses were performed in SPSS (IBM corp. Armonk, NY, USA). Data are presented as means  $\pm$  SEM. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

### **5.5 Results**

Subjects from the Control group ( $25.0 \pm 0.77$  years old, 14 women) were not different from those in the Pain group ( $24.6 \pm 1.16$  years old, 7 women) in terms of age or sex. The time course of pain intensity for the Pain group on Day 1 is presented in Figure 5.2. Peak pain

intensity was  $5.3 \pm 1.2 /10$ . Injection of hypertonic saline caused a painful area of  $6.1 \pm 0.44$  cm diameter on average.



**Figure 5.2 Time course of muscle pain intensity.**

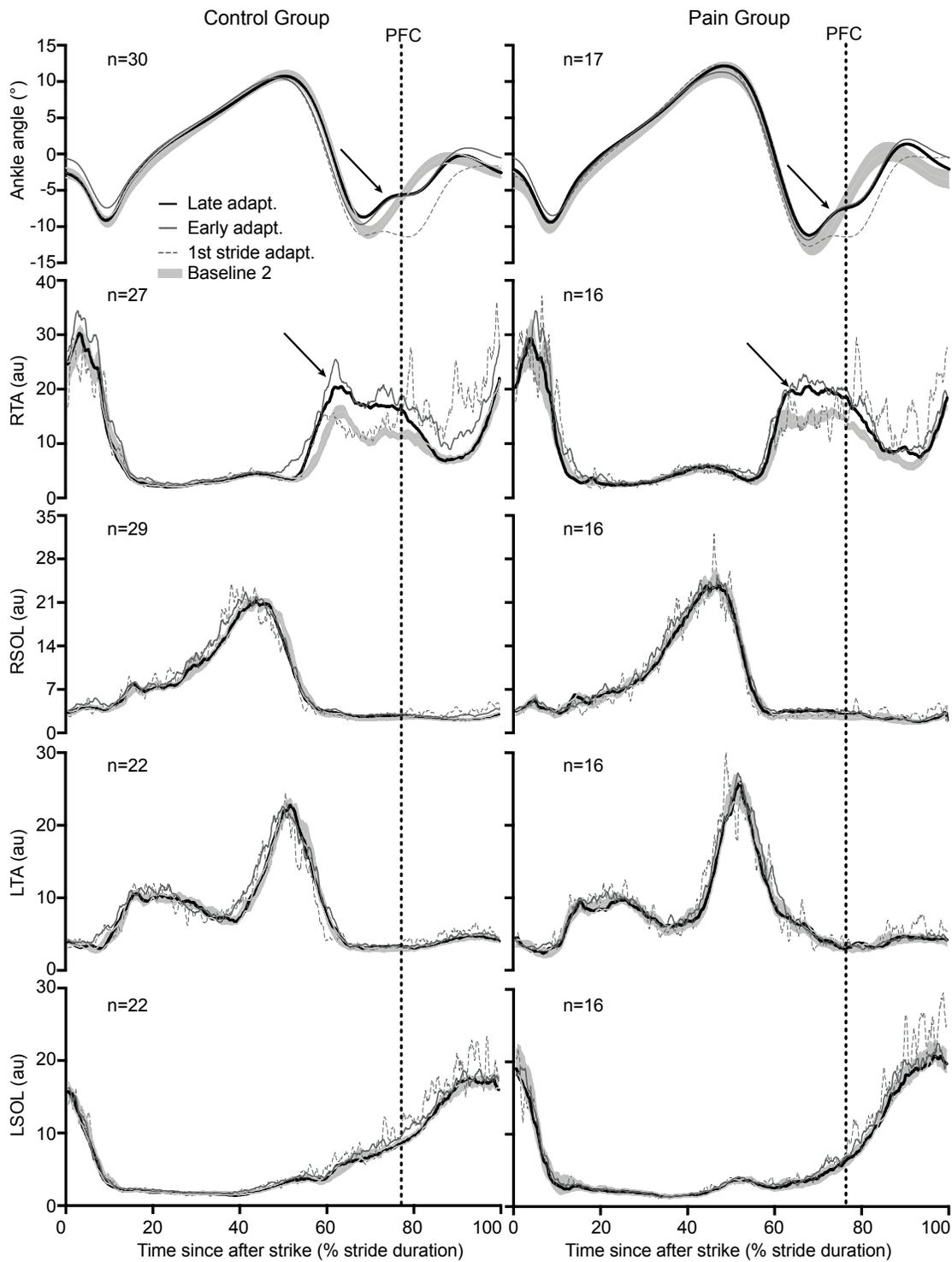
This figure illustrates the evolution of pain intensity induced by hypertonic saline injection into right TA during the experiment. Pain group average  $\pm$  1 SEM is presented.

### 5.5.1 Effect of muscle pain on motor learning

Figure 5.3 presents a qualitative summary of the changes in ankle kinematics and lower limb EMGs in the two experimental groups during the acquisition of motor skills (Day 1). Visual inspection of Figure 5.3 shows that changes were only present in ankle kinematics and right TA EMG during adaptation to the force field. Therefore, further analyses focused on these signals.

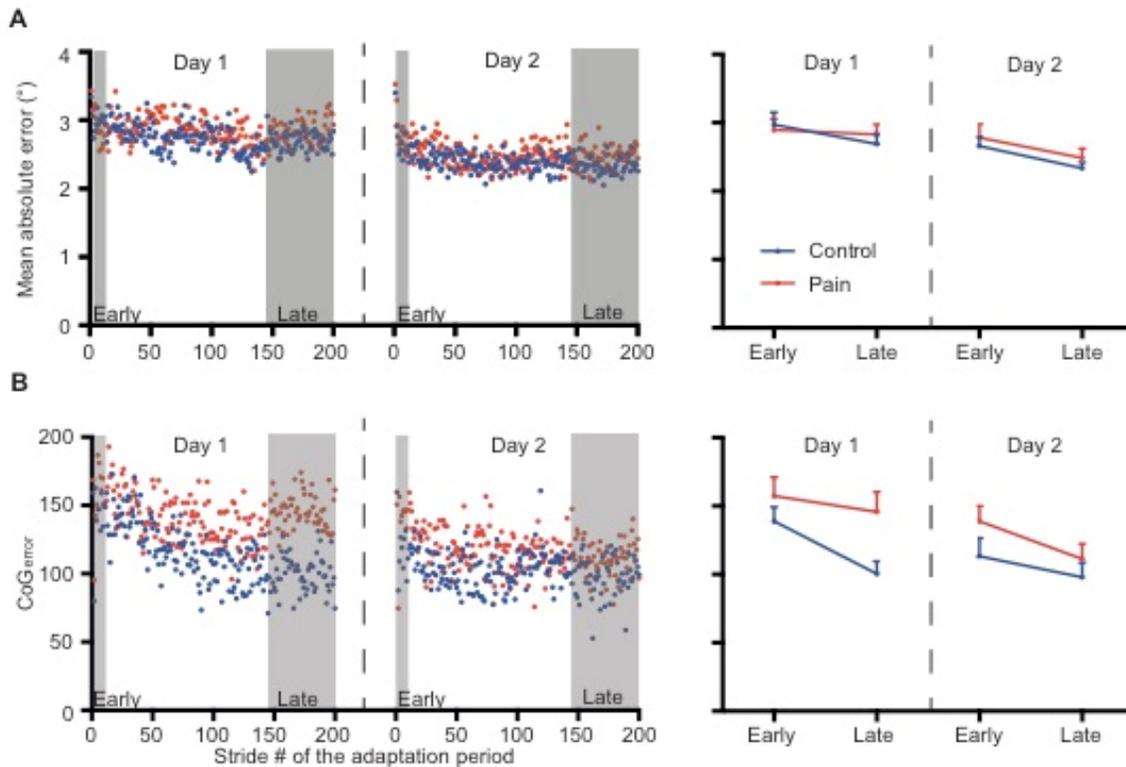
#### Changes in ankle kinematics

Figures 5.4A and 5.4B present the evolution of mean absolute error and  $CoG_{error}$  for each group. Subjects of both groups tended to improve their global performance (i.e. reduced mean absolute error) from Early to Late adaptation (ANOVA, effect of time  $p=0.061$ ) and significantly improved it across days (effect of day  $p=0.002$ ). There was no significant between group difference or interaction for this variable. It is important to note that the absence of significant Time effect was due to the fact that subjects improved very quickly in opposition to representing a lack of improvement. Indeed, if the Early adaptation epoch (strides 2 to 11) is replaced by the first stride of the adaptation period in the ANOVA calculation, the main effect of time becomes significant ( $p<0.001$ ).



**Figure 5.3 Qualitative presentation of the results.**

This figure illustrates changes in ankle kinematics and in EMG activity of both TA and SOL muscles during Day 1 adaptation period for both groups. The shaded area on each graph presents the baseline template for each signal  $\pm 1$  SEM. It is shown that consistent changes are only observed in ankle kinematics and right TA activity data during adaptation. PFC: Peak force command.



**Figure 5.4 Results on kinematic variables**

Panels A and B illustrate the evolution of ankle mean absolute error and error's center of gravity ( $CoG_{error}$ ) variables, respectively. In the left panels, group average time courses of those variables for each day's first 200 strides during the adaptation period are presented. In the right panels, data are summarised for early (stride 2 to 11) and late (stride 151 to 200) adaptation epochs.

Regarding the  $CoG_{error}$  variable, the generalized estimation equation showed that both groups changed their motor strategy from Early to Late adaptation as well as between days (effect of time:  $p < 0.001$ ; effect of day:  $p = 0.006$ ). Significant main effects of group ( $p = 0.037$ ) and Time x Day x Group interaction ( $p = 0.025$ ) were also found. Table 5.1 presents the post-hoc analyses detailing the Time x Day x Group interaction. The Control group changed their motor strategy from Early adaptation to Late adaptation on Day 1 ( $CoG_{error}$  earlier), and then kept this strategy until the end of Day 2. The Pain group kept the same strategy from Early to Late adaptation on Day 1. However, they changed their motor strategy from Early to Late adaptation on Day 2 ( $CoG_{error}$  earlier), when no pain was present. Significant between groups differences were found on Late Day 1 adaptation, with the Control group showing an earlier  $CoG_{error}$ .

**Tableau 5.1 Results of planned post-hoc analyses for the CoG error variable (Time x Day x Group interaction).**

	Between groups		Within groups	
	Control vs Pain		Control group	Pain Group
Early Day 1	P=0.268	Early vs Late Day 1	P=0.001* <sup>1</sup>	P=0.297
Late Day 1	P=0.006* <sup>2</sup>	Early Day 1 vs Early Day 2	P=0.006* <sup>3</sup>	P=0.250
Early Day 2	P=0.130	Early Day 2 vs Late Day 2	P=0.164	P=0.013* <sup>5</sup>
Late Day 2	P=0.381	Late Day 1 vs Late Day 2	P=0.789	P=0.007* <sup>4</sup>

Post-hoc analyses were limited to those 12 comparisons because of their relevance. \*indicates significant difference after Benjamini-Hochberg correction. According to the Benjamini-Hochberg procedure, the critical p-value =  $\alpha/m \cdot i$  where m correspond to the number of hypothesis tested (m=12) and i corresponds to the rank of the tested hypothesis based on the uncorrected p-value are the following: <sup>1</sup> critical p-value=0.05/12\*1=0.004; <sup>2</sup> critical p-value=0.05/12\*2=0.008; <sup>3</sup> critical p-value=0.05/12\*3=0.013; <sup>4</sup> critical p-value=0.05/12\*4=0.017; <sup>5</sup> critical p-value=0.05/12\*5=0.021.

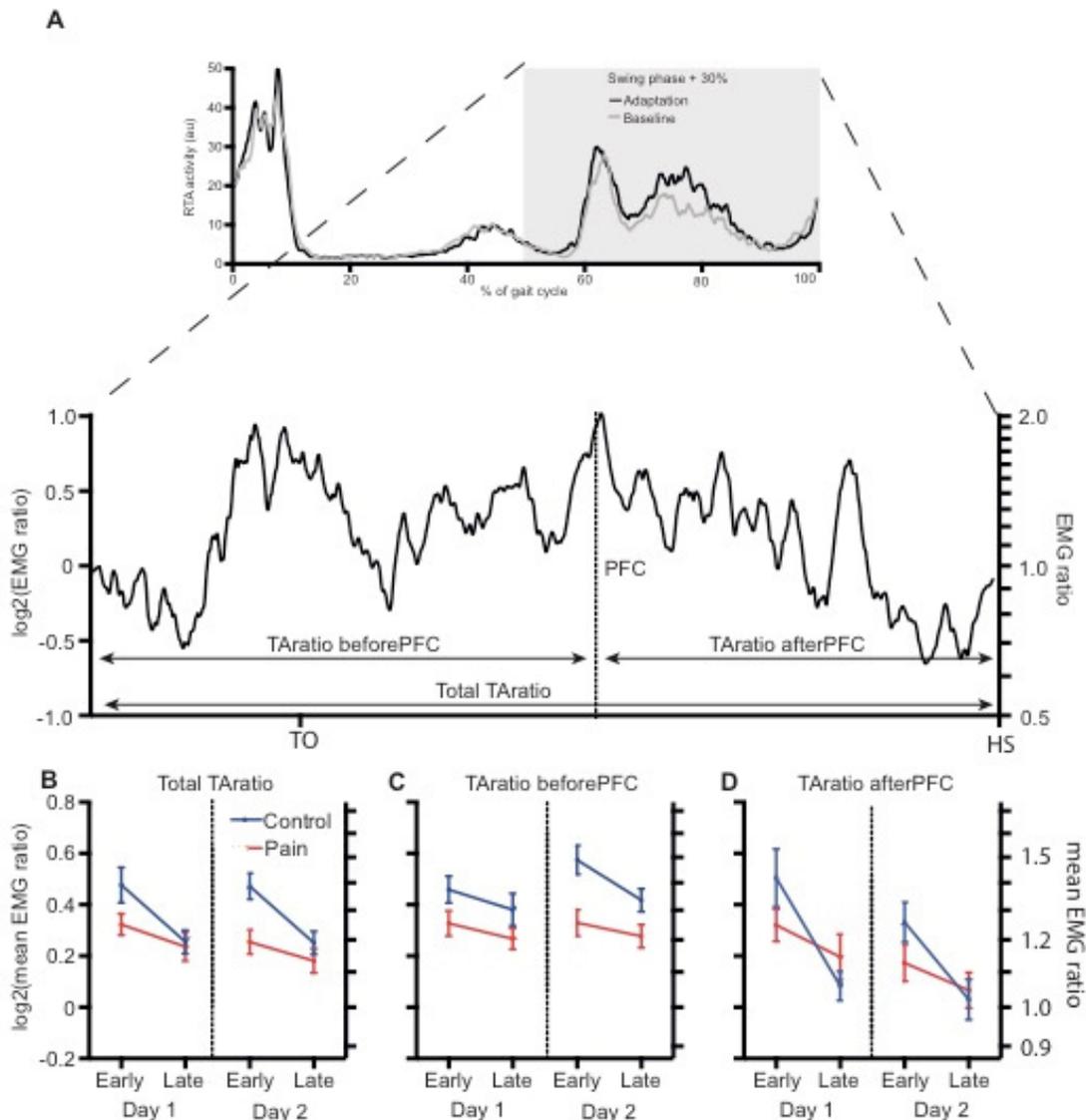
### Changes in muscle activation

Changes in right TA muscle activation were analysed by computing the EMG gain during the adaptation period (Figure 5.5, Table 5.2 for statistical details). When adapting to the force field, a large and rapid increase in TA activity was initially observed, both before and after peak force command (Day 1 Early adaptation =  $137 \pm 35\%$  baseline Total TA EMG). Then, over the adaptation period, participants fine-tuned their TA activation by gradually decreasing TARatios ( $p < 0.006$ ; Day 1 Late adaptation =  $120 \pm 20\%$  baseline Total TA EMG). It is important to note that even if TARatios decreased from early to late adaptation, it remained higher than baseline during the whole adaptation period (one sample t-test: Total TARatio vs 0  $p < 0.002$  for both groups, at all epochs). Moreover, both groups also decreased their TARatio after peak force command from Day 1 to Day 2 (ANOVA Day:  $p = 0.013$ ).

**Tableau 5.2 ANOVAs computed for TARatio variables. Italic font identifies statistically significant results.**

	TARatio BeforePFC	TARatio AfterPFC	Total TARatio
<b>Time</b>	<i>p=0.006</i>	<i>p&lt;0.001</i>	<i>p&lt;0.001</i>
<b>Day</b>	p=0.266	<i>p=0.013</i>	p=0.372
<b>Time x group</b>	p=0.307	<i>p=0.037</i>	p=0.052
<b>Group</b>	<i>p=0.012</i>	p=0.591	<i>p=0.043</i>

P-values for the Day x Group and Time x Day x Group interactions are not presented and are all  $> 0.340$ .



**Figure 5.5 Results on electromyographic variables.**

Panel A illustrates the method used for the computation of right TA analysis. A point-by-point ratio of the adaptation period's right TA activity over baseline's right TA activity was computed during the analysis window and linearized using a log<sub>2</sub> transformation. The Total TARatio, TARatio beforePFC and TARatio afterPFC were then computed. Panels B, C and D illustrates each group average for Total TARatio, TARatio beforePFC and TARatio afterPFC, respectively. Data are presented for each day's Early (strides 2 to 11) and Late adaptation (strides 151 to 200). Error bars illustrate the SEM of log-transformed data. PFC: Peak force command.

In addition to the common changes in TARatios observed in both groups with practice, some between group differences were present. The most important difference was a main effect of group in the TARatio beforePFC ( $p=0.012$ ) large enough to drive a similar effect in

the Total TARatio ( $p=0.043$ ) variable (TARatio afterPFC  $p=0.591$ ). This effect is explained by the fact that participants in the Pain group had lesser TARatio beforePFC (i.e. suggesting lesser feedforward motor strategy) than those in the Control group. There was also a Time x Group interaction for the TARatio afterPFC caused by the larger decrease in this variable from Early to Late adaptation in the Control group (ANOVA Time x group:  $p=0.037$ ; t-test: Late-Early Control vs Pain  $p=0.016$ ).

### 5.5.2 Effect of pain on baseline walking

There was no effect of pain on the mean absolute difference between baseline 1 and baseline 2 ankle trajectories (t-test:  $p=0.89$ ). However, the mean baseline 2 on baseline 1 right TA activity ratio was smaller for the Pain group than for the Control group (t-test:  $p=0.001$ ). This is due to the fact that right TA activity decreased by  $6 \pm 3\%$  (one sample t-test:  $p=0.036$ ) from baseline 1 to baseline 2 for the Pain group and increased by  $11 \pm 3\%$  (one sample t-test:  $p=0.005$ ) for the Control group. Such differences in baseline TA activity could not explain the reported changes during adaptation, however. First, interactions or within-subjects effects are not influenced by baseline changes in TA activity as each participant is compared to himself. Secondly, the small changes in baseline TA activity would tend to induce between-group differences in TARatio during adaptation opposite to what was observed, i.e. a higher TARatio in the Pain group.

## 5.6 Discussion

Results from the present study showed that motor strategies used by healthy individuals when learning a locomotor adaptation were affected by the presence of nociceptive input from the prime mover muscle involved in the task: participants relied less on feedforward and more on feedback modifications in the presence of muscle pain. Interestingly, this difference did not affect global motor performance during the acquisition or retention phases of motor learning.

### Experimental tonic muscle pain did not influence participants' global performance during the acquisition and retention of locomotor adaptation

Participants from the Control and Pain groups improved their global performance to the same extent, i.e. within one session and across days. The absence of effect of tonic muscle pain on motor performance during the acquisition phase (Day 1) is inline with our previous results with cutaneous tonic pain in the same task (Bouffard et al., 2014).

However, in another study (Bouffard et al., 2014), cutaneous pain impaired retention of locomotor adaptation, an effect not observed with muscle pain in the present work. The different results obtained between the two studies suggest that cutaneous and muscle pain interact differently with neural processes involved in the retention of locomotor adaptation. While this result was unexpected, it is not entirely surprising considering that muscle and cutaneous pain are perceived and processed differently by the central nervous system (e.g. (Henderson et al., 2006)).

As both pain and motor retention after force field adaptation modulate activity in the primary motor cortex (e.g.(Barthelemy et al., 2012; Choi et al., 2015; Le Pera et al., 2001; Martin et al., 2008)), one could speculate that muscle and cutaneous pain affect M1 circuitry in a different manner during locomotion. To our knowledge, this has not been tested yet, and in fact, for the motor system in general, very few studies directly compared the effects of these two modalities on the excitability of neural circuits or on their longer-term adaptive plasticity (Bank et al., 2013). However, differential effects of cutaneous and muscle pain have been reported on the excitability of the corticospinal tract by Le Pera et al. (2001), and several other studies have shown changes in M1 MEP after either cutaneous or muscle pain (Dube and Mercier 2011; Farina et al., 2001; Fierro et al., 2010; Martin et al., 2008; Schabrun and Hodges 2012). In addition, retention of locomotor adaptation likely also involves the spinal circuitry (see Bouffard et al., 2014) for discussion). Also, differences between muscle and cutaneous pain processing have been reported (e.g.Rossi and Decchi, 1997) and may contribute to differences in motor retention associated with each of these modalities. Clearly, further work is required to address this question, especially in the lower limb and ideally during locomotion.

Whereas our results showed that pain induced using different modalities interacts differently with learning of a specific locomotor adaptation, another question remains: does pain induced using one specific modality have the same effect on every motor learning task? To our knowledge, only two other studies evaluated the effect of experimental muscle pain on motor learning (simple finger acceleration and shoulder force-tracking tasks (Ingham et al., 2011; Rittig-Rasmussen et al., 2014)). Both showed that participants were able to improve their performance to the same extent when training with or without muscle pain. Neither of them evaluated next-day retention, however. Although consistent, the literature on the interaction between experimental muscle pain and motor learning remains too partial to address generalizability.

Regarding capsaicin-induced cutaneous pain, the literature reports impaired, unchanged or even slightly improved motor performance when pain was present during the acquisition phase of various tasks (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Bouffard et al., 2014; Dancey et al., 2014; Lamothe et al., 2014). During the retention phase, performance in a force field adaptation task was clearly impaired during gait and to a lesser extent during reaching (Bouffard et al., 2014; Lamothe et al., 2014). Heat-induced cutaneous pain did not influence the acquisition nor retention of an explicit sequence tapping task, however (Bilodeau et al., 2015). Such heterogeneity in the reported results suggests that pain-induced changes in neuronal processing might be modality-specific, and only relevant to certain tasks.

### **Pain modified participants' motor strategy during the acquisition of a locomotor adaptation task**

In the present study, the Pain group used a different strategy to overcome the force field compared to the Control group, as illustrated by augmented  $CoG_{error}$  and reduced  $TARatio_{beforePFC}$  values. Interestingly, the  $CoG_{error}$  of the Pain group was reduced by the end of Day 2. This suggests that training without pain on Day 2 allowed participants in this group to recover a motor strategy closer to what was observed in the Control group.

As the kinematics alone (between-group differences in  $CoG_{error}$ ) cannot discriminate between larger feedback errors and reduced contribution of feedforward control, we simultaneously recorded muscle commands using surface EMG. Differences in  $TARatio_{beforePFC}$  give us additional evidence suggesting that the presence of muscle pain actually reduced feedforward contribution (smaller  $TARatio_{beforePFC}$ ). The addition *catch trials* during the adaptation period would provide additional evidence concerning the contribution of feedforward motor commands to the adaptation process (Noel et al., 2009). In such trials, the force field is unexpectedly removed for individual strides during the adaptation period. Thus, behavioural differences observed between *catch trials* and *Baseline trials* are related to participant's feedforward strategies.

Other studies have shown behaviours consistent with changes in feedforward control of movement in different motor tasks with experimental or clinical pain. For instance, when performing rapid limb movements, postural muscles are activated slightly before activation of muscles causing the primary movement in order to prevent destabilization caused by reaction torques to limb acceleration. Such anticipatory postural adjustments (APA) are

affected when individuals are exposed to clinical (Cowan et al., 2002; Masse-Alarie et al., 2012; Tsao et al., 2008) or experimental pain (Hodges et al., 2003; Shiozawa et al., 2015). Even if APA and feedforward compensations to the force field during gait in the present study represent different tasks, they may engage similar neural mechanisms. For instance, during both tasks, as well as during other motor adaptations performed during walking or reaching (Reisman et al., 2010; Wolpert et al., 2011), the central nervous system needs to predict the expected consequences of the perturbation (internal for APA and external during motor adaptation) in order to generate appropriate compensatory muscle activations (Patla 2003). This process is even more important in newly learned tasks, and involves motor loops between the cerebellum and motor cortex (Diedrichsen et al., 2005; Galea et al., 2011; Jayaram et al., 2012; Kazennikov et al., 2008; Morton and Bastian 2006). Indeed, the latter structures could potentially contribute to the between group differences observed in the current study as muscle pain has been shown to influence motor cortex excitability and cerebellum BOLD signal (Le Pera et al., 2001; Macefield et al., 2007; Martin et al., 2008; Zhang et al., 2014).

In a study evaluating the effect of capsaicin-evoked pain on force field adaptation during reaching, it was also shown that people modified their motor strategy with pain (Lamothe et al., 2014). However, changes in motor strategy observed during reaching suggested *greater* contribution of feedforward control with pain to perform the task, i.e. the opposite of what is reported here. Feedforward preparation to the force field during gait and during reaching may have a different functional significance and each present a different challenge for the neural control. For instance, reaching adaptation relies at least partly on cognitive mechanisms, as explicit acknowledgement of perturbation characteristic improves performance, while gait adaptation has to cope with phase-dependant changes in motoneuron excitability and greater postural constraints (Bouyer 2011; Hwang et al., 2006; Reisman et al., 2010). Such cognitive mechanisms are probably also less accessible during walking as the ongoing movement already solicits some cognitive resources (Amboni et al., 2013) and also that the task frequency is relatively fast and rhythmic (~1 Hz: perturbations on every strides vs <0.5 Hz, non-rhythmic during reaching).

The fact that it is possible to achieve similar global performance using different motor strategies is a well-known property of the neuromuscular system, namely motor redundancy (Bernstein, 1967; Todorov and Jordan 2002). Motor redundancy allows individuals to achieve movements in a flexible manner, adapting for instance their

behaviour to environmental constraints (Nashed et al., 2014), preventing overuse of certain structures (Madeleine et al., 2008) or overcoming specific motor deficits (Raghavan et al., 2010). It has been shown that individuals experiencing experimental muscle pain take advantage of their motor redundancy when performing submaximal isometric contraction by reorganising their motor unit recruitment within and between muscles (Hug et al., 2014a; Tucker et al., 2009). Interestingly, such changes in muscle recruitment were only observed when the task constraints allowed it (Hug et al., 2014b). Changes in motor recruitment in the presence of pain are thought to have a protective role, preventing further actual or expected pain to the affected structures (Hodges and Tucker 2011). They may however lead to unwanted consequences, such as a loss of function of the affected structure because of disuse or overuse of surrounding structures.

### **Pain had minor effect on baseline gait parameter**

During baseline gait, muscle pain did not influence ankle kinematics and only had a minor inhibitory effect on muscle activity. Other studies have shown decreases in local EMG activity during gait when hypertonic saline was injected in vastus medialis, gastrocnemius medialis or gluteus medius muscles (Henriksen et al., 2009; Henriksen et al., 2007; van den Hoorn et al., 2015). Decreases in EMG in these studies were of greater amplitude than reported here, probably due to the weight-bearing role of the evaluated muscles. Indeed, changes in EMG activity during gait are believed to have a protective purpose, limiting intramuscular tensions (Hodges and Tucker 2011). Therefore, antigravity muscles should be more prone to pain-induced EMG reduction than their antagonists, such as TA. The functional significance of TA activity reduction observed in the current study is probably weak, considering its small amplitude. Other studies have also reported no change in locomotor EMG in biceps femoris or erector spinalis during local experimental muscle pain, (Henriksen et al., 2011b; van den Hoorn et al., 2015) or in TA activity during ankle cutaneous pain (Bouffard et al., 2014).

## **5.7 Conclusion**

The present study showed that experimental muscle pain induced while learning a locomotor adaptation did not influence participants' global performance during the acquisition or next day retention phases of motor learning. This finding contrasts with previously obtained results showing that cutaneous tonic pain induced with capsaicin interferes with the retention of the same motor task, emphasizing the risk of directly

extrapolating results obtained using one experimental pain modality to another. Muscle pain, however, had an effect on motor strategies used by participants when performing the task. Participants in the Pain group relied less on feedforward strategies than participants in the Control group to overcome the force field.

## Chapitre 6: Discussion générale

L'objectif général de cette thèse était d'évaluer l'effet de la douleur sur l'acquisition et la rétention de l'apprentissage moteur. Plus spécifiquement, les articles inclus dans les Chapitres 3 à 5 ont traité de l'effet de la douleur expérimentale tonique cutanée (Chapitres 3 et 4) et musculaire (Chapitre 5) sur l'acquisition et la rétention d'une adaptation à un champ de force durant la marche. Les résultats obtenus dans ces études démontrent que l'amélioration de la performance durant la phase d'acquisition de l'adaptation locomotrice n'est pas modifiée par la douleur cutanée ou musculaire. Par contre, les participants utilisaient une stratégie motrice différente lors de l'adaptation au champ de force en présence de l'un ou l'autre des types de douleur. Ces résultats confirment notre hypothèse initiale basée sur les données disponibles dans la littérature. Ces données démontrent fréquemment des changements d'activation musculaire malgré une performance globale conservée en présence de douleur lors de tâche impliquant la production de forces relativement faible telles que l'adaptation locomotrice étudiée (Bank et al., 2013). Lors d'un test de rétention exécuté 24 heures après l'acquisition de l'adaptation locomotrice, les participants du groupe Contrôle performaient mieux que la veille. Cela démontre qu'ils se rappelaient ce qu'ils ont appris lors de la première journée de l'expérimentation. Les individus ayant exécuté la tâche au Jour 1 en présence de douleur musculaire performaient de façon similaire aux Contrôles lors du test de rétention (exécuté sans douleur). Cependant, les participants ayant acquis les habiletés nécessaires à l'adaptation locomotrice en présence de douleur cutanée démontraient un déficit important lorsque le test de rétention était exécuté sans douleur le lendemain. Il est intéressant de noter que si les participants réalisaient la tâche en présence de douleur cutanée à la fois lors de phase d'acquisition de l'apprentissage et lors du test de rétention, aucun déficit de performance n'était observé. Cela suggère donc que la douleur cutanée n'empêche pas la consolidation des habiletés motrices acquises. Par contre, elle semble influencer la façon avec laquelle ces habiletés motrices sont acquises de sorte qu'elles peuvent difficilement être transférées à un contexte sans douleur. Contrairement à ces résultats, il était attendu que la douleur musculaire et cutanée affecterait la consolidation des habiletés motrices étant donnée leurs effets sur le cortex moteur au repos (généralement inhibiteur; Annexe 1) et durant l'apprentissage (Boudreau et al., 2007; Rittig-Rasmussen et al., 2014) ainsi que sur la plasticité spinale (Hook et al., 2008).

Dans la présente section, les résultats obtenus dans ces études seront interprétés parallèlement à ceux d'autres auteurs s'étant intéressés à l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur et avec l'article présenté à l'Annexe 2. Les résultats concernant l'effet de la douleur sur la performance lors des phases d'acquisition (section 6.1.1) et de rétention (6.1.2) de l'apprentissage seront d'abord traités. La section 6.2 discutera de l'effet de la douleur sur les stratégies motrices utilisées lors de l'adaptation locomotrice. Dans la section 6.3, les résultats obtenus dans nos études seront brièvement comparés avec les prédictions émanant de la théorie de Hodges et Tucker sur les changements moteurs liés à la douleur présentée à la section 1.6.1. La section 6.4 présentera les forces et les limites des recherches réalisées dans cette thèse. La section 6.5 présentera les perspectives liées aux résultats obtenus pour la recherche et la pratique clinique en réadaptation.

## **6.1 Effet de la douleur sur l'amélioration de la performance des participants lors de l'apprentissage moteur**

Dans les études de la présente thèse, tout comme dans une grande proportion des articles sur le contrôle et l'apprentissage moteur, la performance motrice représente la variable dépendante recevant le plus d'attention. On considère la performance motrice comme l'optimisation des paramètres moteurs liés à l'objectif explicite de la tâche (Todorov and Jordan 2002). Lors de l'adaptation locomotrice, les participants devaient « combattre la perturbation pour marcher le plus normalement possible ». Dans cette optique, la variable d'erreur absolue moyenne des mouvements de leur cheville semble bien illustrer la capacité des participants à marcher normalement, donc leur performance à la tâche. Dans la littérature scientifique concernant l'effet de la douleur sur la performance motrice lors d'apprentissages moteurs, des variables décrivant la précision et la vitesse d'exécution des mouvements lors des tâches apprises ont été utilisées. Le Tableau 6.1 résume l'état de la littérature concernant l'influence de la douleur expérimentale sur la performance lors de différents apprentissages moteurs. La performance motrice lors de la phase d'acquisition de l'apprentissage moteur sera analysée à la section 6.1.1 alors que la rétention sera traitée à la section 6.1.2.

### **6.1.1 Effet de la douleur sur l'amélioration de la performance lors de la phase d'acquisition de l'apprentissage moteur**

Les résultats obtenus dans le cadre des trois études constituant le cœur de cette thèse sont unanimes : la douleur expérimentale tonique n'influence pas l'erreur absolue

moyenne (indicateur de performance motrice) lors de la phase d'acquisition de l'adaptation locomotrice étudiée. Cependant, la littérature scientifique est loin d'être aussi uniforme concernant l'effet de la douleur sur l'amélioration de la performance lors d'un entraînement moteur. Bien que certaines études aient obtenu des résultats similaires à ceux présentés ci-dessus (Bilodeau et al., 2015; Ingham et al., 2011; Rittig-Rasmussen et al., 2014), d'autres ont observé une détérioration (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010) ou une amélioration (Dancey et al., 2016; Dancey et al., 2014) de la performance lors de l'exécution d'une nouvelle tâche motrice en présence de douleur.

Les études présentées dans le Tableau 6.1 ont évalué comment la performance lors de l'entraînement initial à différentes tâches motrices était affectée par différentes stimulations nociceptives. Est-il possible d'identifier des facteurs particuliers à certaines tâches motrices ou stimulations nociceptives afin d'expliquer cette disparité dans les résultats obtenus par les auteurs?

Il est possible de séparer les activités motrices examinées dans les études formant cette littérature selon certaines caractéristiques. Tel que présenté dans la section 1.4, les tâches utilisées pour évaluer l'apprentissage moteur sont souvent regroupées en deux grandes catégories : l'adaptation motrice et l'apprentissage de nouvelles habiletés motrices. Les études présentées dans les Chapitres 3 à 5 ainsi qu'à l'Annexe 2 de cette thèse évaluent des adaptations motrices. En analysant plus en détail les résultats obtenus, il est possible de constater que des changements subtils dans les exigences d'une adaptation motrice peuvent influencer l'effet qu'aura la douleur sur la performance de participants lorsqu'ils effectuent ces tâches pour une première fois. En fait, dans l'article traité à l'Annexe 2, des résultats différents ont été observés lorsque les participants effectuaient des mouvements d'atteinte en présence d'un champ de force pour chacune des deux cibles. La performance en présence de douleur cutanée appliquée au coude ne différait pas de celle observée sans douleur lorsque les participants pointaient vers une cible située près d'eux alors qu'elle était diminuée pour la cible éloignée (sollicitant plus de mouvements du coude).

**Tableau 6.1 Effets de la douleur sur la performance motrice lors des phases d'acquisition et de rétention d'apprentissages moteurs.**

Référence (1 <sup>er</sup> auteur, année)	Tâche motrice	Stimulation douloureuse	Localisation douleur	Intensité douleur	Mesure de performance	Résultat	
						Acquisition	Rétention
<b>Bouffard, 2014</b> (Chapitre 3)	Adapt. marche	Capsaïcine (cut.) (J1)	Cheville	4.8/10	Erreur abs. moy.		
<b>Bouffard, 2016</b> (Chapitre 4)	Adapt. marche	Capsaïcine (cut.) (J1+J2)	Cheville	5.6/10	Erreur abs. moy.		
<b>Bouffard, 2016</b> (Chapitre 5)	Adapt. marche	HS (Musc.) (J1)	Tibial antérieur	5.3/10	Erreur abs. moy.		
<b>Lamothe, 2014</b> (Annexe 2)	Adapt. Atteinte (proche)	Capsaïcine (cut.) (J1)	Coude	7.8/10	Erreur finale		
	Adapt. Atteinte (loin)	Capsaïcine (cut.) (J1)	Coude	7.8/10	Erreur finale		
<b>Bilodeau, 2015</b>	Séq. doigts	Chaleur (cut.) (J1)	Poignet	4.5/10	Vitesse		
					Précision		
			Jambe	3.9/10	Vitesse		
					Précision		
<b>Dancey, 2016</b>	Séq. pouce	Capsaïcine (cut.) (J1)	Main	4.2/10	Vitesse		
					Précision		
			Coude	5.6/10	Vitesse		
					Précision		
<b>Dancey, 2014</b>	Séq. doigts	Capsaïcine (cut.)	Coude	5.1/10	Vitesse		
					Précision		
<b>Boudreau, 2007</b>	Suivi F. langue	Capsaïcine	Langue	5.1/10	Précision		
<b>Boudreau, 2010</b>	Suivi F. langue	Capsaïcine	Langue	6.5/10	Précision		
<b>Ingham, 2011</b>	Rép. mvt index	HS (musc.)	FDI	1.7/10	Accélération		
			Tibial antérieur	2.1/10	Accélération		
<b>Rittig- Rasmussen, 2014</b>	Suivi F. épaule	HS (musc.)	Trapèze	4.9/10	Précision		

Dans les colonnes « Résultats », les cellules rouges, vertes et blanches indiquent que l'étude a trouvé une diminution, une augmentation ou aucun changement de la performance des participants avec la douleur, respectivement. Les cellules noires indiquent qu'aucun test de rétention n'a été rapporté dans l'étude décrite. Abréviations : Adapt. (adaptation), Séq. (séquence); Suivi F. (Suivi de force); Rép. mvt index (répétition de mouvements de l'index); cut. (cutanée); musc. (musculaire); Sal. Hyp. (Saline hypertonique); J1 (jour 1);

acquisition); J2 (jour 2; rétention); FDI (Premier interosseux dorsal); Erreur abs. moy. (Erreur absolue moyenne).

La comparaison des résultats obtenus lors de la tâche de pointage vers la cible éloignée (diminution de la performance) et lors de la marche (performance non affectée) suggère que l'effet de la douleur peut aussi varier lorsqu'une tâche semblable est réalisée avec un effecteur différent. D'autres différences importantes entre les exigences de ces deux tâches seront aussi présentées dans la section 2.1.2. Il est aussi important de mentionner que la douleur était plus intense dans l'étude évaluant l'adaptation motrice lors de mouvements d'atteintes (7,8/10) que lors de celles évaluant l'adaptation locomotrice (4,8 à 5,6/10). Par ailleurs, les mesures de résultat utilisées dans ces deux études étaient différentes (erreur absolue moyenne à la marche vs. erreur finale signée durant l'atteinte).

D'autres auteurs ont aussi fait des observations suggérant que l'effet de la douleur sur la performance durant la phase d'acquisition d'apprentissages de nouvelles habiletés motrices pourrait varier en fonction des segments corporels impliqués dans la tâche (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Rittig-Rasmussen et al., 2014). Par exemple, Boudreau et al. (2007; 2010) ont montré que la douleur induite grâce à l'application de capsaïcine sur la langue de participants diminuait leur performance lors d'une tâche impliquant le contrôle précis de la force de protrusion de la langue. Rittig-Rasmussen et al. (2014) n'ont, quant à eux, pas montré d'effet significatif de la douleur induite par l'injection de saline hypertonique dans le trapèze sur la performance lors d'une tâche similaire impliquant l'élévation de l'épaule. Il est par contre important de noter que dans l'article impliquant des mouvements de l'épaule (Rittig-Rasmussen et al., 2014), les participants ayant effectué la tâche en présence de douleur tendaient à performer moins bien que ceux l'ayant effectuée avec une stimulation non nociceptive ( $p=0.105$ ). Il est probable que des facteurs méthodologiques (e.g. un effet plafond dans la tâche motrice) aient limité la capacité de cette étude à montrer des différences significatives entre les groupes de participants. Par ailleurs, des stimulations nociceptives différentes étaient utilisées dans ces études. Dans les travaux présentés ci-dessus (adaptations motrices et contrôle précis de la force), l'enjeu des participants est d'optimiser les paramètres de leurs commandes motrices afin d'effectuer chaque mouvement le plus précisément possible. Si on se réfère à la théorie OFC présentée à la Figure 1.1, ces tâches nécessitent une mise à jour d'un contrôleur afin que les commandes motrices employées à partir d'un état donné permette d'atteindre l'objectif de la tâche de façon optimale. À l'opposée, les autres

articles disponibles dans la littérature impliquent que les participants effectuent des mouvements simples des doigts le plus rapidement possible. Le défi dans ces tâches réside davantage dans le choix du mouvement à effectuer, donc du contrôleur à solliciter, et dans l'efficacité du système à le déclencher que dans la précision de chaque mouvement. Les exigences motrices sont donc plutôt différentes entre ces groupes d'études. La douleur n'a pas d'effet délétère sur la performance motrice dans des tâches impliquant l'exécution rapide de mouvements simples des doigts sans résistance (Bilodeau et al., 2015; Dancey et al., 2016; Dancey et al., 2014; Ingham et al., 2011).

Le paragraphe précédent a démontré que des différences, même subtiles, dans les exigences des tâches motrices utilisées pour évaluer l'apprentissage moteur peuvent influencer l'effet de la douleur sur la performance motrice lors de l'entraînement. Est-ce que la stimulation nociceptive utilisée influence aussi de façon importante l'impact de la douleur induite sur l'amélioration de la performance lors de la phase d'acquisition d'un apprentissage moteur? Les études réalisées dans le cadre de cette thèse suggèrent plutôt que la douleur tonique musculaire et cutanée a le même effet (absence d'effet) sur la performance motrice lors de la phase d'acquisition d'une adaptation locomotrice (Chapitre 3 et 4 vs Chapitre 5). Trois articles ont montré que l'influence de la douleur locale ou distante du segment corporel impliqué dans des apprentissages moteurs nécessitant l'exécution rapide de mouvements des doigts était semblable (Bilodeau et al., 2015; Dancey et al., 2016; Ingham et al., 2011). Ces résultats suggèrent que la performance motrice est relativement constante lorsque les participants effectuent une tâche identique, mais en présence de différentes stimulations nociceptives. Par ailleurs, parmi les sept études ayant évalué l'effet de la capsaïcine cutanée lors de l'entraînement moteur, deux n'ont pas observé de changements dans la performance (Chapitre 3 et 4), deux ont observé un déficit important (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010), une a observé un léger déficit (Annexe 2) et deux, une légère amélioration (Dancey et al., 2016; Dancey et al., 2014). La capsaïcine n'a donc pas un effet uniforme sur la performance lors de la phase d'acquisition d'apprentissages moteurs variés. Contrairement à la capsaïcine, les études ayant utilisé d'autres stimulations nociceptives (stimulation thermique cutanée (Bilodeau et al., 2015) et saline hypertonique intramusculaire (Ingham et al., 2011; Rittig-Rasmussen et al., 2014), Chapitre 5) ont montré de façon constante une performance équivalente avec ou sans douleur. Ces études demeurent par contre trop peu nombreuses pour considérer ces résultats comme définitifs.

À la lumière de ces résultats, il apparaît que la douleur influence davantage la performance lors de l'entraînement à des tâches motrices impliquant le contrôle précis des caractéristiques de chaque mouvement effectué que le choix et le déclenchement rapide de plusieurs mouvements simples. Cependant, même dans la première catégorie de tâches motrices, les résultats sont très variables entre les études. L'état de la littérature ne permet pas d'affirmer que le type de stimulation nociceptive exerce une influence claire. Il est par contre important de mentionner que peu d'études ont évalué l'effet de douleur induite autrement que par l'application de capsaïcine cutanée. De plus, toutes les recherches ont utilisé des stimulations nociceptives produisant une douleur qui est indépendante des mouvements effectués. Or, dans des situations cliniques, notamment suite à une lésion musculosquelettique, la douleur est souvent associée à certains mouvements alors qu'elle est absente au repos. Il serait intéressant d'évaluer comment une douleur variant avec les actions des participants, par exemple une douleur phasique dont l'intensité serait augmentée dans certaines phases d'un mouvement, influence leur performance.

### **6.1.2 Effet de la douleur sur la rétention de l'apprentissage moteur**

Les résultats obtenus dans cette thèse concernant l'effet de la douleur sur la rétention d'adaptations motrices sont complexes. La douleur cutanée, mais pas la douleur musculaire, appliquée durant la phase d'acquisition de l'adaptation locomotrice affectait fortement et négativement la performance de participants effectuant un test de rétention 24 heures plus tard en absence de douleur. Par contre, si la rétention était aussi évaluée en présence de douleur, l'interférence de la douleur cutanée appliquée durant la phase d'acquisition sur la performance lors de ce test n'était plus observée. Ces résultats suggèrent que ni la douleur cutanée, ni la douleur musculaire n'interfèrent avec la consolidation des habiletés motrices acquises lors de l'adaptation à un champ de force durant la marche. La douleur cutanée aurait cependant comme effet de modifier la représentation de ces habiletés motrices dans le SNC de sorte qu'elles ne soient pas transférables à un contexte n'incluant pas de douleur. Cette diminution de la performance lorsque les conditions dans lesquelles la rétention (ou le transfert) est évaluée diffèrent de celles dans lesquelles les habiletés motrices ont été acquises réfère au concept de spécificité de la pratique (Proteau 1992).

Dans la section 1.4.2.2 de l'Introduction, les facteurs contextuels pouvant mener à des résultats en lien avec le concept de spécificité de la pratique ont été regroupés en trois

catégories : 1) les facteurs influençant l'état du système moteur; 2) les facteurs influençant la rétroaction sensorielle pertinente pour la réalisation de la tâche et 3) les facteurs non (ou indirectement) liés au contrôle moteur. La douleur pourrait affecter la manière avec laquelle les habiletés motrices sont enregistrées dans le SNC par ces trois mécanismes. Premièrement, plusieurs études ont démontré que la douleur influençait l'excitabilité de différents circuits neuronaux impliqués dans le contrôle des mouvements, et ce à différents niveaux de l'axe neuronal (e.g. (Farina et al., 2001; Martin et al., 2008; Rossi and Decchi 1997)). Un changement d'excitabilité des réseaux neuronaux sollicités dans la tâche motrice peut être considéré comme un changement dans l'état du système moteur. Lorsqu'un individu s'adapte au champ de force, il modifie son contrôleur (Figure 1.1) de façon à acquérir une représentation de la relation existant entre les commandes motrices qu'il utilise à partir de l'état estimé du système et sa performance. Si la douleur modifiait l'excitabilité des réseaux neuronaux impliqués dans l'adaptation au champ de force, elle modifierait aussi la relation existant entre les commandes motrices et le résultat de ces commandes. Or, lorsqu'un test de rétention serait exécuté sans douleur après un entraînement effectué en présence de douleur, les habiletés motrices récupérées seraient erronées, résultant ainsi en une performance sous-optimale.

En plus d'influencer l'état du système moteur, il a été démontré qu'une stimulation nociceptive peut affecter le traitement de l'information sensorielle cutanée (Kauppila et al., 1998) et proprioceptive (Weerakkody et al., 2008). Ces deux sens offrent la majeure partie de la rétroaction sensorielle utile pour guider les participants lors de l'adaptation locomotrice (avec la copie efférente) comme aucune rétroaction visuelle sur leur performance ne leur est offerte. Comme mentionné dans le chapitre d'Introduction, le système tend à combiner l'information disponible lors d'une tâche motrice de façon optimale en accordant davantage d'importance aux sources d'information fiables (moins variables) (Ronsse et al., 2009). La diminution de la précision de ces sens en présence de douleur pourrait modifier la composition de cette synthèse des sources d'information disponibles lors la phase d'acquisition de la tâche de marche. Lorsque la tâche serait exécutée à nouveau sans douleur, la précision de l'information sensorielle serait rétablie. La combinaison des différentes sources d'information utilisée afin d'établir l'estimation optimale de l'état du système et guider la performance serait donc différente entre les phases d'acquisition et de rétention de l'apprentissage moteur. Les participants devraient donc réapprendre à effectuer la tâche en étant guidés par la nouvelle combinaison des

sources de rétroaction lors du test de rétention plutôt que de simplement récupérer les habiletés motrices telles qu'acquises la veille (Proteau 1992).

Finalement, la douleur pourrait aussi influencer la façon avec laquelle les habiletés motrices sont enregistrées dans le SNC par des mécanismes non directement liés à l'exécution de la tâche. Par exemple, des changements du niveau d'anxiété éprouvé par des individus entre la phase d'acquisition d'apprentissages moteurs et le test de rétention ont mené à une dégradation de la performance lors du test de rétention (Lawrence et al., 2014; Movahedi et al., 2007). Un concept similaire à la spécificité de la pratique observé lors d'apprentissages moteurs existe aussi dans le domaine de l'apprentissage et de la mémorisation cognitive (apprentissage dépendant de l'état; « State-dependent learning »; (Bower et al., 1978; Overton 1991)). Il est d'ailleurs très intéressant de noter qu'il a été démontré que des participants se rappelaient plus facilement d'une liste de mots acquise immédiatement après avoir plongé leur main dans l'eau très froide (douloureuse) si le test de rétention était réalisé dans les mêmes conditions que si le test de rétention était réalisé après un bain d'eau tiède (non douloureux) (Pearce et al., 1990). L'inverse était aussi vrai. Lorsque l'acquisition était réalisée dans la condition non douloureuse, la rétention était meilleure lorsqu'évaluée sans douleur. Il est donc probable que la douleur agisse en tant qu'indicateur contextuel non directement lié au contrôle moteur tel que l'anxiété dans les études sur l'apprentissage moteur présentées précédemment (Lawrence et al., 2014; Movahedi et al., 2007). En changeant de contexte lors du test de rétention (en n'appliquant pas de stimulation nociceptive), la récupération du contrôleur optimiser afin de remplir l'objectif moteur pourrait être difficile, ce qui expliquerait la dégradation de la performance.

Pour quelles raisons la douleur musculaire, contrairement à la douleur cutanée, n'influence pas la rétention de l'adaptation locomotrice lorsqu'évaluée sans douleur? Bien qu'il soit difficile d'offrir une explication convaincante à cette question, il n'est pas surprenant que l'effet de la douleur ne soit pas uniforme entre les types de stimulations nociceptives. En effet, il a été démontré que la douleur induite dans ces deux tissus est qualitativement différente. Alors que la douleur provoquée par une stimulation cutanée est souvent décrite comme une sensation de brûlure facile à localiser, la douleur musculaire est diffuse et se présente plus régulièrement sous forme de crampes ou de spasmes (Henderson et al., 2006; Svensson et al., 1997; Takahashi et al., 2011). Ces différences dans les caractéristiques de la douleur en fonction du tissu dans lequel elle est induite

reflètent forcément certaines distinctions dans le traitement de l'information nociceptive par le système nerveux. Henderson et ses collaborateurs (2006) ont comparé l'activation cérébrale, telle que mesurée avec l'IRMf, lorsque de la saline hypertonique était injectée dans le TA ou sous la peau recouvrant ce muscle. Malgré plusieurs similitudes dans l'activation cérébrale lors de ces deux stimulations nociceptives, des distinctions importantes étaient aussi apparentes, notamment dans des aires somatosensorielles et motrices (Henderson et al., 2006). Le Pera et al. (2001) ont quant à eux montré des effets différents de la douleur sous-cutanée et musculaire sur l'excitabilité corticospinale. Par contre, lorsqu'on analyse la littérature s'étant intéressée à l'influence de la douleur sur l'amplitude des potentiels évoqués par la TMS dans son ensemble, cette distinction n'est pas aussi évidente (Annexe 1). Au niveau de la moelle épinière, Rossi et Decchi ont montré des différences dans la modulation de réflexes spinaux induite par l'activation des nocicepteurs musculaires et cutanés (Rossi and Decchi 1997). Ces études démontrent bel et bien qu'il existe des différences entre la douleur musculaire et cutanée. Elles permettent par contre difficilement d'expliquer pourquoi la douleur cutanée appliquée lors de l'acquisition de l'adaptation locomotrice affecte le transfert des habiletés motrices à un contexte d'évaluation sans douleur et non la douleur musculaire, plutôt que l'inverse. Les auteurs s'étant intéressés à l'interaction entre la douleur induite dans plusieurs tissus et le contrôle moteur sont rares. En fait, dans leur revue systématique, Bank et ses collaborateurs ont trouvé que plusieurs variables liées au contrôle moteur ont été presque exclusivement étudiées en présence de douleur induite dans le système musculosquelettique alors que d'autres, seulement en présence de douleur cutanée (Bank et al., 2013). Il serait nécessaire que plus de chercheurs comparent les effets de ces types de douleur sur le même comportement moteur ainsi que sur l'activité et l'excitabilité des structures du SNC impliquées dans le contrôle du mouvement au cours des années à venir. La disponibilité de telles données enregistrées lors de tâches motrices pertinentes pour la réadaptation, telles que la marche, aiderait à interpréter les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse.

La douleur cutanée n'affecte pas la rétention des habiletés motrices de la même façon lors de tous les types d'apprentissage moteur. En inspectant le Tableau 6.1, il est possible de constater que quatre études ont testé l'effet de la douleur cutanée appliquée lors de l'acquisition d'habiletés motrices sur leur rétention (ou leur transfert) lorsqu'évaluée en absence de douleur (Chapitre 3, Annexe 2, (Bilodeau et al., 2015; Dancey et al., 2016)).

Trois de ces travaux ont montré certaines différences dans la performance lors du test de rétention en fonction des conditions (avec ou sans douleur) dans lesquelles l'entraînement initial s'était déroulé (Chapitre 3, Annexe 2 [cible éloignée], (Dancey et al., 2016)). Cependant, dans les articles évaluant l'adaptation au champ de force durant des mouvements d'atteintes (Annexe 2) et la réalisation de séquences de mouvements du pouce (Dancey et al., 2016), les écarts de performance entre les groupes étaient déjà présents à la fin de la phase d'acquisition. Dans cette situation, les différences observées lors de l'évaluation de la rétention motrice représentent possiblement un maintien adéquat de la performance perturbée (ou améliorée) par la douleur lors de la phase d'acquisition plutôt qu'une interférence avec les processus impliqués dans la rétention ou le rappel des habiletés motrices. Or, seulement l'étude présentée dans le Chapitre 3 a montré une détérioration de la performance des participants durant le test de rétention malgré une performance normale lors de l'entraînement initial, suggérant réellement un déficit spécifique au rappel des habiletés motrices. Quelles sont les caractéristiques spécifiques à l'adaptation locomotrice pouvant expliquer que la douleur cutanée influence le transfert des habiletés de façon plus importante lors de cette tâche comparativement aux autres tâches évaluées? Encore une fois, il est difficile d'offrir une réponse définitive à cette question. L'adaptation à un champ de force durant la marche diffère des autres tâches motrices évaluées dans la littérature en plusieurs points. Lors de l'adaptation locomotrice, les participants doivent effectuer une tâche motrice cyclique (la marche) tout en modifiant leur comportement afin de compenser une perturbation déviant les mouvements de leur cheville à chacune de leur foulée. Une partie des ressources nécessaires aux activités cognitives et motrices des participants est déjà sollicitée afin d'assurer le maintien de la marche et la stabilité posturale requise (Amboni et al., 2013; Beurskens et al., 2016), indépendamment de la perturbation. Lors de l'adaptation au champ de force durant des mouvements d'atteinte et de la réalisation de séquences de mouvements du pouce, les tâches sont discrètes et les contraintes posturales sont beaucoup moindres que durant la locomotion. De plus, contrairement à l'adaptation locomotrice, la vision est disponible pour les participants lors de tâches effectuées avec le membre supérieur. Sachant que, lorsque des individus pointent vers une cible présentée visuellement, ils dépendent grandement sur l'information visuelle afin de guider leurs mouvements (Sober and Sabes 2005), cette différence entre les tâches est importante. Les nombreuses contraintes associées à la tâche locomotrice ainsi que l'absence de rétroaction visuelle limite probablement l'accès à des processus explicites élaborés lors de l'apprentissage moteur, comparativement aux

autres tâches évaluées dans la littérature. La disponibilité de la vision lors des activités motrices impliquant le membre supérieur mitige aussi probablement l'influence de la perturbation de l'information cutanée (Kauppila et al., 1998) et proprioceptive (Weerakkody et al., 2008) par la douleur sur le processus d'apprentissage. Au niveau neurophysiologique, plusieurs réseaux neuronaux interagissent à différents niveaux dans le SNC avec l'information sensorielle lors du contrôle de la marche (Patla 1996). Cette interaction de circuits corticaux, sous-corticaux et spinaux offre un compromis entre la flexibilité et l'automatisation de la locomotion. L'apprentissage moteur peut avoir lieu à un ou plusieurs de ces différents niveaux de l'axe neuronal. Au niveau spinal par exemple, des chats ayant récupéré des capacités locomotrices suite à une lésion complète de la moelle épinière arrivent à modifier leur activité musculaire afin de s'adapter à une dénervation de la majeure partie des muscles fléchisseurs plantaires (Bouyer et al., 2001). L'adaptation à un champ de force durant la marche et l'adaptation suite à une dénervation comporte des exigences similaires (Bouyer 2011). Il est donc très probable que la moelle épinière des participants évalués dans la présente thèse ait contribué de façon importante aux changements moteurs observés durant l'adaptation locomotrice. Bien que la réalisation d'actions discrètes avec le membre supérieur implique aussi la participation de circuits neuronaux situés tout le long de l'axe neuronal, certaines structures sous-corticales (p.ex. régions locomotrices mésencéphaliques et diencephaliques) et spinales (p.ex. générateurs de patrons centraux) sont plus spécifiques à la locomotion. Il a été démontré que la douleur interférait avec l'augmentation de l'excitabilité corticospinale lors d'entraînements moteurs impliquant le contrôle de la force produite avec la langue ou les épaules (Boudreau et al., 2007; Rittig-Rasmussen et al., 2014). Par ailleurs, la nociception interfère aussi de façon importante avec la capacité d'une moelle épinière isolée des centres supraspinaux suite à une lésion médullaire complète à apprendre une nouvelle tâche motrice (Ferguson et al., 2012a). Une contribution différente de la plasticité aux différents niveaux du SNC lors de l'adaptation locomotrice relativement aux autres tâches évaluées dans la littérature pourrait expliquer la disparité dans les résultats obtenus lors de la phase de rétention de l'apprentissage.

## **6.2 Effet de la douleur sur les stratégies motrices lors de la phase d'acquisition d'apprentissage moteur**

Il a été démontré que la douleur modifie la façon avec laquelle les participants s'adaptent à un champ de force durant l'adaptation motrice à la marche et lors de mouvements

d'atteinte. Au cours de l'adaptation locomotrice, le centre de gravité de l'erreur de mouvement ( $CoG_{error}$ ) était évalué comme indicateur de la stratégie motrice employée par les participants. Pour les participants effectuant cette tâche motrice en absence de douleur, le  $CoG_{error}$  se déplaçait vers le début de la phase d'oscillation une fois que les participants avaient complété leur adaptation par rapport à leurs premiers cycles de marche en présence de la perturbation. Ce résultat suggère qu'en s'adaptant à la perturbation, les participants du groupe Contrôle développaient une stratégie motrice plus axée sur l'anticipation de la perturbation que sur la réaction à celle-ci. Les participants ayant effectué la tâche motrice en présence de douleur cutanée ou musculaire utilisaient une stratégie moins axée sur l'anticipation de la perturbation que les participants Contrôles à la fin de l'adaptation locomotrice ( $CoG_{error}$  plus tardif). Des résultats allant dans la même direction ont été obtenus pour la douleur cutanée et musculaire. Par contre, l'effet était plus franc pour la douleur induite dans le muscle. Par ailleurs, durant la douleur musculaire, mais pas la douleur cutanée, l'activité EMG dans le TA traduisant l'anticipation de la perturbation était inférieure au groupe Contrôle. Ce résultat confirme l'interprétation faite des différences observées avec le  $CoG_{error}$  (stratégie moins anticipatoire avec la douleur) pour la douleur musculaire, mais pas cutanée.

L'effet de la douleur sur les processus anticipatoires observés lors de l'adaptation locomotrice peut être mis en relation avec des études d'autres groupes de recherche. Par exemple, il a été démontré que les ajustements posturaux anticipatoires lors de mouvements rapides des bras ou des jambes sont perturbés en présence de douleur clinique (Cowan et al., 2002; Masse-Alarie et al., 2012; Tsao et al., 2008) ou expérimentale (Hodges et al., 2003; Shiozawa et al., 2015). Bien qu'il existe des différences entre le contrôle des ajustements posturaux anticipatoires et l'anticipation des perturbations lors de l'adaptation à un champ de force, ces deux tâches motrices partagent probablement des mécanismes similaires. Dans les deux situations, le système nerveux central doit prédire les conséquences d'une perturbation (interne lors des ajustements posturaux anticipatoires, externe lors des tâches d'adaptation motrice) afin de modifier les commandes motrices qui seront employées afin de la compenser. Le cervelet, considéré comme un centre majeur du prédicteur dans la théorie OFC présentée à la section 1.3, serait impliqué dans ce processus lors de l'adaptation motrice (Galea et al., 2011; Jayaram et al., 2012; Morton and Bastian 2006) et les ajustements posturaux anticipatoires (Diedrichsen et al., 2005). Le cortex moteur jouerait également un rôle

important dans ces deux tâches (Galea et al., 2011; Kazennikov et al., 2008). Certaines études ont montré que la douleur induisait des changements dans l'activité hémodynamique du cervelet (Coombes and Misra 2016; Macefield et al., 2007). De plus, des études combinant la TMS avec des méthodes de stimulation ciblant plus spécifiquement la moelle épinière ont obtenu des données suggérant une diminution de l'excitabilité du cortex moteur avec la douleur (Farina et al., 2001; Le Pera et al., 2001; Martin et al., 2008). Il est donc possible qu'en agissant sur ces structures, la douleur interfère avec la capacité du système moteur à prédire de façon adéquate l'effet des perturbations sur les mouvements volontaires réalisés.

Lors de l'adaptation à un champ de force durant les mouvements d'atteinte, les stratégies motrices des participants étaient quantifiées en mesurant l'angle initial de la déviation de leurs mouvements. À la fin de l'adaptation au champ de force, les participants visaient dans la direction opposée à la perturbation afin de l'anticiper. Cette tendance était plus importante chez le groupe ayant effectué la tâche avec la douleur cutanée que chez le groupe Contrôle. Ces résultats suggèrent une plus grande anticipation de la perturbation en présence de douleur cutanée durant de l'adaptation des mouvements d'atteinte. Il est intéressant de noter que cette stratégie consistant à viser dans la direction opposée de la perturbation, puis de se laisser dévier, permet d'exécuter la tâche motrice en minimisant les forces qu'un individu doit produire (Izawa et al., 2008). Il est possible que les participants avec de la douleur exagèrent ce comportement de façon à minimiser les forces à produire avec le membre douloureux.

L'effet de la douleur sur les stratégies motrices lors de l'adaptation au champ de force **durant la marche (moins d'anticipation)** et durant **les mouvements d'atteinte (plus d'anticipation)** peut sembler contradictoire. Par contre, comme discuté précédemment, il existe de nombreuses différences entre ces deux tâches. Il est possible que l'anticipation des perturbations en présence de douleur n'ait pas le même impact fonctionnel durant la marche et durant les mouvements d'atteintes. Cela pourrait influencer la stratégie motrice choisie lors de la tâche par le système moteur en présence de douleur. Par ailleurs, il est aussi probable que l'adoption de la stratégie consistant à anticiper la perturbation dépende de processus différents lors de l'adaptation motrice à la marche et lors des mouvements d'atteintes. L'utilisation de cette stratégie lors de l'adaptation à un champ de force durant les mouvements d'atteintes dépend, au moins en partie, de processus explicites (McDougle et al., 2015). Les nombreuses contraintes inhérentes à la marche limitent fort

probablement l'accès aux processus cognitifs nécessaires pour développer une stratégie motrice précise. Il a d'ailleurs été démontré avec des paradigmes de doubles tâches que la marche sollicite une partie des ressources cognitives (Amboni et al., 2013). L'absence de rétroaction visuelle peut aussi diminuer la capacité des participants à comprendre la nature des perturbations qui sont imposées à leurs mouvements (Hwang et al., 2006).

### **6.3 Implications des résultats en lien avec la théorie d'adaptation à la douleur de Hodges et Tucker**

Hodges et Tucker (2011) ont proposé une théorie afin d'expliquer les divers changements moteurs observés en présence de douleur. Cette théorie stipule qu'en présence de douleur, les individus modifient leur comportement moteur de plusieurs façons. Ces changements moteurs peuvent être aussi majeurs qu'un évitement complet d'activités pouvant provoquer une augmentation de douleur ou une aggravation de la lésion. Ils peuvent aussi se traduire par des changements plus subtils de l'activité à l'intérieur du muscle douloureux ainsi que dans ses synergistes et antagonistes. Cette réorganisation de l'activité motrice résulterait de changements à plusieurs niveaux du système nerveux et aurait comme objectif de prévenir une augmentation de la douleur ou de la lésion la provoquant. Finalement, bien que ces changements puissent avoir des effets positifs à court terme, ils pourraient être délétères s'ils perdurent à long terme.

L'objectif de la présente thèse ne consistait pas à tester les différentes prédictions de cette théorie. Par contre, les changements observés dans l'activité EMG avec la douleur musculaire lors de la marche avant et pendant la période d'adaptation peuvent être considérés comme cohérents avec cette théorie. Les participants ayant effectué la tâche en présence de douleur musculaire induite dans le TA activaient légèrement moins ce muscle lors de leur marche de base que lors d'une période de marche similaire effectuée en absence de douleur. Lors de la période d'adaptation, l'activation de leur TA était moindre que celle du groupe contrôle. Il est possible que la diminution de leur activation musculaire puisse permettre de limiter la tension appliquée sur ce muscle afin de prévenir une augmentation éventuelle de la douleur. L'absence de changement dans l'activité musculaire lors de la douleur cutanée (Chapitres 3 et 4) peut aussi être considérée comme étant en concordance avec cette théorie. En effet, comme la douleur n'est pas induite dans le système musculosquelettique dans ces études, il est peu probable que des changements moteurs puissent protéger les participants contre une augmentation de celle-ci.

Certains aspects des résultats obtenus cadrent par contre difficilement avec cette vision des interactions entre la douleur et le mouvement. Par exemple, il est peu probable que l'interférence de la douleur cutanée sur la généralisation des habiletés motrices acquises lors de l'adaptation locomotrice à un contexte d'évaluation sans douleur soit favorable pour l'individu, même à court terme. Cela suggère que certains changements moteurs observés en présence de douleur ne remplissent pas nécessairement l'objectif de protection du membre douloureux. Par ailleurs, d'autres éléments concernant l'effet de la douleur sur le contrôle moteur, autant dans des études expérimentales que cliniques, illustrent les limites de cette théorie. Au niveau expérimental, plusieurs études ont montré des changements dans les fonctions motrices avec la douleur cutanée pouvant difficilement être expliqués par cette théorie. Par exemple, la douleur cutanée induite grâce à la capsaïcine influence l'excitabilité du cortex moteur (Farina et al., 2001; Fierro et al., 2010) et de réflexes spinaux. Par ailleurs, il est difficile de concevoir que les déficits proprioceptifs observés en présence de douleur sous-cutanée et musculaire puissent être adaptatifs (Weerakkody et al., 2008). Au niveau clinique, Mercier et Léonard (2011) ont soulevé plusieurs études ayant montré des changements moteurs dans des populations cliniques présentant deux types de douleurs neuropathiques : les douleurs fantômes et le syndrome de douleur régionale complexe. Par exemple, il a été montré que les patients ayant subi une amputation, et vivant avec des douleurs fantômes arrivent difficilement à « bouger » leur membre fantôme comparativement à ceux ne présentant pas de telles douleurs (Gagne et al., 2009). Par ailleurs, les patrons d'activation EMG enregistrés sur les muscles de leur moignon lors de l'exécution de mouvements fantômes diffèrent entre ces deux groupes de personnes amputées (Gagne et al., 2009). La théorie de Hodges et Tucker permet difficilement d'expliquer ces changements puisque ces douleurs n'ont pas d'origines biomécaniques et peuvent donc très difficilement être influencées par les mouvements du membre douloureux (qui n'existe plus dans le cas des douleurs fantômes!).

#### **6.4 Forces et limites de la thèse**

Les études présentées dans cette thèse comportent toutes des forces et des limites liées aux choix méthodologiques. D'abord, l'utilisation de stimulations nociceptives expérimentales est avantageuse puisqu'elle permet d'isoler l'effet de la douleur, notre variable indépendante d'intérêt, sur l'apprentissage moteur. En comparaison, l'évaluation de patients atteints de déficiences neurologiques ou musculosquelettiques et présentant

de la douleur impliquerait plusieurs variables confondantes inhérentes à ces populations cliniques telles que l'utilisation de médicaments ou la présence de lésions tissulaires. Pour cette raison, le devis expérimental utilisé dans les études constituant cette thèse contribue à leur validité interne en permettant d'établir la relation causale entre la douleur et les changements comportementaux observés. Par contre, comme mentionné à la section 1.5.2, la douleur induite chez des participants en santé ne simule pas entièrement l'expérience douloureuse de patients atteints de lésions musculosquelettiques ou neurologiques. La douleur expérimentale ne dure au plus que quelques heures et est facilement attribuable à une cause précise par les participants. La douleur clinique vécue par les patients consultant pour des services de réadaptation peut quant à elle durer pendant plusieurs années (Bosmans et al., 2010; Itz et al., 2013; Ullrich et al., 2013). Les patients vivent régulièrement une incertitude concernant la source de leur douleur et les conséquences de celle-ci sur leur vie à long terme, ce qui contribue grandement à la détresse associée à l'expérience douloureuse (Albert et al., 2013; Norton et al., 2014). Certaines études ont montré que la douleur musculosquelettique pouvait avoir des effets similaires sur le système moteur, qu'elle soit induite expérimentalement ou vécue cliniquement. Par exemple, la douleur lombaire expérimentale (Hodges et al., 2003) et clinique (Masse-Alarie et al., 2012; Tsao et al., 2008) mènent à une augmentation du délai d'activation du muscle abdominal transverse lors d'ajustements posturaux anticipatoires associés à des mouvements rapides du bras. Les patients atteints d'arthrose du genou peu sévère (radiographiquement parlant) produisent moins de moments de force à cette articulation lors de la marche (Henriksen et al., 2010). Le niveau de douleur vécu par ces individus corrèle négativement avec ces moments de force (Henriksen et al., 2012). L'injection de saline hypertonique dans le tissu adipeux sous-patellaire produit aussi des changements cinétiques similaires lors de la locomotion chez des participants en santé (Henriksen et al., 2010). Malgré ces exemples montrant des similitudes entre les changements moteurs observés avec la douleur expérimentale et clinique, il existe aussi des différences. Par exemple, alors que la douleur expérimentale inhibe généralement l'excitabilité corticospinale mesurée avec la TMS (Annexe 1, (Burns et al., 2016)), les résultats obtenus auprès de patients atteints de douleur chronique n'indiquent pas le même effet. Dans leur revue systématique, Parker et al. (2016) ont indiqué que l'excitabilité corticospinale n'était pas systématiquement changée chez les populations cliniques présentant de la douleur chronique. Lorsqu'ils ont analysé les résultats de protocoles sondant plus spécifiquement les mécanismes intracorticaux, ils ont même

montré que la douleur neuropathique diminuait l'inhibition intracorticale et augmentait la facilitation intracorticale. Ces résultats suggèrent indirectement que la douleur expérimentale (Annexe 1, (Burns et al., 2016)) a un effet opposé à la douleur neuropathique sur l'excitabilité corticale (Parker et al., 2016). Il est donc important que se rappeler que les résultats obtenus dans le cadre des études présentées dans la présente thèse ne sont pas directement transférables aux populations vivant avec de la douleur clinique.

La tâche d'adaptation locomotrice évaluée est très intéressante puisqu'elle comporte des exigences qui s'approchent de celles inhérentes aux activités proposées durant la réadaptation. En effet, tout comme lors de la réadaptation, les participants effectuant une adaptation motrice doivent modifier leur comportement afin de récupérer leur capacité à effectuer une tâche malgré la perturbation de leurs mouvements. Dans le cas de l'adaptation locomotrice évaluée dans cette thèse, les participants devaient combattre une perturbation simulant un pied tombant durant la marche (Blanchette et al., 2011; Blanchette et al., 2014), un symptôme fréquent suite à des lésions neurologiques (Mulroy et al., 2003). Par contre, les études présentées dans le cadre de cette présente thèse ont soulevé certaines limites quant à la sensibilité au changement des mesures utilisées pour quantifier l'apprentissage. La mesure d'erreur cinématique maximale rapportée par Blanchette et al., (2011) plafonne rapidement de sorte qu'aucune amélioration de la performance n'a été rapportée entre le début (cycles 2 à 11) et la fin de la période d'adaptation ainsi qu'entre les phases d'acquisition et de rétention de l'apprentissage dans nos études (résultats rapportés au chapitre 3). La mesure d'erreur absolue moyenne a une sensibilité supérieure, permettant de montrer une amélioration de la performance des participants des groupes contrôles entre les deux séances de façon consistante. Cependant, même en utilisant cette variable, l'amélioration entre le début (cycles 2 à 11) et la fin d'une séance d'adaptation n'était pas montrée dans deux de nos trois études. Il est donc possible qu'un effet plafond dans les mesures utilisées dans le cadre de ces études ait empêché de montrer certains effets de la douleur musculaire ou cutanée sur la performance. Cette situation peut être liée aux faits que la tâche motrice était trop facile pour les participants ou que la mesure utilisée pour quantifier la performance n'était pas assez sensible. Dans le premier cas, la performance des participants serait réellement maximale très tôt après le début de la séance d'adaptation, limitant la possibilité d'observer une amélioration avec davantage d'entraînement. Dans le deuxième cas, la

performance des participants continuerait de s'améliorer graduellement au cours de l'entraînement, mais cette amélioration serait masquée par la trop faible sensibilité de la mesure. Comme la mesure de  $CoG_{error}$  a montré des changements moteurs entre le début et la fin de la phase d'adaptation, il est plus probable que la problématique réside dans la mesure de résultat que dans la difficulté de la tâche. De plus, le fait qu'une amélioration dans la performance des participants ait pu être observée de façon robuste entre les phases d'acquisition et de rétention de l'apprentissage soutient cette hypothèse.

Les recherches présentées dans le cadre de cette thèse se sont concentrées sur l'évolution de la performance moyenne et de la stratégie motrice des participants entre le début et la fin des adaptations motrices (durant les deux jours des expérimentations). Les effets de la douleur sur plusieurs autres paramètres moteurs pourraient être intéressants à explorer dans le cadre de cette tâche. En plus de mener à des changements dans le comportement moteur utilisé en moyenne par des participants, l'apprentissage moteur peut aussi mener à des changements dans la variabilité de leurs actions (Muller and Sternad 2009). Une analyse approfondie de la quantité et de la structure de la variabilité motrice en présence de douleur lors d'apprentissages moteurs apporterait certainement de l'information complémentaire aux données rapportées dans les études publiées jusqu'à présent. Un autre élément qui serait intéressant d'étudier lors d'adaptations motrices concerne le comportement des participants lorsqu'ils effectuent à nouveau des mouvements en absence de perturbations après s'être adaptés. Un phénomène intéressant se produit lors d'une telle évaluation. Les participants ayant modifié leurs commandes motrices afin de compenser la perturbation durant la période d'adaptation conservent ces commandes lorsque la perturbation est retirée. Cela provoque des erreurs de mouvements dans la direction inverse de celles observées durant la période d'adaptation. Dans les études constituant cette thèse par exemple, l'adaptation au champ de force résistant la dorsiflexion provoque une dorsiflexion exagérée lorsque les participants marchent sans perturbation après s'être adaptés. Ce phénomène, nommé effet post, diminue graduellement lors des cycles de marche subséquents (Blanchette and Bouyer 2009; Blanchette et al., 2011; Fortin et al., 2009) et est présent même lorsque les participants sont conscients que la perturbation n'est plus présente (Blanchette and Bouyer 2009; Fortin et al., 2009). La présence d'effets post confirme que l'amélioration de la performance lors de l'adaptation au champ de force est due à une anticipation de la perturbation plutôt qu'à une amélioration isolée de la réponse réactive. De moins grands

effets post en présence de douleur (surtout musculaire) appuieraient les résultats obtenus durant la période d'adaptation motrice indiquant que la douleur mène à l'utilisation d'une stratégie motrice moins axée sur l'anticipation de la perturbation. La raison pour laquelle l'effet post n'a pas été analysé dans ma thèse repose dans l'aspect multifactoriel de cette mesure. Une partie de l'effet post est bien due au maintien du comportement moteur acquis durant la période d'adaptation. Par contre, le déclin de l'effet-post est aussi lié au fait que les participants s'adaptent aux erreurs de mouvement associées à cet effet (Galea et al., 2011). Seulement la première foulée de la période de marche suivant la période d'adaptation reflète assez bien la stratégie motrice des participants durant l'adaptation au champ de force. De futures études pourraient insérer aléatoirement des cycles de marche isolés durant lesquels le champ de force serait retiré durant la période d'adaptation (Noel et al., 2009). Une telle procédure permettrait de reproduire ce premier cycle et ainsi d'améliorer la stabilité de la mesure.

Certaines autres limites méthodologiques sont spécifiques à chaque étude incluse dans la présente thèse. Tel que discuté dans le Chapitre 5, les participants ayant réalisé l'apprentissage moteur en présence de douleur musculaire ont été évalués à Brisbane, en Australie, pour des raisons méthodologiques alors que la majeure partie des participants du groupe contrôle ont été évalués à Québec. Il est cependant important de noter que le même protocole expérimental et la même orthèse robotisée ont été utilisés dans les deux laboratoires. De plus, la comparaison des données des sous-groupes de participants ayant été évalués sans douleur à Québec et à Brisbane démontre que le lieu où se sont déroulées les évaluations ne peut pas expliquer les différences observées avec la douleur musculaire. Il est aussi possible que la taille d'échantillon ait limité la capacité à observer certaines différences statistiquement significatives, surtout au niveau de la documentation des stratégies motrices. Par exemple, dans l'étude présentée au Chapitre 4, deux participants ont été exclus du groupe Douleur cutanée. Ce groupe était donc constitué de seulement 13 participants. Il est possible qu'une taille d'échantillon plus importante aurait permis de faire ressortir certaines différences significatives entre les groupes, notamment lors des analyses post-hoc pour la variable  $CoG_{error}$ . Il est par contre peu probable qu'un manque de puissance explique l'absence de différences observées sur la variable de performance principale, l'erreur absolue moyenne, avec la douleur musculaire (Chapitre 5) ou la douleur cutanée appliquée lors des deux séances de laboratoire (Chapitre 4). En

effet, l'évolution de l'erreur absolue moyenne des participants des groupes Contrôle et Douleur dans ces deux études était très similaire.

## **6.5 Perspectives pour la recherche et la pratique clinique**

Comme souligné tout le long de cette thèse, la recherche concernant l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur en est encore à ses balbutiements. Considérant les résultats complexes obtenus dans le cadre de la présente thèse ainsi que dans le reste de la littérature résumée au Tableau 6.1, il est difficile de donner des recommandations claires pour la pratique clinique en réadaptation. Certains éléments pourraient cependant assister le raisonnement clinique des professionnels de la réadaptation basant plusieurs de leurs interventions sur les principes d'apprentissage moteur. D'abord, la douleur peut dans certaines circonstances influencer de façon importante l'apprentissage moteur. Cela s'est traduit dans les études comme une diminution de la performance motrice durant la phase d'acquisition (Boudreau et al., 2007; Boudreau et al., 2010; Annexe 2) ou de rétention (Chapitre 3, Annexe 2) de l'apprentissage moteur. Les stratégies motrices qu'utilisent les individus pour atteindre leurs objectifs moteurs peuvent aussi être altérées par la douleur. Par contre, cette influence de la douleur varie considérablement en fonction, notamment des tâches motrices faisant l'objet d'apprentissage moteur. Il pourrait donc être judicieux pour les cliniciens de documenter le comportement moteur des patients ayant recours à leurs services lorsqu'ils effectuent des apprentissages moteurs. De cette façon, ils pourraient s'assurer que les interventions qu'ils proposent mènent à des changements comportementaux similaires chez leurs patients vivant avec de la douleur que chez ceux ne présentant pas ce symptôme. Si tel n'est pas le cas, ils pourraient alors adapter leurs interventions. Par exemple, ils pourraient prendre conscience de certaines particularités dans les stratégies motrices utilisées par des patients en présence de douleur et modifier leurs interventions s'ils jugent ces stratégies potentiellement délétères. Par ailleurs, les résultats de l'étude présentée au Chapitre 3 rappellent que la généralisation d'habiletés motrices acquises dans un contexte est parfois limitée. Cela a une importance clinique majeure sachant que l'objectif des interventions de réadaptation ayant lieu en clinique concerne le transfert des améliorations motrices pour leur utilisation dans la vie quotidienne des patients. La pertinence de cette information est accrue dans un contexte de douleur sachant que ce symptôme varie considérablement dans le temps chez plusieurs populations cliniques (Dobscha et al., 2015; Schneider et al., 2012). Il est donc fort probable que des patients réalisent une tâche motrice à la fois en présence de

douleurs importantes et en absence de celles-ci dans leur vie de tous les jours. Il serait donc potentiellement profitable que les interventions de réadaptation basées sur l'apprentissage moteur se déroulent également dans une multitude de situations contextuelles afin de favoriser la généralisation des habiletés motrices.

Les études résumées dans le Tableau 6.1 ont permis d'établir les premières bases de la littérature concernant l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur dans une multitude de tâches motrices. Étant donné la quantité encore limitée d'articles sur le sujet, il est difficile d'expliquer l'hétérogénéité dans les résultats obtenus. Il est par contre possible d'émettre certaines hypothèses telles que celles exposées dans la présente discussion. Les futures recherches dans ce domaine pourront être guidées par ces hypothèses. Cela mènera à des choix méthodologiques permettant de mesurer ou de contrôler certaines variables soupçonnées d'intervenir dans cette interaction entre la douleur et l'apprentissage moteur. Par exemple, est-ce que l'importance de la contribution de la vision contribue aux différences observées entre les résultats obtenus durant l'adaptation motrice lors de la marche et lors des mouvements d'atteintes? Cette question pourrait être évaluée en retirant la rétroaction visuelle lors de la tâche impliquant des mouvements d'atteintes. Si ce facteur contribue significativement aux résultats observés, les différences dans les stratégies motrices employées par les participants en douleur durant les mouvements d'atteinte se rapprocheraient de celles employées lors de l'adaptation locomotrice (moins d'anticipation avec la douleur). Par ailleurs, l'utilisation de techniques d'imagerie ou de stimulation de circuits neuronaux impliqués dans les tâches motrices acquises pourrait permettre d'évaluer leur interaction avec différents types de douleur. Si des changements sont observés avec certains types de douleur, mais pas avec d'autres, cela pourrait permettre d'expliquer la disparité dans les résultats obtenus. Par exemple, est-ce que la douleur cutanée influence davantage l'activité des circuits spinaux impliqués dans l'adaptation locomotrice que la douleur musculaire? La réalisation de telles études aidera à établir dans quelles conditions la douleur influence de façon significative l'apprentissage moteur. Cette connaissance sera certainement utile pour les cliniciens afin d'ajuster leurs interventions cliniques en fonction des caractéristiques de la douleur vécue par leurs patients et les activités qu'ils doivent réaliser dans leur vie quotidienne.

## Chapitre 7: Conclusion

Les études présentées dans cette thèse ont évalué pour la première fois l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur durant une tâche locomotrice. Sachant qu'une grande proportion des individus ayant recours à des services de réadaptation doivent réapprendre à marcher tout en vivant avec de la douleur, le thème de cet écrit est d'une importance clinique capitale. Les résultats obtenus démontrent que dans certaines circonstances la douleur peut influencer de façon importante la performance lors d'un test de rétention d'une adaptation locomotrice, malgré une performance normale lors de la phase d'acquisition. Cet effet a par contre uniquement été observé lorsque l'acquisition des habiletés locomotrices a été réalisée en présence de douleur cutanée et le test de rétention, en absence de douleur. Ce serait donc le changement de contexte entre l'acquisition et la rétention qui serait à la base de cette interférence. Cette observation est très importante d'un point de vue clinique considérant la variabilité de l'expérience douloureuse des patients d'un jour à l'autre. Par ailleurs, certaines caractéristiques spécifiques à la douleur induite grâce à la capsaïcine semblent importantes puisque la douleur musculaire induite avec de la saline hypertonique n'a pas un tel effet. Ces caractéristiques demeurent à être déterminées.

Un autre résultat important de cette thèse est que malgré l'absence d'influence de la douleur sur la performance lors de la phase d'acquisition de l'adaptation locomotrice, les stratégies motrices employées par les participants étaient modifiées. Il est possible que ces stratégies aient comme objectif de protéger le membre douloureux. Elles peuvent aussi être le reflet de certains déficits dans le système moteur rendant l'utilisation de la stratégie optimale plus difficile avec la douleur. La littérature concernant l'effet de la douleur sur l'apprentissage moteur en est encore à ses débuts. Certains résultats obtenus dans d'autres tâches motrices sont cohérents avec ceux présentés dans cette thèse alors que d'autres ne le sont pas. Dans les prochaines années, plus d'études pourront tester des hypothèses permettant d'expliquer cette hétérogénéité dans les résultats de la recherche. En comprenant davantage les mécanismes derrière l'influence de la douleur sur l'apprentissage moteur, il sera possible d'aider les cliniciens à identifier dans quelles circonstances la douleur représentera un problème pour l'efficacité de leurs interventions basées sur l'apprentissage moteur. Cela les aidera à mieux guider leur pratique clinique auprès des clientèles vivant avec de la douleur et des déficits moteurs.

## Bibliographie

Addou T, Krouchev N, Kalaska JF. Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between multiple dynamical force fields. *J Neurophysiol* 2011;106: 163-183.

Albert V, Coutu MF, Durand MJ. Internal consistency and construct validity of the Revised Illness Perception Questionnaire adapted for work disability following a musculoskeletal disorder. *Disabil Rehabil* 2013;35: 557-565.

Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord* 2013;28: 1520-1533.

Anderson FC and Pandy MG. Dynamic optimization of human walking. *J Biomech Eng-T Asme* 2001;123: 381-390.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9: 463-484.

Arendt-Nielsen L and Graven-Nielsen T. Translational musculoskeletal pain research. Best practice & research *Clin Rheumatol* 2011;25: 209-226.

Armstrong DM and Drew T. Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. *J Physiol* 1984;346: 471-495.

Bagna M and Bouyer LJ. A new approach for detecting and analyzing cutaneous reflexes during locomotion. *J Neurophysiol* 2011;105: 1406-1415.

Bandholm T, Rasmussen L, Aagaard P, Diederichsen L, Jensen BR. Effects of experimental muscle pain on shoulder-abduction force steadiness and muscle activity in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2008;102: 643-650.

Bank PJ, Peper CE, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ. Motor consequences of experimentally induced limb pain: A systematic review. *Eur J Pain* 2013;17: 145-157.

Barbeau H and Rossignol S. Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* 1987;412: 84-95.

Barthelemy D, Alain S, Grey MJ, Nielsen JB, Bouyer LJ. Rapid changes in corticospinal excitability during force field adaptation of human walking. *Exp Brain Res* 2012;217: 99-115.

Barthelemy D, Grey MJ, Nielsen JB, Bouyer L. Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. *Prog Brain Res* 2011;192: 181-197.

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139: 267-284.

Baumbauer KM, Young EE, Joynes RL. Pain and learning in a spinal system: contradictory outcomes from common origins. *Brain Res Rev* 2009;61: 124-143.

Belen'kii VE, Gurfinkel VS, Pal'tsev EI. [Control elements of voluntary movements]. *Biofizika* 1967;12: 135-141.

- Belfer I. Nature and nurture of human pain. *Scientifica* 2013;2013: 415279.
- Beloozerova IN and Sirota MG. The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol* 1993;461: 1-25.
- Benjamini Y and Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc B* 1995;57: 289-300.
- Bennell K, Hodges P, Mellor R, Bexander C, Souvlis T. The nature of anterior knee pain following injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad. *J Orthop Res* 2004;22: 116-121.
- Bernstein NI. *The Coordination and Regulation of Movements*. Oxford; Pergamon Press 1967.
- Beurskens R, Steinberg F, Antoniewicz F, Wolff W, Granacher U. Neural Correlates of Dual-Task Walking: Effects of Cognitive versus Motor Interference in Young Adults. *Neural plast* 2016;2016: 8032180.
- Bilodeau MC, Roosink M, Mercier C. Effect of local versus remote tonic heat pain during training on acquisition and retention of a finger-tapping sequence task. *Exp Brain Res* 2015.
- Birch L, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Christensen H. An investigation of how acute muscle pain modulates performance during computer work with digitizer and puck. *Appl Ergon* 2001;32: 281-286.
- Birch L, Graven-Nielsen T, Christensen H, Arendt-Nielsen L. Experimental muscle pain modulates muscle activity and work performance differently during high and low precision use of a computer mouse. *Eur J Appl Physiol* 2000;83: 492-498.
- Blanchette A and Bouyer LJ. Timing-specific transfer of adapted muscle activity after walking in an elastic force field. *J Neurophysiol* 2009;102: 568-577.
- Blanchette A, Lambert S, Richards CL, Bouyer LJ. Walking while resisting a perturbation: Effects on ankle dorsiflexor activation during swing and potential for rehabilitation. *Gait Posture* 2011;34: 358-363.
- Blanchette AK, Noel M, Richards CL, Nadeau S, Bouyer LJ. Modifications in ankle dorsiflexor activation by applying a torque perturbation during walking in persons post-stroke: a case series. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11: 98.
- Boakes JL and Rab GT. Muscle Activity During Walking. In: *Human Walking*. 3rd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006; 103-118.
- Bohannon RW, Andrews WA, Smith MB. Rehabilitation goals of patients with hemiplegia. *Int J Rehabil Res* 1988;11: 181-184.
- Bonifazi M, Ciccarone G, della Volpe R, Spidalieri R, Rossi A. Influences of chemically-induced muscle pain on power output of ballistic upper limb movements. *Clin Neurophysiol* 2004;115: 1779-1785.

Bosmans JC, Geertzen JH, Post WJ, van der Schans CP, Dijkstra PU. Factors associated with phantom limb pain: a 31/2-year prospective study. *Clin Rehabil* 2010;24: 444-453.

Boudreau S, Romaniello A, Wang K, Svensson P, Sessle BJ, Arendt-Nielsen L. The effects of intra-oral pain on motor cortex neuroplasticity associated with short-term novel tongue-protrusion training in humans. *Pain* 2007;132: 169-178.

Boudreau SA, Hennings K, Svensson P, Sessle BJ, Arendt-Nielsen L. The effects of training time, sensory loss and pain on human motor learning. *J Oral Rehabil* 2010;37: 704-718.

Bouffard J, Bouyer LJ, Roy JS, Mercier C. Tonic pain experienced during locomotor training impairs retention despite normal performance during acquisition. *J Neurosci* 2014;34: 9190-9195.

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

Bouyer LJ. Chapter 8--challenging the adaptive capacity of rhythmic movement control: from denervation to force field adaptation. *Prog Brain Res* 2011;188: 119-134.

Bouyer LJ, Whelan PJ, Pearson KG, Rossignol S. Adaptive locomotor plasticity in chronic spinal cats after ankle extensors neurectomy. *J Neurosci* 2001;21: 3531-3541.

Bower GH, Monteiro KP, Gilligan SG. Emotional Mood as a Context for Learning and Recall. *Journal of verbal learning and verbal behavior* 1978;17: 573-585.

Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E. Consolidation in human motor memory. *Nature* 1996;382: 252-255.

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* 2016.

Caithness G, Osu R, Bays P, Chase H, Klassen J, Kawato M, Wolpert DM, Flanagan JR. Failure to consolidate the consolidation theory of learning for sensorimotor adaptation tasks. *J Neurosci* 2004;24: 8662-8671.

Cantarero G, Lloyd A, Celnik P. Reversal of long-term potentiation-like plasticity processes after motor learning disrupts skill retention. *J Neurosci* 2013a;33: 12862-12869.

Cantarero G, Tang B, O'Malley R, Salas R, Celnik P. Motor Learning Interference Is Proportional to Occlusion of LTP-Like Plasticity. *J Neurosci* 2013b;33: 4634-4641.

Carrier L, Brustein E, Rossignol S. Locomotion of the hindlimbs after neurectomy of ankle flexors in intact and spinal cats: model for the study of locomotor plasticity. *J Neurophysiol* 1997;77: 1979-1993.

Choi JT, Bouyer LJ, Nielsen JB. Disruption of Locomotor Adaptation with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Motor Cortex. *Cereb Cortex* 2015;25: 1981-1986.

Cisek P and Kalaska JF. Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annu Rev Neurosci* 2010;33: 269-298.

Ciubotariu A, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. The influence of muscle pain and fatigue on the activity of synergistic muscles of the leg. *Eur J Appl Physiol* 2004;91: 604-614.

Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;79: 1117-1123.

Coombes SA and Misra G. Pain and motor processing in the human cerebellum. *Pain* 2016;157: 117-127.

Costa LO, Maher CG, Latimer J, Hodges PW, Herbert RD, Refshauge KM, McAuley JH, Jennings MD. Motor control exercise for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled trial. *Phys Ther* 2009;89: 1275-1286.

Cowan SM, Hodges PW, Bennell KL, Crossley KM. Altered vastii recruitment when people with patellofemoral pain syndrome complete a postural task. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83: 989-995.

Crown ED, Ferguson AR, Joynes RL, Grau JW. Instrumental learning within the spinal cord: IV. Induction and retention of the behavioral deficit observed after noncontingent shock. *Behav Neurosci* 2002a;116: 1032-1051.

Crown ED, Ferguson AR, Joynes RL, Grau JW. Instrumental learning within the spinal cord. II. Evidence for central mediation. *Physiol Behav* 2002b;77: 259-267.

Dancey E, Murphy B, Andrew D, Yelder P. The effect of local versus remote experimental pain on motor learning and sensorimotor integration using a complex typing task. *Pain* 2016.

Dancey E, Murphy B, Srbely J, Yelder P. The effect of experimental pain on motor training performance and sensorimotor integration. *Exp Brain Res* 2014;232: 2879-2889.

Debas K, Carrier J, Orban P, Barakat M, Lungu O, Vandewalle G, Hadj Tahar A, Bellec P, Karni A, Ungerleider LG, Benali H, Doyon J. Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *P Natl Acad Sci USA* 2010;107: 17839-17844.

Del Santo F, Gelli F, Spidalieri R, Rossi A. Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Res* 2007;1128: 91-98.

Deschamps T, Hug F, Hodges PW, Tucker K. Influence of experimental pain on the perception of action capabilities and performance of a maximal single-leg hop. *J Pain* 2014;15: 271 e271-277.

Di Lazzaro V and Rothwell JC. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. *J Physiol* 2014;592: 4115-4128.

Diedrichsen J, Shadmehr R, Ivry RB. The coordination of movement: optimal feedback control and beyond. *Trends Cogn Sci* 2010a;14: 31-39.

Diedrichsen J, Verstynen T, Lehman SL, Ivry RB. Cerebellar involvement in anticipating the consequences of self-produced actions during bimanual movements. *J Neurophysiol* 2005;93: 801-812.

Diedrichsen J, White O, Newman D, Lally N. Use-dependent and error-based learning of motor behaviors. *J Neurosci* 2010b;30: 5159-5166.

Dobscha SK, Morasco BJ, Kovas AE, Peters DM, Hart K, McFarland BH. Short-term variability in outpatient pain intensity scores in a national sample of older veterans with chronic pain. *Pain Med* 2015;16: 855-865.

Dostrovsky JO and Craig AD. Ascending projection systems. In: Wall and Melzack's *Textbook of Pain*. 6th. Philadelphia, USA: Elsevier, Saunders; 2013; 182-197.

Doyon J and Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15: 161-167.

Doyon J, Korman M, Morin A, Dostie V, Hadj Tahar A, Benali H, Karni A, Ungerleider LG, Carrier J. Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res* 2009;195: 15-26.

Drew T and Marigold DS. Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Curr Opin Neurobiol* 2015;33: 25-33.

Dube JA and Mercier C. Effect of pain and pain expectation on primary motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol* 2011;122: 2318-2323.

Elias LJ, Bryden MP, Bulman-Fleming MB. Footedness is a better predictor than is handedness of emotional lateralization. *Neuropsychologia* 1998;36: 37-43.

Ellis RG, Howard KC, Kram R. The metabolic and mechanical costs of step time asymmetry in walking. *Proc Biol Sci* 2013;280: 20122784.

Emken JL, Benitez R, Sideris A, Bobrow JE, Reinkensmeyer DJ. Motor adaptation as a greedy optimization of error and effort. *J Neurophysiol* 2007;97: 3997-4006.

Emken JL and Reinkensmeyer DJ. Accelerating motor adaptation by influencing neural computations. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004;6: 4033-4036.

Esculier JF, Bouyer LJ, Dubois B, Fremont P, Moore L, Roy JS. Effects of rehabilitation approaches for runners with patellofemoral pain: protocol of a randomised clinical trial addressing specific underlying mechanisms. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17: 5.

Falla D, Arendt-Nielsen L, Farina D. Gender-specific adaptations of upper trapezius muscle activity to acute nociceptive stimulation. *Pain* 2008;138: 217-225.

Falla D, Farina D, Dahl MK, Graven-Nielsen T. Muscle pain induces task-dependent changes in cervical agonist/antagonist activity. *J Appl Physiol* 2007;102: 601-609.

Farina D, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Experimental muscle pain decreases voluntary EMG activity but does not affect the muscle potential evoked by transcutaneous electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005;116: 1558-1565.

Farina D, Arendt-Nielsen L, Merletti R, Graven-Nielsen T. Effect of experimental muscle pain on motor unit firing rate and conduction velocity. *J Neurophysiol* 2004;91: 1250-1259.

Farina S, Valeriani M, Rosso T, Aglioti S, Tamburin S, Fiaschi A, Tinazzi M. Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 2001;314: 97-101.

Feldman AG and Levin MF. The equilibrium-point hypothesis--past, present and future. *Adv Exp Med Biol* 2009;629: 699-726.

Ferguson AR, Crown ED, Grau JW. Nociceptive plasticity inhibits adaptive learning in the spinal cord. *Neuroscience* 2006;141: 421-431.

Ferguson AR, Huie JR, Crown ED, Baumbauer KM, Hook MA, Garraway SM, Lee KH, Hoy KC, Grau JW. Maladaptive spinal plasticity opposes spinal learning and recovery in spinal cord injury. *Frontiers in physiology* 2012a;3: 399.

Ferguson AR, Huie JR, Crown ED, Grau JW. Central nociceptive sensitization vs. spinal cord training: opposing forms of plasticity that dictate function after complete spinal cord injury. *Frontiers in physiology* 2012b;3: 396.

Fierro B, De Tommaso M, Giglia F, Giglia G, Palermo A, Brighina F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: modulatory effects on motor cortex excitability. *Exp Brain Res* 2010;203: 31-38.

Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sorensen JC, Jensen TS, Werhagen L. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain* 2014;15: 40-48.

Fitts PM. Perceptual-motor skill learning. In: *Categories of human learning*. New York: Academic Press; 1964; 243-285.

Fortin K, Blanchette A, McFadyen BJ, Bouyer LJ. Effects of walking in a force field for varying durations on aftereffects and on next day performance. *Exp Brain Res* 2009;199: 145-155.

Fox J. Generalized Linear Models. In: *Applied Regression Analysis and Generalized Linear Models*. 3 rd. Thousand Oaks, CA, USA: SAGE Publications, inc.; 2016; 379-424.

Freriks B, Hermens H, Disselhorst-Klug C, Rau G. The recommendations for sensors and sensor placement procedures for surface electromyography. In: *SENIAM 8 European recommendations for surface electromyography*. Enschede, The Netherlands: Roessingh Research and Development BV; 1999; 15-53.

Friedli WG, Hallett M, Simon SR. Postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements 1. Electromyographic data. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984;47: 611-622.

Gagne M, Reilly KT, Hetu S, Mercier C. Motor control over the phantom limb in above-elbow amputees and its relationship with phantom limb pain. *Neuroscience* 2009;162: 78-86.

Galea JM, Vazquez A, Pasricha N, de Xivry JJ, Celnik P. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cereb Cortex* 2011;21: 1761-1770.

Gandevia SC and Phegan CM. Perceptual distortions of the human body image produced by local anaesthesia, pain and cutaneous stimulation. *J Physiol* 1999;514 ( Pt 2): 609-616.

Garcia-Rill E, Skinner RD, Fitzgerald JA. Chemical activation of the mesencephalic locomotor region. *Brain Res* 1985;330: 43-54.

Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015.

Gordon KE and Ferris DP. Learning to walk with a robotic ankle exoskeleton. *J Biomech* 2007;40: 2636-2644.

Gossard JP, Sirois J, Noue P, Cote MP, Menard A, Leblond H, Frigon A. Chapter 2--the spinal generation of phases and cycle duration. *Prog Brain Res* 2011;188: 15-29.

Grau JW, Barstow DG, Joynes RL. Instrumental learning within the spinal cord: I. Behavioral properties. *Behav Neurosci* 1998;112: 1366-1386.

Grau JW, Washburn SN, Hook MA, Ferguson AR, Crown ED, Garcia G, Bolding KA, Miranda RC. Uncontrollable stimulation undermines recovery after spinal cord injury. *J Neurotraum* 2004;21: 1795-1817.

Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scand J rheumatol Suppl* 2006;122: 1-43.

Graven-Nielsen T and Arendt-Nielsen L. Impact of clinical and experimental pain on muscle strength and activity. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10: 475-481.

Graven-Nielsen T, Lund H, Arendt-Nielsen L, Danneskiold-Samsoe B, Bliddal H. Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: a centrally mediated mechanism. *Muscle Nerve* 2002;26: 708-712.

Graven-Nielsen T, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105: 156-164.

Grey MJ, Bouyer LJ, Nielsen JB. Neural Control of Walking. In: *Routledge Handbook of Motor Control and Motor Learning*. Abingdon, Oxon, UK Routledge; 2012; 197-212.

Grillner S and Rossignol S. On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res* 1978;146: 269-277.

Grillner S and Zangger P. On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res* 1979;34: 241-261.

IASP Taxonomy Working Group. Pain Terms: A Current List with Definitions and Notes on Usage. In: *Classification of Chronic Pain*. 2nd. 2012.

Hadipour-Niktarash A, Lee CK, Desmond JE, Shadmehr R. Impairment of retention but not acquisition of a visuomotor skill through time-dependent disruption of primary motor cortex. *J Neurosci* 2007;27: 13413-13419.

Haith AM and Krakauer JW. Model-based and model-free mechanisms of human motor learning. *Adv Exp Med Biol* 2013;782: 1-21.

Harris JE and Eng JJ. Goal Priorities Identified through Client-Centred Measurement in Individuals with Chronic Stroke. *Physiother Can* 2004;56: 171-176.

Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009;60: 214-225.

Henderson LA, Bandler R, Gandevia SC, Macefield VG. Distinct forebrain activity patterns during deep versus superficial pain. *Pain* 2006;120: 286-296.

Henriksen M, Aaboe J, Bliddal H. The relationship between pain and dynamic knee joint loading in knee osteoarthritis varies with radiographic disease severity. A cross sectional study. *Knee* 2012;19: 392-398.

Henriksen M, Aaboe J, Graven-Nielsen T, Bliddal H, Langberg H. Motor responses to experimental Achilles tendon pain. *Br J Sports Med* 2011a;45: 393-398.

Henriksen M, Aaboe J, Simonsen EB, Alkjaer T, Bliddal H. Experimentally reduced hip abductor function during walking: Implications for knee joint loads. *J Biomech* 2009;42: 1236-1240.

Henriksen M, Alkjaer T, Lund H, Simonsen EB, Graven-Nielsen T, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Experimental quadriceps muscle pain impairs knee joint control during walking. *J Appl Physiol* 2007;103: 132-139.

Henriksen M, Graven-Nielsen T, Aaboe J, Andriacchi TP, Bliddal H. Gait changes in patients with knee osteoarthritis are replicated by experimental knee pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62: 501-509.

Henriksen M, Rosager S, Aaboe J, Bliddal H. Adaptations in the gait pattern with experimental hamstring pain. *J Electromyogr Kinesiol* 2011b;21: 746-753.

Henriksen M, Rosager S, Aaboe J, Graven-Nielsen T, Bliddal H. Experimental knee pain reduces muscle strength. *J Pain* 2011c;12: 460-467.

Herzfeld DJ, Pastor D, Haith AM, Rossetti Y, Shadmehr R, O'Shea J. Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories. *Neuroimage* 2014;98: 147-158.

Hettiarachchi C, Conaghan P, Tennant A, Bhakta B. Prevalence and impact of joint symptoms in people with stroke aged 55 years and over. *J Rehabil Med* 2011;43: 197-203.

Hodges PW. Pain and motor control: From the laboratory to rehabilitation. *J Electromyogr Kinesiol* 2011;21: 220-228.

Hodges PW, Coppieters MW, Macdonald D, Cholewicki J. New insight into motor adaptation to pain revealed by a combination of modelling and empirical approaches. *Eur J Pain* 2013;17: 1138-1146.

Hodges PW, Moseley GL, Gabrielsson A, Gandevia SC. Experimental muscle pain changes feedforward postural responses of the trunk muscles. *Exp Brain Res* 2003;151: 262-271.

Hodges PW and Richardson CA. Feedforward contraction of transversus abdominis is not influenced by the direction of arm movement. *Exp Brain Res* 1997;114: 362-370.

Hodges PW and Smeets RJ. Interaction between pain, movement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *Clin J Pain* 2015;31: 97-107.

Hodges PW and Tucker K. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain* 2011;152: S90-98.

Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 2001;86: 402-411.

Hook MA, Huie JR, Grau JW. Peripheral inflammation undermines the plasticity of the isolated spinal cord. *Behav Neurosci* 2008;122: 233-249.

Howard IS, Wolpert DM, Franklin DW. The effect of contextual cues on the encoding of motor memories. *J Neurophysiol* 2013;109: 2632-2644.

Huang VS, Haith A, Mazzoni P, Krakauer JW. Rethinking motor learning and savings in adaptation paradigms: model-free memory for successful actions combines with internal models. *Neuron* 2011;70: 787-801.

Hug F, Hodges PW, Salomoni SE, Tucker K. Insight into motor adaptation to pain from between-leg compensation. *Eur J Appl Physiol* 2014a;114: 1057-1065.

Hug F, Hodges PW, Tucker K. Task dependency of motor adaptations to an acute noxious stimulation. *J Neurophysiol* 2014b;111: 2298-2306.

Hugon M, Massion J, Wiesendanger M. Anticipatory postural changes induced by active unloading and comparison with passive unloading in man. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 1982;393: 292-296.

Hwang EJ, Donchin O, Smith MA, Shadmehr R. A gain-field encoding of limb position and velocity in the internal model of arm dynamics. *PLoS Biol* 2003;1: E25.

Hwang EJ, Smith MA, Shadmehr R. Dissociable effects of the implicit and explicit memory systems on learning control of reaching. *Exp Brain Res* 2006;173: 425-437.

Ingham D, Tucker KJ, Tsao H, Hodges PW. The effect of pain on training-induced plasticity of the corticomotor system. *Eur J Pain* 2011;15: 1028-1034.

Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain* 2013;17: 5-15.

Izawa J, Rane T, Donchin O, Shadmehr R. Motor adaptation as a process of reoptimization. *J Neurosci* 2008;28: 2883-2891.

Izawa J and Shadmehr R. Learning from sensory and reward prediction errors during motor adaptation. *PLoS Comput Biol* 2011;7: e1002012.

Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, Vasudevan EV, Celnik P, Bastian A. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. *J Neurophysiol* 2012;107: 2950-2957.

Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD006142.

Joynes RL, Ferguson AR, Crown ED, Patton BC, Grau JW. Instrumental learning within the spinal cord: V. Evidence the behavioral deficit observed after noncontingent nociceptive stimulation reflects an intraspinal modification. *Behavioural brain research* 2003;141: 159-170.

Kantak SS and Winstein CJ. Learning-performance distinction and memory processes for motor skills: a focused review and perspective. *Behavioural brain research* 2012;228: 219-231.

Kaufman KR and Sutherland DH. Kinematics of Normal Human Walking. In: *Human Walking*. 3 rd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006; 33-50.

Kaupilla T, Mohammadian P, Nielsen J, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. Capsaicin-induced impairment of tactile spatial discrimination ability in man: indirect evidence for increased receptive fields in human nervous system. *Brain Res* 1998;797: 361-367.

Kawato M. Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9: 718-727.

Kazennikov O, Solopova I, Talis V, Ioffe M. Anticipatory postural adjustment: the role of motor cortex in the natural and learned bimanual unloading. *Exp Brain Res* 2008;186: 215-223.

Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker HO. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain* 1994;117 ( Pt 2): 385-396.

Kodesh E and Weissman-Fogel I. Exercise-induced hypoalgesia - interval versus continuous mode. *Appl Physiol Nutr Me* 2014;39: 829-834.

Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, Wissel J, Stetkarova I. Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clin Neurophysiol* 2001;112: 1053-1063.

Kofler M, Glocker FX, Leis AA, Seifert C, Wissel J, Kronenberg MF, Fuhr P. Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1998;246: 97-100.

Kofler M, Valls-Sole J, Fuhr P, Schindler C, Zaccaria BR, Saltuari L. Sensory modulation of voluntary and TMS-induced activation in hand muscles. *Exp Brain Res* 2008;188: 399-409.

Kothari M, Svensson P, Huo X, Ghovanloo M, Baad-Hansen L. Force and complexity of tongue task training influences behavioral measures of motor learning. *Eur J Oral Sci* 2012;120: 46-53.

- Krakauer JW, Ghez C, Ghilardi MF. Adaptation to visuomotor transformations: consolidation, interference, and forgetting. *J Neurosci* 2005;25: 473-478.
- Krakauer JW and Mazzoni P. Human sensorimotor learning: adaptation, skill, and beyond. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21: 636-644.
- Krakauer JW and Shadmehr R. Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci* 2006;29: 58-64.
- Krigolson OE and Tremblay L. The amount of practice really matters: specificity of practice may be valid only after sufficient practice. *Res Q Exercise Sport* 2009;80: 197-204.
- Kurniawan IT, Seymour B, Vlaev I, Trommershauser J, Dolan RJ, Chater N. Pain relativity in motor control. *Psychol Sci* 2010;21: 840-847.
- Kuypers HG. Anatomy of the Descending Pathways. In: *Comprehensive Physiology*. 1981.
- Lackner JR and Dizio P. Rapid adaptation to Coriolis force perturbations of arm trajectory. *J Neurophysiol* 1994;72: 299-313.
- Lam T, Anderschitz M, Dietz V. Contribution of feedback and feedforward strategies to locomotor adaptations. *J Neurophysiol* 2006;95: 766-773.
- Lamothe M, Roy JS, Bouffard J, Gagne M, Bouyer LJ, Mercier C. Effect of tonic pain on motor acquisition and retention while learning to reach in a force field. *PLoS One* 2014;9: e99159.
- LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991;66: 190-211.
- Latremoliere A and Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10: 895-926.
- Lawrence GP, Cassell VE, Beattie S, Woodman T, Khan MA, Hardy L, Gottwald VM. Practice with anxiety improves performance, but only when anxious: evidence for the specificity of practice hypothesis. *Psychol Res* 2014;78: 634-650.
- Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, Tonali PA, Arendt-Nielsen L. Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol* 2001;112: 1633-1641.
- Le Ray D, Juvin L, Ryczko D, Dubuc R. Chapter 4--supraspinal control of locomotion: the mesencephalic locomotor region. *Prog Brain Res* 2011;188: 51-70.
- Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 2008;31: 195-218.
- Lethem J, Slade PD, Troup JD, Bentley G. Outline of a Fear-Avoidance Model of exaggerated pain perception--I. *Behav Res Ther* 1983;21: 401-408.
- Lin CW, Moseley AM, Herbert RD, Refshauge KM. Pain and dorsiflexion range of motion predict short- and medium-term activity limitation in people receiving physiotherapy intervention after ankle fracture: an observational study. *Aust J Physiother* 2009;55: 31-37.

Liu J and Reinkensmeyer D. Motor adaptation as an optimal combination of computational strategies. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004;6: 4025-4028.

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 Pharm* 1991;69: 683-694.

Macefield VG, Gandevia SC, Henderson LA. Discrete changes in cortical activation during experimentally induced referred muscle pain: a single-trial fMRI study. *Cereb Cortex* 2007;17: 2050-2059.

Madeleine P, Leclerc F, Arendt-Nielsen L, Ravier P, Farina D. Experimental muscle pain changes the spatial distribution of upper trapezius muscle activity during sustained contraction. *Clin Neurophysiol* 2006;117: 2436-2445.

Madeleine P, Lundager B, Voigt M, Arendt-Nielsen L. Shoulder muscle co-ordination during chronic and acute experimental neck-shoulder pain. An occupational pain study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;79: 127-140.

Madeleine P, Mathiassen SE, Arendt-Nielsen L. Changes in the degree of motor variability associated with experimental and chronic neck-shoulder pain during a standardised repetitive arm movement. *Exp Brain Res* 2008;185: 689-698.

Marchand S. Théories de la douleur. Dans: *Le phénomène de la douleur*. 2e. Montréal, Canada: Chenelière Éducation; 2009.

Marigold DS. Role of peripheral visual cues in online visual guidance of locomotion. *Exerc Sport Sci Rev* 2008;36: 145-151.

Martin PG, Weerakkody N, Gandevia SC, Taylor JL. Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *J Physiol* 2008;586: 1277-1289.

Masse-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* 2012;218: 99-109.

Matre D, Arendt-Nielsen L, Knardahl S. Effects of localization and intensity of experimental muscle pain on ankle joint proprioception. *Eur J Pain* 2002;6: 245-260.

Mazzoni P and Krakauer JW. An implicit plan overrides an explicit strategy during visuomotor adaptation. *J Neurosci* 2006;26: 3642-3645.

McCrea DA and Rybak IA. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev* 2008;57: 134-146.

McDougle SD, Bond KM, Taylor JA. Explicit and Implicit Processes Constitute the Fast and Slow Processes of Sensorimotor Learning. *J Neurosci* 2015;35: 9568-9579.

McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science* 2000;287: 248-251.

Melzack R and Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150: 971-979.

Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain* 2014;155: 210-216.

Mercier C and Leonard G. Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *Physiother Can* 2011;63: 305-314.

Mercier C, Roosink M, Bouffard J, Bouyer LJ. Promoting gait recovery and limiting neuropathic pain after spinal cord injury: two sides of the same coin? . *Neurorehabil Neural Repair* 2016;Submitted on 2016-05-11.

Moradi J, Movahedi A, Salehi H. Specificity of Learning a Sport Skill to the Visual Condition of Acquisition. *J Motor Behav* 2014;46: 17-23.

Morton SM and Bastian AJ. Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking. *J Neurosci* 2006;26: 9107-9116.

Moulton EA, Schmahmann JD, Begera L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev* 2010;65: 14-27.

Movahedi A, Sheikh M, Bagherzadeh F, Hemayattalab R, Ashayeri H. A practice-specificity-based model of arousal for achieving peak performance. *J Motor Behav* 2007;39: 457-462.

Muller H and Sternad D. Motor learning: changes in the structure of variability in a redundant task. *Adv Exp Med Biol* 2009;629: 439-456.

Muller-Dahlhaus F and Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist* 2015;21: 185-202.

Mulroy S, Gronley J, Weiss W, Newsam C, Perry J. Use of cluster analysis for gait pattern classification of patients in the early and late recovery phases following stroke. *Gait Posture* 2003;18: 114-125.

Naro A, Leo A, Russo M, Quartarone A, Bramanti P, Calabro RS. Shaping thalamo-cortical plasticity: a marker of cortical pain integration in patients with post-anoxic unresponsive wakefulness syndrome? *Brain Stimul* 2015;8: 97-104.

Nashed JY, Crevecoeur F, Scott SH. Rapid online selection between multiple motor plans. *J Neurosci* 2014;34: 1769-1780.

Nikooyan AA and Ahmed AA. Reward feedback accelerates motor learning. *J Neurophysiol* 2015;113: 633-646.

Noble JW and Prentice SD. Adaptation to unilateral change in lower limb mechanical properties during human walking. *Exp Brain Res* 2006;169: 482-495.

Noel M, Cantin B, Lambert S, Gosselin CM, Bouyer LJ. An electrohydraulic actuated ankle foot orthosis to generate force fields and to test proprioceptive reflexes during human walking. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2008;16: 390-399.

Noel M, Fortin K, Bouyer LJ. Using an electrohydraulic ankle foot orthosis to study modifications in feedforward control during locomotor adaptation to force fields applied in stance. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6: 16.

Norton S, Hughes LD, Chilcot J, Sacker A, van Os S, Young A, Done J. Negative and positive illness representations of rheumatoid arthritis: a latent profile analysis. *J Behav Med* 2014;37: 524-532.

O'Neill BF and Evans JJ. Memory and executive function predict mobility rehabilitation outcome after lower-limb amputation. *Disabil Rehabil* 2009;31: 1083-1091.

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* 2012;64: 939-971.

Olesen AE, Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. *Pharmacol Rev* 2012;64: 722-779.

Orban de Xivry JJ, Criscimagna-Hemminger SE, Shadmehr R. Contributions of the motor cortex to adaptive control of reaching depend on the perturbation schedule. *Cereb Cortex* 2011;21: 1475-1484.

Orban de Xivry JJ and Shadmehr R. Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. *Exp Brain Res* 2014;232: 3379-3395.

Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120: 3779-3787.

Overton DA. Historical context of state dependent learning and discriminative drug effects. *Behav Pharmacol* 1991;2: 253-264.

Pan SC and Rickard TC. Sleep and motor learning: Is there room for consolidation? *Psychol Bull* 2015;141: 812-834.

Park J and Hopkins JT. Induced anterior knee pain immediately reduces involuntary and voluntary quadriceps activation. *Clin J Sport* 2013;23: 19-24.

Parker RS, Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul* 2016;9: 488-500.

Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994;263: 1287-1289.

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005. 28; 377-401.

Patla AE. Neurobiomechanical bases for control of human locomotion. In: *Clinical disorders of balance, posture and gait*. New York, USA: Oxford University Press; 1996; 19-40.

Patla AE. Strategies for dynamic stability during adaptive human locomotion. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* 2003;22: 48-52.

Pearce SA, Isherwood S, Hrouda D, Richardson PH, Erskine A, Skinner J. Memory and pain: tests of mood congruity and state dependent learning in experimentally induced and clinical pain. *Pain* 1990;43: 187-193.

Petersen N, Christensen LO, Nielsen J. The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex during human walking. *J Physiol* 1998;513 ( Pt 2): 599-610.

Petersen NT, Butler JE, Marchand-Pauvert V, Fisher R, Ledebt A, Pyndt HS, Hansen NL, Nielsen JB. Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J Physiol* 2001;537: 651-656.

Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000;30: 263-288.

Proteau L. On the specificity of learning and the role of visual information for movement control. In: *Vision and motor control*. Amsterdam, North Holland: Elsevier, inc.; 1992.

Rabe K, Livne O, Gizewski ER, Aurich V, Beck A, Timmann D, Donchin O. Adaptation to visuomotor rotation and force field perturbation is correlated to different brain areas in patients with cerebellar degeneration. *J Neurophysiol* 2009;101: 1961-1971.

Raghavan P, Santello M, Gordon AM, Krakauer JW. Compensatory motor control after stroke: an alternative joint strategy for object-dependent shaping of hand posture. *J Neurophysiol* 2010;103: 3034-3043.

Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277: 968-971.

Ramond A, Bouton C, Richard I, Roquelaure Y, Baufreton C, Legrand E, Huez JF. Psychosocial risk factors for chronic low back pain in primary care--a systematic review. *Family practice* 2011;28: 12-21.

Rathelot JA and Strick PL. Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *P Natl Acad Sci USA* 2009;106: 918-923.

Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *P Natl Acad Sci USA* 2009;106: 1590-1595.

Reisman DS, Bastian AJ, Morton SM. Neurophysiologic and rehabilitation insights from the split-belt and other locomotor adaptation paradigms. *Phys Ther* 2010;90: 187-195.

Rice DA, Graven-Nielsen T, Lewis GN, McNair PJ, Dalbeth N. The effects of experimental knee pain on lower limb corticospinal and motor cortex excitability. *Arthritis Res Ther* 2015;17: 204.

Richardson AG, Overduin SA, Valero-Cabre A, Padoa-Schioppa C, Pascual-Leone A, Bizzi E, Press DZ. Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *J Neurosci* 2006;26: 12466-12470.

Richardson C, Glenn S, Horgan M, Nurmikko T. A prospective study of factors associated with the presence of phantom limb pain six months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *J Pain* 2007;8: 793-801.

Riggins MS, Kankipati P, Oyster ML, Cooper RA, Boninger ML. The relationship between quality of life and change in mobility 1 year postinjury in individuals with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92: 1027-1033.

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. *Manual Ther* 2014;19: 288-293.

Robertson EM. From creation to consolidation: a novel framework for memory processing. *PLoS Biol* 2009;7: e19.

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* 2000;882: 120-127.

Ronsse R, Miall RC, Swinnen SP. Multisensory integration in dynamical behaviors: maximum likelihood estimation across bimanual skill learning. *J Neurosci* 2009;29: 8419-8428.

Rossi A and Decchi B. Cutaneous nociceptive facilitation of Ib heteronymous pathways to lower limb motoneurons in humans. *Brain Res* 1995;700: 164-172.

Rossi A and Decchi B. Changes in Ib heteronymous inhibition to soleus motoneurons during cutaneous and muscle nociceptive stimulation in humans. *Brain Res* 1997;774: 55-61.

Rossi S, della Volpe R, Ginanneschi F, Olivelli M, Bartalini S, Spidalieri R, Rossi A. Early somatosensory processing during tonic muscle pain in humans: relation to loss of proprioception and motor 'defensive' strategies. *Clin Neurophysiol* 2003;114: 1351-1358.

Rossignol S and Bouyer L. Adaptive mechanisms of spinal locomotion in cats. *Integr Comp Biol* 2004;44: 71-79.

Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev* 2006;86: 89-154.

Rossignol S, Frigon A, Barriere G, Martinez M, Barthelemy D, Bouyer L, Belanger M, Provencher J, Chau C, Brustein E, Barbeau H, Giroux N, Marcoux J, Langlet C, Alluin O. Chapter 16--spinal plasticity in the recovery of locomotion. *Prog Brain Res* 2011;188: 229-241.

Rost S, Van Ryckeghem DM, Koval P, Sutterlin S, Vogele C, Crombez G. Affective Instability In Patients With Chronic Pain: A Diary Approach. *Pain* 2016.

Roy JS, Moffet H, McFadyen BJ. Upper limb motor strategies in persons with and without shoulder impingement syndrome across different speeds of movement. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2008;23: 1227-1236.

Salomoni SE and Graven-Nielsen T. Experimental muscle pain increases normalized variability of multidirectional forces during isometric contractions. *Eur J Appl Physiol* 2012;112: 3607-3617.

Savin DN, Tseng SC, Morton SM. Bilateral adaptation during locomotion following a unilaterally applied resistance to swing in nondisabled adults. *J Neurophysiol* 2010;104: 3600-3611.

Savoie A, Mercier C, Desmeules F, Fremont P, Roy JS. Effects of a movement training oriented rehabilitation program on symptoms, functional limitations and acromiohumeral distance in individuals with subacromial pain syndrome. *Man Ther* 2015.

Schabrun SM, Burns E, Hodges PW. New Insight into the Time-Course of Motor and Sensory System Changes in Pain. *PLoS One* 2015;10: e0142857.

Schabrun SM and Hodges PW. Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J Pain* 2012;13: 187-194.

Schabrun SM, Jones E, Kloster J, Hodges PW. The temporal association between changes in primary sensory cortex and corticomotor output during muscle pain. *Neuroscience* 2013.

Schillings AM, van Wezel BM, Mulder T, Duysens J. Muscular responses and movement strategies during stumbling over obstacles. *J Neurophysiol* 2000;83: 2093-2102.

Schmidt RA and Lee TD. How the Structure of Practice Influences Learning. In: *Motor Learning and Performance: From Principles to Application*. 5th Edition. Champaign, IL, USA: Human Kinetics; 2014a; 227-254.

Schmidt RA and Lee TD. Introduction to Motor Learning: Concepts and Methods in Research an Application. In: *Motor Learning and Performance: From Principles to Application*. 5th Edition. Champaign, IL, USA: Human Kinetics; 2014b; 217-238.

Schneider S, Junghaenel DU, Keefe FJ, Schwartz JE, Stone AA, Broderick JE. Individual differences in the day-to-day variability of pain, fatigue, and well-being in patients with rheumatic disease: associations with psychological variables. *Pain* 2012;153: 813-822.

Schulte E, Ciubotariu A, Arendt-Nielsen L, Disselhorst-Klug C, Rau G, Graven-Nielsen T. Experimental muscle pain increases trapezius muscle activity during sustained isometric contractions of arm muscles. *Clin Neurophysiol* 2004;115: 1767-1778.

Scott SH. Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. *Nat Rev Neurosci* 2004;5: 532-546.

Shadmehr R and Brashers-Krug T. Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci* 1997;17: 409-419.

Shadmehr R and Holcomb HH. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 1997;277: 821-825.

Shadmehr R and Krakauer JW. A computational neuroanatomy for motor control. *Exp Brain Res* 2008;185: 359-381.

Shadmehr R and Mussa-Ivaldi FA. Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *J Neurosci* 1994;14: 3208-3224.

Shadmehr R, Smith MA, Krakauer JW. Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annu Rev Neurosci* 2010;33: 89-108.

Shea JB and Morgan RL. Contextual Interference Effects on the Acquisition, Retention, and Transfer of a Motor Skill. *J Exp Psychol Hum Learn Mem* 1979;5: 179-187.

Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN. Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mesencephalon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;26: 549.

Shiozawa S, Hirata RP, Graven-Nielsen T. Reorganised anticipatory postural adjustments due to experimental lower extremity muscle pain. *Hum Mov Sci* 2013;32: 1239-1252.

Shiozawa S, Hirata RP, Jeppesen JB, Graven-Nielsen T. Impaired anticipatory postural adjustments due to experimental infrapatellar fat pad pain. *Eur J Pain* 2015;19: 1362-1371.

Shumway-Cook A and Woollacott MH. *Motor Control: Translating Research into Clinical Practice*. Fourth eds. Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins 2012.

Siddall PJ, Taylor DA, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. *Pain* 1999;81: 187-197.

Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JT, Wolfe DL, Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Scire Research T. The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotraum* 2012;29: 1548-1555.

Slater H, Arendt-Nielsen L, Wright A, Graven-Nielsen T. Experimental deep tissue pain in wrist extensors--a model of lateral epicondylalgia. *Eur J Pain* 2003;7: 277-288.

Slater H, Gibson W, Graven-Nielsen T. Sensory responses to mechanically and chemically induced tendon pain in healthy subjects. *Eur J Pain* 2011;15: 146-152.

Smith MA, Ghazizadeh A, Shadmehr R. Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biol* 2006a;4: e179.

Smith R, Pearce SL, Miles TS. Experimental muscle pain does not affect fine motor control of the human hand. *Exp Brain Res* 2006b;174: 397-402.

Sober SJ and Sabes PN. Flexible strategies for sensory integration during motor planning. *Nat Neurosci* 2005;8: 490-497.

Stackhouse SK, Eisennagel A, Eisennagel J, Lenker H, Sweitzer BA, McClure PW. Experimental pain inhibits infraspinatus activation during isometric external rotation. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22: 478-484.

Sullivan MJ. Toward a biopsychomotor conceptualization of pain: implications for research and intervention. *Clin J Pain* 2008;24: 281-290.

Suppa A, Biasiotta A, Belvisi D, Marsili L, La Cesa S, Truini A, Cruccu G, Berardelli A. Heat-evoked experimental pain induces long-term potentiation-like plasticity in human primary motor cortex. *Cerebr Cortex* 2013;23: 1942-1951.

Svensson P, De Laat A, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Experimental jaw-muscle pain does not change heteronymous H-reflexes in the human temporalis muscle. *Exp Brain Res* 1998;121: 311-318.

Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 1997;78: 450-460.

Takahashi K, Taguchi T, Tanaka S, Sadato N, Qiu Y, Kakigi R, Mizumura K. Painful muscle stimulation preferentially activates emotion-related brain regions compared to painful skin stimulation. *Neurosci Res* 2011;70: 285-293.

Taylor JA and Ivry RB. Cerebellar and prefrontal cortex contributions to adaptation, strategies, and reinforcement learning. *Prog Brain Res* 2014;210: 217-253.

Taylor JA, Krakauer JW, Ivry RB. Explicit and implicit contributions to learning in a sensorimotor adaptation task. *J Neurosci* 2014;34: 3023-3032.

Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci* 2010;11: 823-836.

Todorov E and Jordan MI. Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat Neurosci* 2002;5: 1226-1235.

Toussaint L, Meugnot A, Badets A, Chesnet D, Proteau L. The specificity of practice hypothesis in goal-directed movements: visual dominance or proprioception neglect? *Psychol Res* 2016.

Travell J, Rinzler S, Herman M. Pain and disability of the shoulder: treatment by intramuscular infiltration of procaine hydrochloride. *JAMA* 1942;120: 417-422.

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

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

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

Tucker KJ and Hodges PW. Motoneurone recruitment is altered with pain induced in non-muscular tissue. *Pain* 2009;141: 151-155.

Ullrich PM, Lincoln RK, Tackett MJ, Miskevics S, Smith BM, Weaver FM. Pain, depression, and health care utilization over time after spinal cord injury. *Rehabil Psychol* 2013;58: 158-165.

Valentini E, Betti V, Hu L, Aglioti SM. Hypnotic modulation of pain perception and of brain activity triggered by nociceptive laser stimuli. *Cortex* 2013;49: 446-462.

Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, Truini A. Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2012;42: 345-353.

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* 2001;139: 168-172.

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* 1999;110: 1475-1480.

van den Hoorn W, Hodges PW, van Dieen JH, Hug F. Effect of acute noxious stimulation to the leg or back on muscle synergies during walking. *J Neurophysiol* 2015;113: 244-254.

van Gorp S, Kessels AG, Joosten EA, van Kleef M, Patijn J. Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: a systematic review. *Eur J Pain* 2015;19: 5-14.

Verstynen T and Sabes PN. How each movement changes the next: an experimental and theoretical study of fast adaptive priors in reaching. *J Neurosci* 2011;31: 10050-10059.

Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 2003;425: 616-620.

Weerakkody NS, Blouin JS, Taylor JL, Gandevia SC. Local subcutaneous and muscle pain impairs detection of passive movements at the human thumb. *J Physiol* 2008;586: 3183-3193.

Whelan PJ and Pearson KG. Plasticity in reflex pathways controlling stepping in the cat. *J Neurophysiol* 1997;78: 1643-1650.

Widerstrom-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Broton JG, Duncan RC, Yeziarski RP. Perceived difficulty in dealing with consequences of spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80: 580-586.

Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR. Principles of sensorimotor learning. *Nat Rev Neurosci* 2011;12: 739-751.

Wolpert DM and Landy MS. Motor control is decision-making. *Curr Opin Neurobiol* 2012;22: 996-1003.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152: S2-15.

Yilmaz P, Diers M, Diener S, Rance M, Wessa M, Flor H. Brain correlates of stress-induced analgesia. *Pain* 2010;151: 522-529.

Zabukovec JR, Boyd LA, Linsdell MA, Lam T. Changes in corticospinal excitability following adaptive modification to human walking. *Exp Brain Res* 2013;226: 557-564.

Zedka M, Prochazka A, Knight B, Gillard D, Gauthier M. Voluntary and reflex control of human back muscles during induced pain. *J Physiol* 1999;520 Pt 2: 591-604.

Zhang SS, Wu W, Liu ZP, Huang GZ, Guo SG, Yang JM. Altered regional homogeneity in experimentally induced low back pain: a resting-state fMRI study. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11: 115.

# Annexe I : Effect of experimental pain on corticospinal excitability of neighbouring muscles: a systematic review of transcranial magnetic stimulation studies

Co-auteurs : Jason Bouffard<sup>1,2</sup>, Nicolas Mavromatis<sup>1,2</sup>, Maxime Billot<sup>1</sup>, Laurent J. Bouyer<sup>1,2</sup>, Jean-Sébastien Roy<sup>1,2</sup>, Catherine Mercier<sup>1,2</sup>

1- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRS),  
Québec City (Québec), Canada

2- Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Quebec City (Québec),  
Canada,

*En préparation pour soumission à The European Journal of Pain*

## Résumé

**Objectif** : Afin d'explorer les bases neuronales des interactions entre la douleur et le mouvement, plusieurs études ont évalué l'effet de la douleur sur l'excitabilité corticospinale. La présente étude est une revue systématique de la littérature s'étant intéressée à l'effet de la douleur expérimentale sur les potentiels moteurs évoqués (MEPs) par la stimulation magnétique transcranienne dans les muscles proches du site douloureux. **Méthodologie** : Les études pertinentes ont été trouvées dans Pubmed, Embase et Web of Science. Les données concernant les caractéristiques méthodologiques des études et les changements observés dans l'amplitude des MEPs ont été extraites. Une analyse critique des qualités méthodologiques des études a été réalisée. **Résultats** : Vingt-cinq articles ont été inclus. La douleur cutanée ou musculaire induite au niveau de la main ou de l'avant-bras inhibe les MEPs mesurés dans des muscles au repos dans la plupart des études relevées. La littérature s'étant intéressée aux autres segments corporels est plus limitée et les résultats sont plus variables. L'effet de la douleur sur les MEPs mesurés dans des muscles en activité demeure à être déterminé puisque les études disponibles comportent certaines limites méthodologiques importantes. **Conclusions** : La douleur inhibe l'excitabilité corticospinale dans les muscles de la main et de l'avant-bras au repos. Plus d'études sont nécessaires afin de comprendre l'hétérogénéité dans les résultats obtenus aux autres segments corporels et dans les muscles en activité.

## Abstract

**Objective** : To explore the neural substrate of the interactions between pain and movement, multiple studies evaluated the effect of pain on corticospinal excitability. The present study systematically reviewed the literature looking at the effect of experimental pain on motor potentials (MEPs) evoked by transcranial magnetic stimulation in muscles close to pain application. **Methods**: Relevant studies were identified in Pubmed, Embase and Web of Science. Data concerning methodological characteristics and changes in MEP amplitude were extracted for each study. A critical appraisal of methodological quality was also performed. **Results**: Twenty-five articles were included. Hand and forearm cutaneous or muscle pain inhibit

MEPs measured in resting muscles for most pain modalities studied. Literature concerning other body parts is sparse and yielded more variable results. The effect of pain on MEPs in active muscles is still unclear because of methodological limits in the included studies. **Conclusions:** Pain inhibits corticospinal excitability of resting hand and forearm muscles. More studies are needed to understand the heterogeneity in the results between body segments, especially in active muscles. **Significance:** This systematic review will guide further research evaluating the effect of pain on corticospinal excitability by identifying the strengths and gaps of this literature.

## Introduction

Pain is known to influence motor control in different ways going from the complete avoidance of potentially threatening movements to more subtle changes in movement characteristics (Hodges et al. , 2015). These changes include decreased maximal muscle contraction, decreased stability and endurance during submaximal contraction as well as a redistribution of activity within and between muscles (reviewed in Bank et al. , 2013). In order to evaluate the neural substrate underlying such motor changes, transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex is often used to evaluate the impact of pain on corticospinal excitability. Several narrative reviews have concluded that experimental pain generally has an inhibitory effect on the corticospinal tract (Farina et al. , 2003, Mercier et al. , 2011, Nijs et al. , 2012). More recently, a systematic review conducted to evaluate the effect of experimental pain on various motor control variables (Bank et al. , 2013) concluded that pain generally has an inhibitory effect on TMS evoked motor potentials (MEPs). However, the included studies were not critically appraised for their methodological quality, thereby limiting conclusions regarding the strength of the evidence. Moreover, the results were highly variable across studies, showing decreased, unchanged or increased MEPs in the presence of pain. Considering the large scope of this review, this large variability was not addressed in details.

Several factors can influence the effect of pain on corticospinal excitability and lead to high between-study variability. First, pain is not a homogeneous phenomenon and it is likely that pain induced with different modalities would interact differently with the motor system. In fact, functional magnetic resonance imaging (fMRI) has shown striking regional differences in brain activation patterns induced by cutaneous vs. muscle pain (Henderson et al. , 2006). In addition, stimuli inducing phasic pain could affect the motor system differently than stimuli causing longer lasting tonic pain. Moreover, the amplitude of MEPs evoked following TMS applied over the motor cortex depend both on cortical circuitry and spinal excitability levels (Lemon, 2008, Di Lazzaro et al. , 2014). The relative contribution of these components may vary according to the level of activity of the targeted muscle (Di Lazzaro et al. , 1998) and the localisation of the

muscle tested. These different factors must therefore be considered when comparing results across different TMS studies.

The objective of the present study was to systematically review the quality and content of the literature looking at the effect of experimental pain on corticospinal excitability of neighbouring muscles (i.e. MEPs measured on the painful body segment) in healthy participants using repeated measures design. The mediating effect of the following factors were examined: (1) experimental pain modality; (2) level of muscle activity and (3) localisation of the targeted muscle.

## **Methods**

The study was conducted according to the PRISMA statement (Moher et al. , 2009).

### **Study search and selection**

An electronic bibliographical search was conducted in Embase, Pubmed and Web of Science databases, from the date of inception to December 2<sup>nd</sup> 2015. 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. In addition, a hand search of the reference lists of included articles and previously published reviews was performed. After removal of duplicate, studies were screened by title and abstract by one of the authors (JB). Then, two of the authors (JB, MB or NM) independently reviewed the full text of potentially relevant papers to determine their eligibility (consensus needed to include a paper).

Studies were included only if they evaluated the effect of experimental pain on corticospinal excitability using TMS on M1 in healthy humans and were written in French or English. Articles were excluded if they met one of these criteria: 1) pain induced by ischemia or delayed onset muscle soreness (DOMS), 2) visceral pain, 3) subacute pain, 4) data only for the period following a prolonged painful stimulation (when no more pain is experienced), 5) MEPs recorded in muscles distant from the painful segment, 6) data using the twitch torque caused by TMS instead of MEPs, 7) data following a neuromodulation paradigm (e.g. repetitive TMS, paired associative stimulation, motor learning), and 8) review papers or conference abstracts.

### **Critical appraisal**

A critical appraisal tool was specifically developed for this systematic review by the research team. It includes items related to the reporting of TMS quality (22 items), experimental pain (2 items), and to the methodological quality and risk of bias of the included studies (8 items from the Quality assessment for evaluating primary research studies [QualSyst] (Kmet et al. , 2004)). The items related to the reporting of TMS were selected from a grid developed by Chipchase et al. (2012) based on the methodological characteristics on the reviewed studies (i.e. studies using single pulse TMS on healthy participants), and operational definitions were developed for each selected criterion. 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 the questions regarding experimental pain induction and those from QualSyst, two points were given if the criterion was fully met and one when it was partially met. The total score was calculated as a percentage of the best possible score. When a criterion was judged not applicable, the related points were subtracted from the best possible score. Study quality was defined as high when the score fell within the first quarter of the distribution, low when in the last quarter, and moderate when in between.

Two authors (JB, NM or MB) independently rated each study using this critical appraisal tool and met to compare ratings and determine the final score by consensus. If no consensus was reached a third reviewer was available to choose the final score. Inter-rater reliability for the pre-consensus total scores was calculated using an Intraclass Correlation Coefficient for mean measurements using SPSS software (IBM corp. Armonk, NY, USA).

### **Data extraction and reduction**

Information about studies' sample (n, age, sex), pain procedure (type of stimulus, location, intensity), TMS method (TMS stimulation site, TMS stimulation intensity, EMG recording site, level of muscle activity), and results significant to the review's scope (MEP size, input-output curve characteristics, motor threshold) were extracted using a standardised computer file by one author (JB) and reviewed by another (NM or MB). Data were extracted for each muscle tested, time point in the experiment when pain was experienced, stimulation intensity and level of muscle activity. Graphical data were extracted from figures using the PlotDigitizer software (version 2.6.6).

As most studies presented changes in MEP size (area or amplitude) during pain, analyses focused on this variable. Changes in MEP size were transformed in standardized mean

difference (SMD) (Johnson et al. , 2013). Whenever the dispersion of baseline MEPs was available ( $sd_{ctrl}$ ), Becker's equation was used for SMD calculation:

$$SMD = \left(1 - \frac{3}{4(n-1)-1}\right) \frac{\overline{MEP_{pain}} - \overline{MEP_{ctrl}}}{Sd_{ctrl}} \text{ (Becker, 1988).}$$

Whenever the dispersion of changes ( $sd_{change}$ ) was available in the reviewed article but the dispersion of baseline MEPs was unavailable, Gibbons' equation was used for SMD calculation:

$$SMD = \left(1 - \frac{3}{4(n-1)-1}\right) \frac{\overline{MEP_{pain}} - \overline{MEP_{ctrl}}}{Sd_{diff}} \text{ (Gibbons et al. , 1993).}$$

Where  $n$  is the sample size in the study,  $MEP_{pain}$  is the mean conditioned MEP size (during pain),  $MEP_{ctrl}$  is the mean control MEP size (before pain).

Considering the large heterogeneity in the methodological characteristics of the included studies, no meta-analysis was performed. Data were segregated based on the methodological characteristics of the studies as illustrated in Figure 1. Results were qualitatively synthesized based on: the painful tissue (musculoskeletal or cutaneous), the temporal characteristic of the pain modality (phasic or tonic), the segment tested (hand, forearm, arm, leg, thigh, trunk or face) and the level of muscle activity in the targeted muscle (rest or active). When multiple repetitions were performed within the same study to answer the same research question (multiple TMS stimulation or muscle contraction intensities, multiple time points) only the measurement with the greatest SMD was extracted. For phasic pain, data were presented separately for each interstimulus interval (ISI, i.e. interval between the nociceptive stimulation and TMS pulse).

## Results

### Retrieved articles

Figure 2 presents the flow diagram of retrieved articles. After removal of duplicates, 940 titles and abstracts were screened. Thirty-eight potentially relevant full texts were reviewed and 25 were included. Table 1 presents the summary of the articles included in the present review. Among the articles reviewed, fifteen evaluated the effect of tonic pain (at rest:  $n=12$ , active:  $n=6$ ; hand:  $n=8$ , forearm:  $n=3$ , arm:  $n=2$ , face:  $n=3$ , trunk:  $n=1$ , leg/thigh:  $n=1$ ; cutaneous:  $n=8$ , musculoskeletal:  $n=10$ ). Ten articles evaluated the effect of cutaneous phasic pain (at rest:  $n=9$ , active:  $n=1$ ; hand:  $n=9$ , arm:  $n=1$ ).

## **Methodological quality assessment**

The mean score on the critical appraisal tool of the reviewed studies was  $58 \pm 8.7\%$  (range 38-71). The interrater-reliability of the critical appraisal tool was excellent (ICC 0.904 [95% CI: 0.743-0.964]). Participants' age and sex were reported in almost all studies (>96%). Other characteristics of the participants such as their handedness or their involvement in specific repetitive motor activities were less frequently reported (56% and 4% respectively). As for TMS related methodological factors, the type of stimulator, stimulation intensity, method for determining motor threshold and MEP size were presented with sufficient details to allow replication in most cases (>75%). The coil type and orientation, EMG electrodes position, time between MEP trials, size of unconditioned MEPs and method used to control background EMG activity were moderately reported (between 50% and 75%). Few studies (<50%) reported the method used to control coil position and to determine hotspot and the time between days of testing (when applicable).

Most studies met the criteria for controlling stimulation intensity, MEP size calculation and subjects' attention during testing (92%, 80% and 64%, respectively). However, few studies (<36%) met the criteria needed to control other TMS related methodological factors. This low score is partly related to the rare citation of recognized standards or methodological articles to justify methodological choices (needed for 3 criteria) and use of a neuronavigation system (needed for 2 criteria).

The method used to induce pain was generally described with sufficient details to allow replication (92%). Pain intensity was less frequently reported and controlled to ensure that all participants experienced sufficient pain during the whole testing period. Regarding the questions from the QualSyst on general methodological factors, scores were high (>80%) for the items on study's objective, result reporting and conclusions. Scores were moderate (between 50% and 75%) for the study design (e.g. control for the passage of time), the context of subject selection and the variance estimates reporting. Finally, only two studies reported efforts for blinding data collection and/or analysis.

## **Effect of tonic pain on corticospinal excitability at rest**

The upper panels of Figures 3 to 8 present the effect of tonic pain on corticospinal excitability measured in the resting hand, forearm, arm, trunk, face and leg/thigh muscles. Data are sorted

in relation to their methodological quality, higher scoring studies placed at the top. Tonic pain applied to the hand or forearm generally reduces MEP amplitude when tested at rest (significant inhibition found in 5/7 studies, 9/15 muscles tested) (Farina et al. , 2001, Le Pera et al. , 2001, Fadiga et al. , 2004, Fierro et al. , 2010, Dube et al. , 2011, Schabrun et al. , 2013, Schabrun et al. , 2015a). As illustrated in Figures 3 and 4, there were no systematic differences between high and moderate quality studies or between cutaneous and muscle pain. The low quality study was the only one that addressed pressure pain, and found no effect on MEP amplitude measured at rest (Fadiga et al. , 2004).

The results obtained on other body segments are less consistent across studies, however. One high quality study evaluated the effect of tonic muscle pain applied to the arm and found no significant change in MEP amplitude in resting biceps brachii (BB) or triceps brachii (TB) when pain was induced in BB (Martin et al. , 2008). As for trunk muscles, Tsao et al (2011) evaluated the effect of pain induced in L3/L4 and L4/L5 interspinous ligaments and found different modulation of MEP size in different muscles in a high quality study. The results showed that pain inhibits deep transverse abdominis (TrA) but facilitates superficial obliquus externus abdominis (OE) and lumbar erector spinae (LES) muscles. Two moderate quality studies evaluated the effect of pain on face muscles and found no significant MEP modulation (Halkjaer et al. , 2006, Zhang et al. , 2010). Finally, Rice et al. (2015) assessed the effect of pain induced in the infrapatellar fat pad on lower limb MEP size and found significant increases in MEP size only in vastus medialis (VM) and vastus lateralis (VL) muscles.

*“Insert Figures 3 to 8 here”*

### **Effect of tonic pain on corticospinal excitability during muscle activity**

The lower panels of Figures 3 to 7 present the effect of tonic pain on corticospinal excitability during muscle activity measured in hand, forearm, arm, trunk and face muscles. To our knowledge, the effect of pain on leg/thigh muscles corticospinal excitability has not been reported during contraction. Two studies (low and moderate quality) evaluated the effect of pain in active hand muscles and found a significant increase in MEP amplitude (Fadiga et al. , 2004, Del Santo et al. , 2007). In the forearm, Cheong (2003) found, in a low quality study, that capsaicin applied on the skin over flexor carpi radialis (FCR) inhibits MEPs in FCR, but not in extensor carpi radialis (ECR). In active arm muscles, two studies evaluated the effect of muscle pain on MEP amplitude. Del Santo et al (2007) found an increase in MEP size in BB with

muscular injection of ascorbic acid. In Martin et al's (2008) study (high quality), either no change or a significant inhibition in MEP size in BB or TB following the injection of hypertonic saline in BB were found. As for the face, one moderate quality study found no changes in masseter MEP amplitude when pain was induced in the same muscle or on the skin of the cheek (Romaniello et al. , 2000). Finally, Tsao et al's (2011) high quality study showed that pain in L3/L4 and L4/L5 interspineous ligaments inhibits TrA and facilitates OE MEPs, while leaving LES, OI and RA unaffected.

It is important to note here that force production rather than EMG level in the target muscle was controlled in a large proportion of the studies reported above (2/2 hand, 2/2 forearm and 3/7 arm),. Pre-stimulus RMS EMG was indeed modified in the presence of pain in 4 of the 5 comparisons when it was reported. The change in MEP amplitude was in the same direction as the change in pre-stimulus EMG in 3/5 cases. When pre-stimulus EMG of the targeted muscle rather than produced force level was controlled, changes observed in MEPs were in the same direction as those observed at rest most of the time (Romaniello et al. , 2000, Martin et al. , 2008, Tsao et al. , 2011)).

### **Effect of phasic pain on corticospinal excitability**

The effect of phasic pain on corticospinal excitability has been evaluated almost exclusively in resting hand muscles and only for cutaneous modalities (Kofler et al. , 1998, Valeriani et al. , 1999, Kofler et al. , 2001, Tamburin et al. , 2001, Urban et al. , 2004, Kofler et al. , 2008, Suppa et al. , 2013, Naro et al. , 2015). Table 2 presents those studies sorted for pain modality and methodological quality. Two subgroups can be defined based on methodological characteristics and authors' hypotheses. Subgroup #1 showed that electrical nociceptive stimuli inhibited MEPs at ISI ranging from 10 ms to 150 ms (Kofler et al. , 1998, Kofler et al. , 2001, Tamburin et al. , 2001, Urban et al. , 2004, Kofler et al. , 2008). MEP inhibition occurring at ISI of ~10 ms, ~70 ms and ~120 ms following an electrical stimulation have been confirmed in a high quality study (Kofler et al. , 2008). The effect appears to be more pronounced in FDI and FPB than in ADM. One moderate quality study evaluating the effect of digit II electrical stimulation showed an inhibition of MEPs in the active abductor pollicis brevis muscle, but only at an ISI of 60 ms (Kaneko et al. , 1998).

A second subgroup of studies, including a high quality study, showed that painful laser stimuli robustly inhibited MEPs in ADM, FDI and APB muscles when TMS was applied at ISI slightly

longer (N1 + 50 ms) than the N1 component of the cortical laser evoked potential (~160 ms) (Valeriani et al. , 1999, Suppa et al. , 2013, Naro et al. , 2015). Other ISI were only tested in Valeriani et al's (1999) low quality study. However, laser applied to the arm did not affect MEP size in the biceps (in a low quality study conducted in only 5 subjects) (Valeriani et al. , 2001).

*"Insert Table 2 here"*

## Discussion

Articles evaluating the effect of experimental pain on corticospinal excitability of neighbouring muscles using TMS were systematically reviewed. A large proportion of published articles addressed the effect of pain on corticospinal excitability of resting hand or forearm muscles. They generally found an inhibitory effect of pain on MEPs, no matter the temporal characteristics of the pain modality (phasic vs. tonic), the painful tissue (cutaneous vs. muscle) and the quality of the article (high vs. moderate). The effect of pain on MEPs measured in resting or active muscles not in the hand or forearm remains less clear as results were heterogeneous and the number and/or quality of studies were more limited.

### **Tonic pain inhibits corticospinal excitability of resting hand and forearm muscles**

Most studies evaluating the effect of tonic pain on corticospinal excitability in resting hand and forearm muscles used chemically induced pain and showed an inhibition of MEP amplitude. Although the results of these studies mainly showed MEP inhibition with pain (Farina et al. , 2001, Le Pera et al. , 2001, Fierro et al. , 2010, Schabrun et al. , 2015a), it was not always the case. Le Pera et al. (2001) found MEP inhibition during intramuscular, but not subcutaneous, hypertonic saline-induced pain. This suggests that subcutaneous hypertonic saline may have a different effect on corticospinal excitability than intramuscular hypertonic saline or cutaneous application of capsaicin. An alternative explanation could be that muscular and subcutaneous pain have a different time course of effects on MEP amplitude. However, the low temporal resolution of this study does not allow distinguishing between these two possibilities. Low temporal resolution could also explain the lack of MEP inhibition during hypertonic saline-induced FDI pain reported in Schabrun et al. (2013). Finally, Farina et al. (2001) found a significant inhibition in FDI and FCR, but not in ADM, APB and ECR muscles with cutaneous

pain. It is important to note that capsaicin was applied directly over FDI and FCR, suggesting that the spatial congruency between pain and MEP measurement may be important.

Moderate evidence suggest that MEP inhibition observed during chemically induced tonic pain is not due to a decrease in spinal excitability, as H-reflex and F-wave did not change in the presence of pain (Farina et al. , 2001, Le Pera et al. , 2001). Decreased intracortical inhibition has also been shown during hand pain using paired-pulse TMS (Fierro et al. , 2010). However, the relationship between this decrease in intracortical inhibition and decrease in corticospinal excitability remains unclear. Moreover, the intensity of TMS stimulation was not adjusted to compensate for the important decrease in test MEP amplitude with pain, making the interpretation of results difficult (i.e. smaller inhibition might be obtained because the unconditioned MEPs were smaller (Lackmy et al. , 2010)). Therefore, it is still difficult to reach a conclusion about the relative contribution of cortical and subcortical neuronal networks on this MEP inhibition.

### **Phasic pain inhibits corticospinal excitability of hand muscles**

Corticospinal excitability measured at different intervals following the application of phasic electrical or laser painful stimulation is also inhibited. Strong evidence showed inhibition at ISI of ~10 ms, ~70 ms and ~120 ms following electrical stimulation (Kofler et al. , 2008) and at ISI ~200 ms following laser stimulation (Naro et al. , 2015). It is important to note that electrical stimulation applied at a painful intensity also depolarises non nociceptive nerve fibers which have faster conduction velocity (Beall et al. , 1977). MEP modulation occurring at a latency below ~40 ms is unlikely to be related to nociceptive input considering the lower conduction velocity of A $\delta$  fibers (Kaneko et al. , 1998). Moreover, only one low quality study evaluated the effect of laser stimulation, recruiting specifically A $\delta$  fibers, on MEP amplitude triggered at similar ISI (~60 ms and ~100 ms) and did not show inhibition (Valeriani et al. , 1999). If this finding were confirmed, it would suggest that the short ISI MEP inhibition observed following electrical stimulation is not related to heat sensitive nociceptive afferents.

As was the case for tonic pain, evidence about the mechanisms underlying MEP inhibition following phasic painful stimulation is still sparse. For electrical stimulation, one low quality study showed similar MEP inhibition with TMS and with transcranial electrical stimulation (TES) triggered 80ms following painful electrical stimulation, arguing for spinal/subcortical processes (Kofler et al. , 2001). No changes in extradural spinal evoked potentials were observed in four

patients with a thoracic neuropathy when TMS was triggered 60 ms following a painful electrical stimulation suggesting spinal processes (Kaneko et al. , 1998). Importantly, MEP inhibition similar to healthy subjects was observed in these patients. As for MEP inhibition observed following painful laser stimulation (ISI ~200 ms), a low quality study did not find any changes in MEPs triggered by TES at ISI close to N1 cortical response, pointing toward cortical mechanisms (Valeriani et al. , 1999).

### **Sparse evidence on the effect of pain on corticospinal excitability of other muscles**

The effect of pain applied on the arm, face, trunk or leg/thigh has been less studied than for the hand, and the ones who have (generally high quality studies) produced heterogeneous results. Martin et al. (2008) provided evidence in their high quality (but with a low sample size) study using TMS and direct corticospinal tract stimulation that the absence of TMS MEP modulation in the arm is related to opposite changes in motoneuronal excitability at the cortical (decreased excitability) and spinal (increased excitability) levels. Such demonstration highlights the multifactorial nature of TMS-evoked MEPs that may contribute to the heterogeneity of observed results and still has to be conducted in other segments. Moreover, the only studies evaluating the trunk (Tsao et al. , 2011) and the leg/thigh (Rice et al. , 2015) induced pain into a joint rather than a muscle. As the effect of joint pain on corticospinal excitability of hand muscles is still unknown, it is difficult to argue whether differences in results observed in trunk or leg/thigh versus hand are related to the pain modality, tissue or body segment tested.

### **Methodological issues related to TMS applied on active muscles**

Evidences about the effect of pain on corticospinal excitability of active muscles also remain sparse. Although their methodological quality was globally similar to those evaluating muscles at rest, a methodological limit was often present: the changes in background EMG activity of the targeted muscle were not directly controlled for. Indeed, all studies evaluating the effect of tonic pain on active hand or forearm muscles and some evaluating active arm muscles controlled the amount of force produced rather than the EMG activity level of targeted muscle. Considering that pain can influence the level of EMG activity during isometric contraction (reviewed in Bank et al. , 2013), and that background EMG activity influences MEP amplitude and input-output curve (Devanne et al. , 1997), this strongly limits the interpretation of available MEP data. The effect of this methodological issue has been directly demonstrated in Martin et al's 2008 study; these

authors showed various effect of muscle pain on TMS MEPs depending on the signal used to control background muscle activity (EMG vs force). More studies evaluating the effect of pain on corticospinal excitability of active muscles while directly controlling background EMG activity are thus needed.

### **Limits of the study**

The scope of this review focused on changes in MEP size measured during local experimental pain. This led to the exclusion of potentially relevant studies evaluating the changes in MEP size after the removal of nociceptive stimuli, at a moment when the painful sensation was no longer present (Svensson et al. , 2003, Chipchase et al. , 2011, Schabrun et al. , 2012, Rittig-Rasmussen et al. , 2014). In addition, studies inducing pain using ischemia or repeated muscle contractions were excluded as these protocols also induced other effects that could interfere with corticospinal excitability such as deafferentation, fatigue or muscle damage (Endoh et al. , 2005, Smith et al. , 2007, Racinais et al. , 2008, Pitman et al. , 2012, Kennedy et al. , 2013, Kothari et al. , 2013, Kennedy et al. , 2014, Pageaux et al. , 2015). We also excluded the effect of *distant* pain on MEP size to limit the heterogeneity of the review. Finally, even if it is tempting to extrapolate the results obtained in acute pain to the highly prevalent problematic of chronic pain (Reitsma et al. , 2011), it is not necessarily valid as those phenomena rely of different neural processes and may have different effects on corticospinal excitability. Actually, experimental subacute pain occurring 4 days after nerve growth factor injection has been shown to increase MEP size of the FDI muscle (Schabrun et al. , 2015b).

### **Conclusion**

Results and methodological quality of articles evaluating the effect of local experimental pain on corticospinal excitability have been reviewed. Tonic cutaneous or muscular pain induced with thermal and chemical stimuli inhibit MEPs measured in resting hand muscles. As for phasic hand pain, studies have shown robust MEP inhibition from 10 to 120 ms after electrical stimulation, and 200 ms after laser stimulation. Fewer studies tested the effect of pain in body segments other than the hand or forearm and obtained heterogeneous results. Less evidence is also available for the effect of pain on corticospinal excitability of active muscle and a large proportion of the included studies did not directly control background EMG level of the targeted muscle. More high quality studies are needed to understand the heterogeneity in the effect of pain on corticospinal activity across other body segments, especially in active muscles.

## Tables and figures

**Table 1: Summary of included studies**

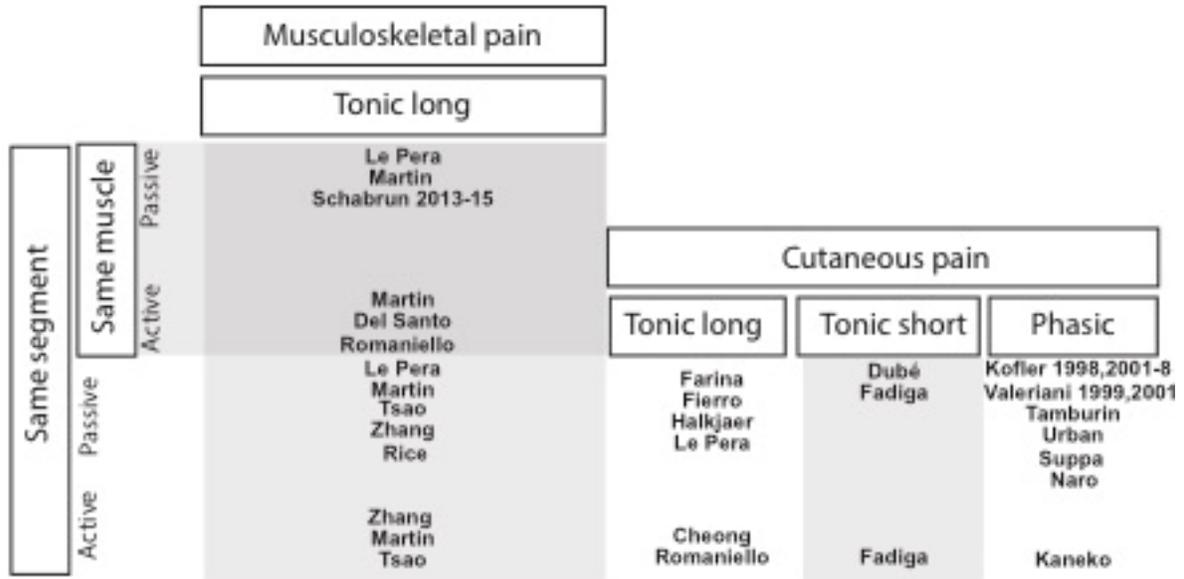
First Author	Year	Segment	Pain model	Painful tissue	Muscle activity	Quality Score
<b>Cheong</b>	2003	Forearm	Capsaicin / tonic long	Cutaneous	Active	38 %
<b>Del Santo</b>	2007	Hand Arm	Ascorbic acid / tonic long	MSK	Active	55 %
<b>Dubé</b>	2011	Hand	Heat / tonic short	Cutaneous	Rest	68 %
<b>Fadiga</b>	2004	Hand	Pressure / tonic short	Cutaneous, MSK	Rest Active	48 %
<b>Farina</b>	2001	Hand Forearm	Capsaicin / tonic long	Cutaneous	Rest	56 %
<b>Fierro</b>	2010	Hand	Capsaicin / tonic long	Cutaneous	Rest	51 %
<b>Halkjaer</b>	2006	Face	Capsaicin / tonic long	Cutaneous (tongue)	Rest	61 %
<b>Kaneko</b>	1998	Hand	Electrical / phasic	Cutaneous	Active	52 %
<b>Kofler</b>	1998	Hand	Electrical / phasic	Cutaneous	Rest	48 %
<b>Kofler</b>	2001	Hand	Electrical / phasic	Cutaneous	Rest	58 %
<b>Kofler</b>	2008	Hand	Electrical / phasic	Cutaneous	Rest	70 %
<b>Le Pera</b>	2001	Hand Forearm	HS / tonic long	MSK, Subcutaneous	Rest	62 %
<b>Martin</b>	2008	Arm	HS / tonic long	MSK	Rest Active	64 %
<b>Naro</b>	2015	Hand	Laser / phasic	Cutaneous	Rest	56 %
<b>Rice</b>	2015	Leg Thigh	HS / tonic long	MSK	Rest	63 %
<b>Romaniello</b>	2000	Face	HS, Capsaicin / tonic long	MSK, Cutaneous	Active	62 %
<b>Schabrun</b>	2013	Hand	HS / tonic long	MSK	Rest	63 %
<b>Schabrun</b>	2015	Hand	HS / tonic long	MSK	Rest	57 %
<b>Suppa</b>	2015	Hand	Laser / phasic	Cutaneous	Rest	65 %
<b>Tamburin</b>	2001	Hand	Electrical / phasic	Cutaneous	Rest	60 %
<b>Tsao</b>	2011	Trunk	HS / tonic long	MSK	Rest Active	71 %
<b>Urban</b>	2004	Hand	Electrical / phasic	Cutaneous	Rest	42 %
<b>Valeriani</b>	1999	Hand	Laser / phasic	Cutaneous	Rest	47 %
<b>Valeriani</b>	2001	Arm	Laser / phasic	Cutaneous	Rest	49 %
<b>Zhang</b>	2010	Face	Capsaicin / tonic long	MSK	Rest	62 %

HS: Hypertonic saline, MSK: Musculoskeletal

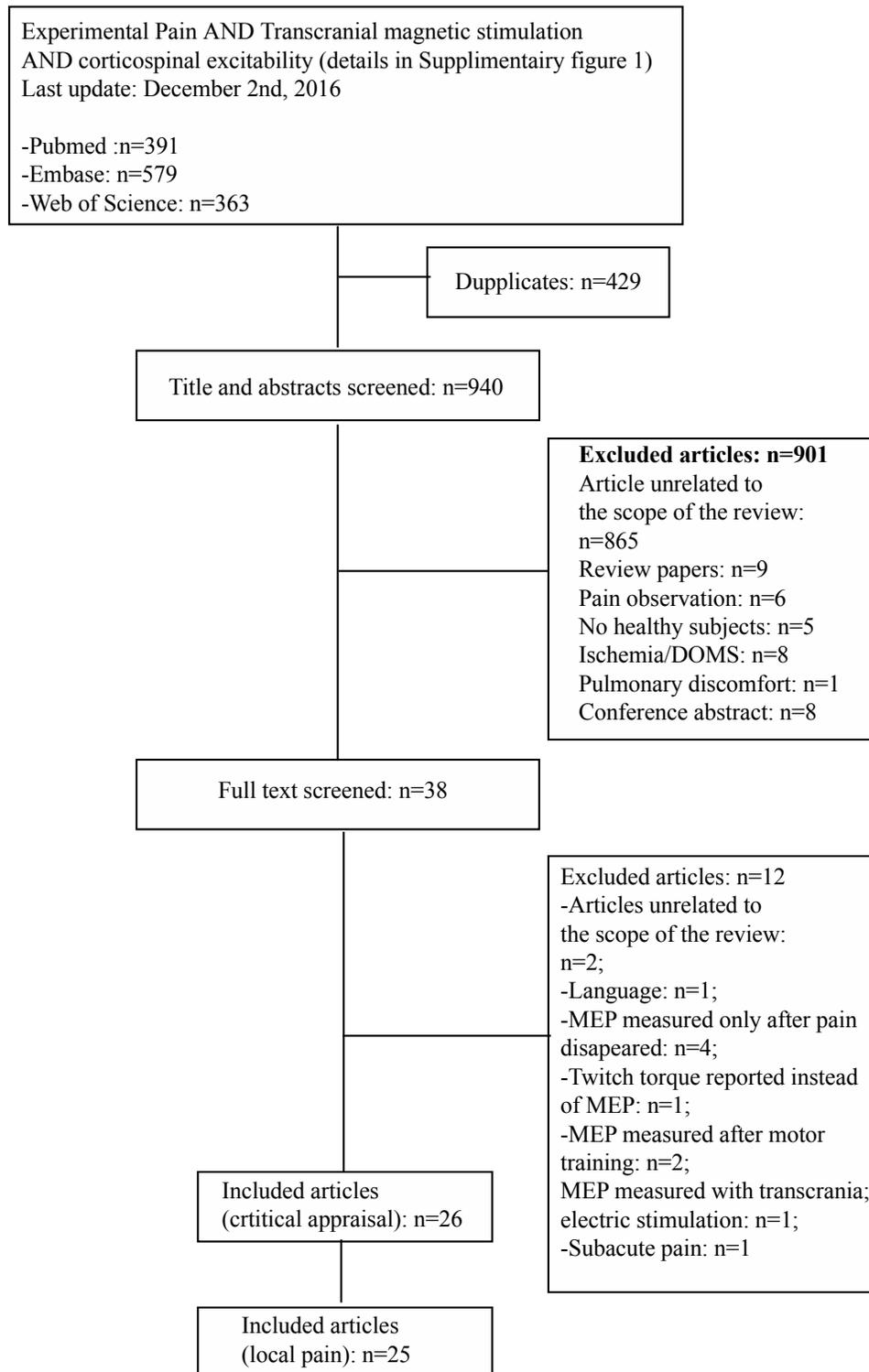
**Table 2: Effect of phasic hand pain on corticospinal excitability**

	ISI:	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	150	160	200	250	300	350	450	550		
Electrical	1	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	Black	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	2	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	Black	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	3	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	Black	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	4	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	Black	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	5	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	Black	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	6	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	Black	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	7	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	White	White	Black	Black	Black	Black	Black	
	8	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	White	White	White	Red	Red	Red	Red	White	White	Black	Black	Black	Black	
	9	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	White	White	Black	Black	Black	Black	Black	
	10	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	White	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	11	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	
	12	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	13	White	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Laser	14	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Blue	Black	Black	Black	Black	
	15	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black	Blue	Blue	Black	Black	Black	Black	
	16	Black	Black	Black	Black	Black	White	Black	Black	White	Black	Black	Black	Black	Blue	Blue	Blue	White	White	White	White	
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>					
<b>Reference</b>	K2008	K2008	K2008	Tamb	Tamb	Tamb	K2001	K2001	K2001	K2001	K1998	Urban	Urban	Suppa	Naro	V1999						
<b>Quality</b>	High	High	High	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Low	Low	Low	High	Mod.	Low						
<b>N</b>	10	10	10	4	4	4	6	7	6	6	5	10	10	17	10	5						
<b>Pain site</b>	Digit II	Digit V	Digit II	Digits II & V	Digit V	Digit II	Digit II	Digit II	Digit V	Digit V	Digit II	Digit V	Digit V	Dorsal hand	Dorsal hand	Dorsal hand						
<b>MEP site</b>	FDI	FDI	FPB	ADM	ADM	ADM	Then.	ADM	Then.	ADM	Then.	APB	ADM	ADM	ADM	APB	FDI					
<b>TMS intensity</b>	1.2 RMT	1.2 RMT	1.2 RMT	RMT + 30%	RMT + 30%	RMT + 30%	1.6 RMT	1.6 RMT	1.6 RMT	1.6 RMT	1.5 RMT	MEP 1-2mv	MEP 1-2mv	MEP 1mv	1.2 RMT	RMT						

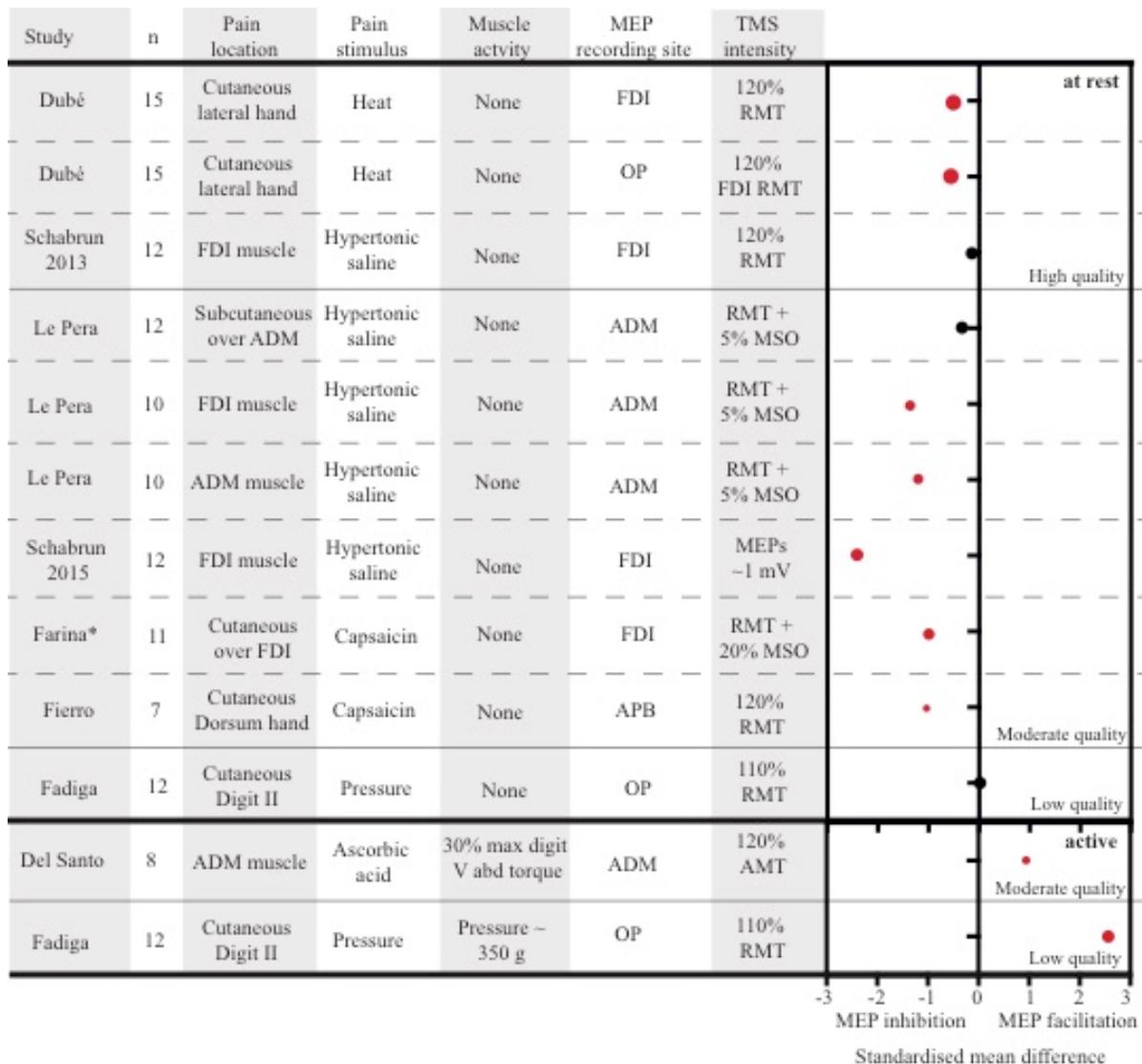
This table presents the effect of phasic hand pain on MEP size at rest. Each row presents a study, each column presents an interstimulus interval (ISI). Cells in blue and in red illustrate ISI when MEP inhibition and facilitation was shown in the analysed study, respectively. Cells in white illustrate ISI tested in the analysed study for which no MEP change was observed. Cells in black illustrate ISI that were not tested in the analysed study. The bottom part of the table presents methodological characteristics of the studies. Then.: thenar eminence, ADM: abductor digiti minimi, FDI: first dorsal interosseous, FPB: flexor pollicis brevis, APB: abductor pollicis brevis, RMT: resting motor threshold, K2008: Kofler et al. 2008, Tamb: Tamburin et al 2001, K2001: Kofler et al. 2001, K1998: Kofler et al. 1998, Urban: Urban et al. 2004, Suppa: Suppa et al. 2013, Naro: Naro et al 2015, V1999: Valeriani et al. 1999.



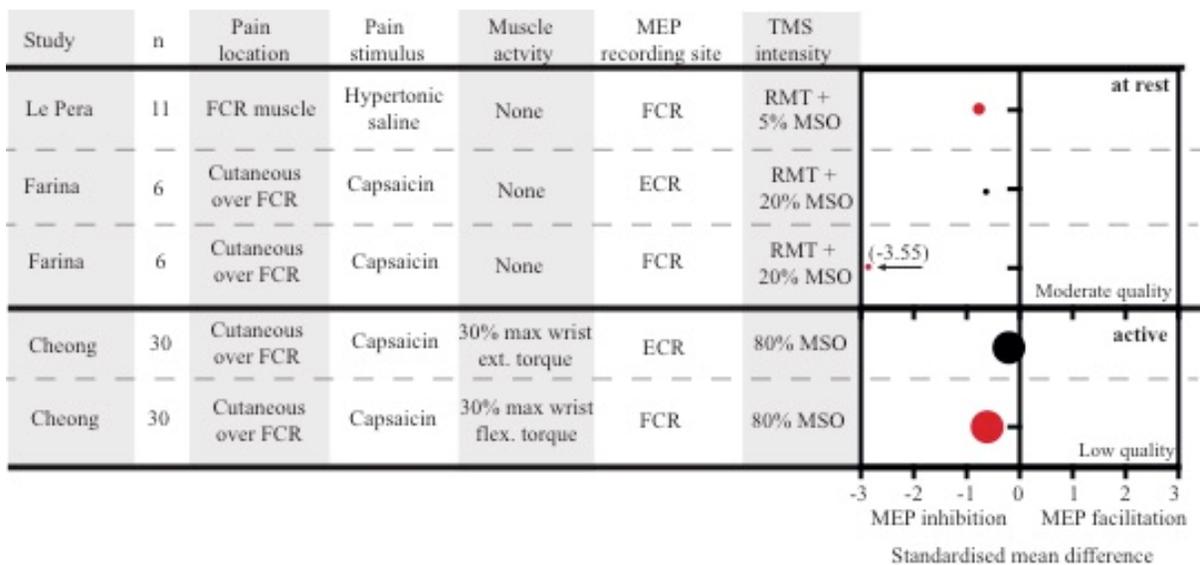
**Figure 1 : Methodological segregation of the reviewed studies.** This figure presents the studies included in the systematic review based on their methodological characteristics. Note that one study can appear in multiple occasions.



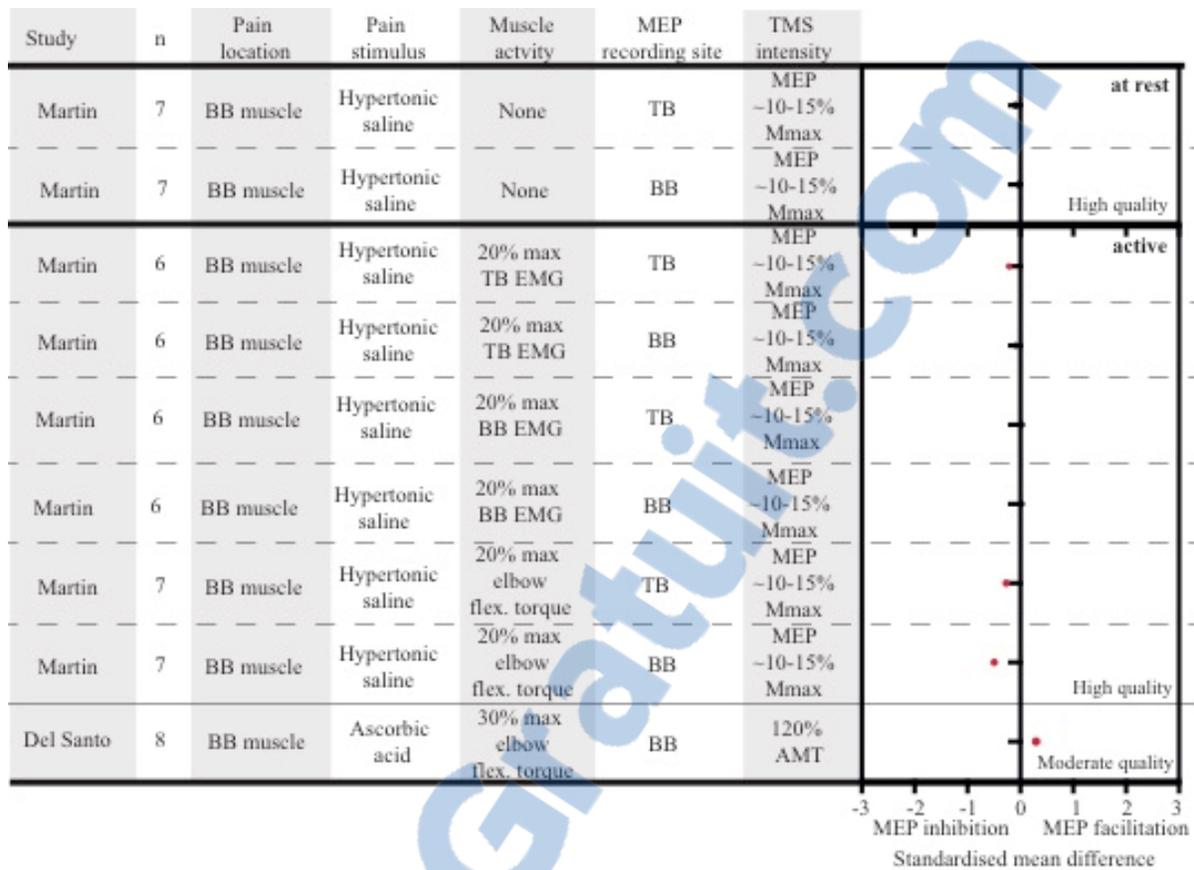
**Figure 2: Flow diagram of retrieved articles**



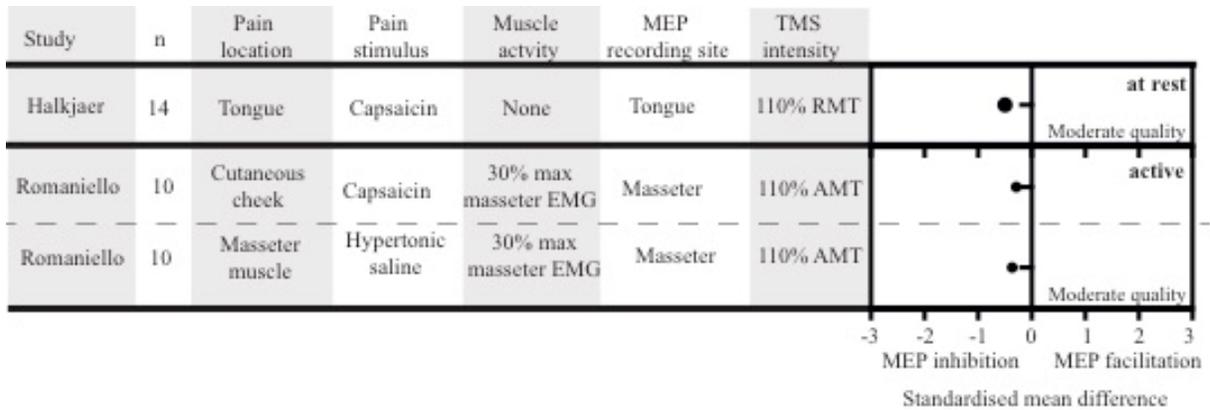
**Figure 3: Effect of tonic hand pain on corticospinal excitability.** The upper panel of this figure presents the effect of hand pain on MEP size at rest, while the bottom panel presents data obtained in the active muscle. Red dots illustrate significant changes in MEP size during pain, as reported in the original study. The diameter of each dot is scaled to the sample size of the study. \*Farina et al. also showed non-significant MEP inhibition in abductor pollicis brevis (APB) and abductor digiti minimi (ADM), but dispersion data needed for SMD calculation was missing. FDI: first dorsal interosseous, OP: opponens pollicis, RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold, MSO: maximal stimulator output.



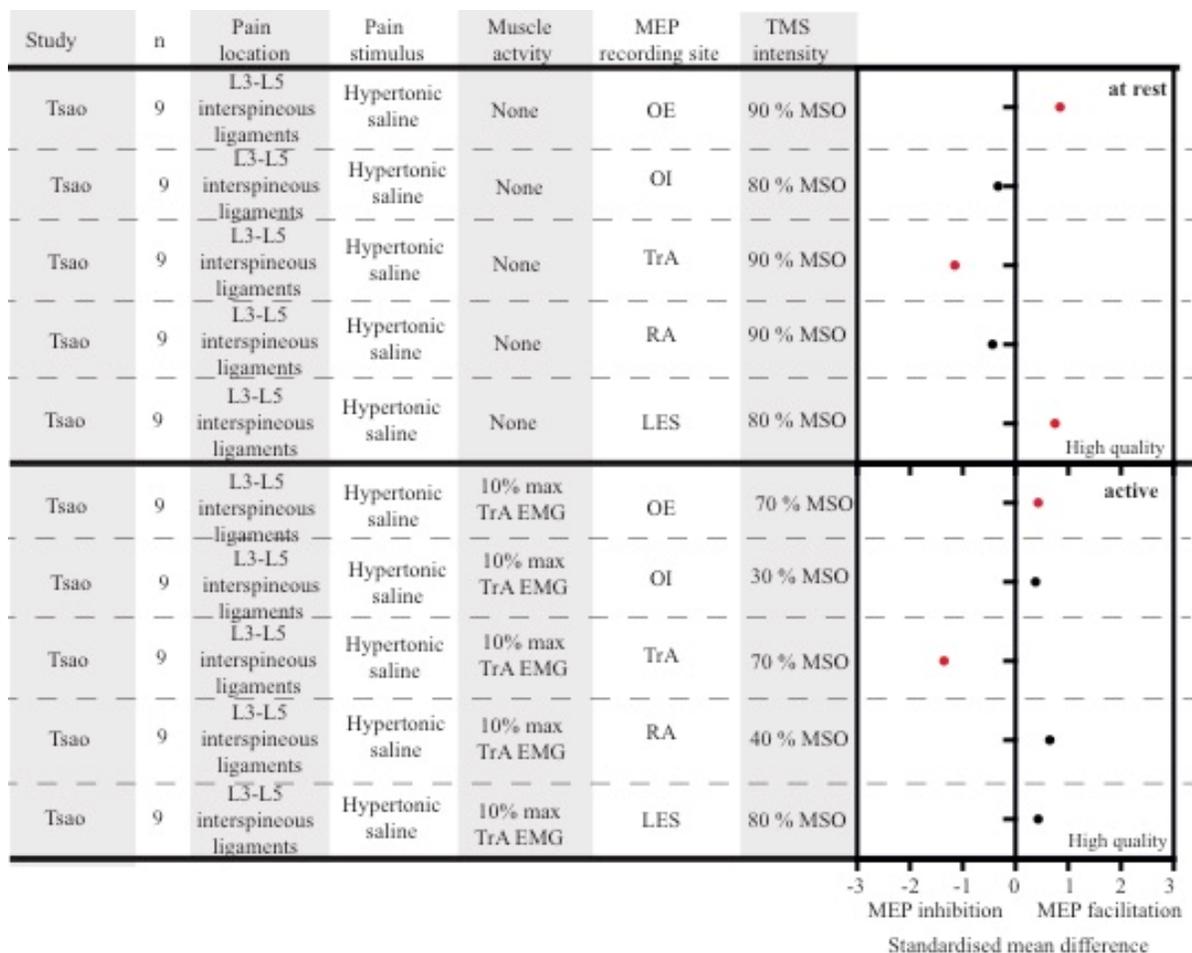
**Figure 4: Effect of tonic forearm pain on corticospinal excitability.** The upper panel of this figure presents the effect of forearm pain on MEP size at rest, while the bottom panel presents data obtained in the active muscle. Red dots illustrate significant changes in MEP size during pain, as reported in the original study. The diameter of each dot is scaled to the sample size of the study. FCR: flexor carpi radialis, ECR: extensor carpi radialis, RMT: resting motor threshold, MSO: maximal stimulator output.



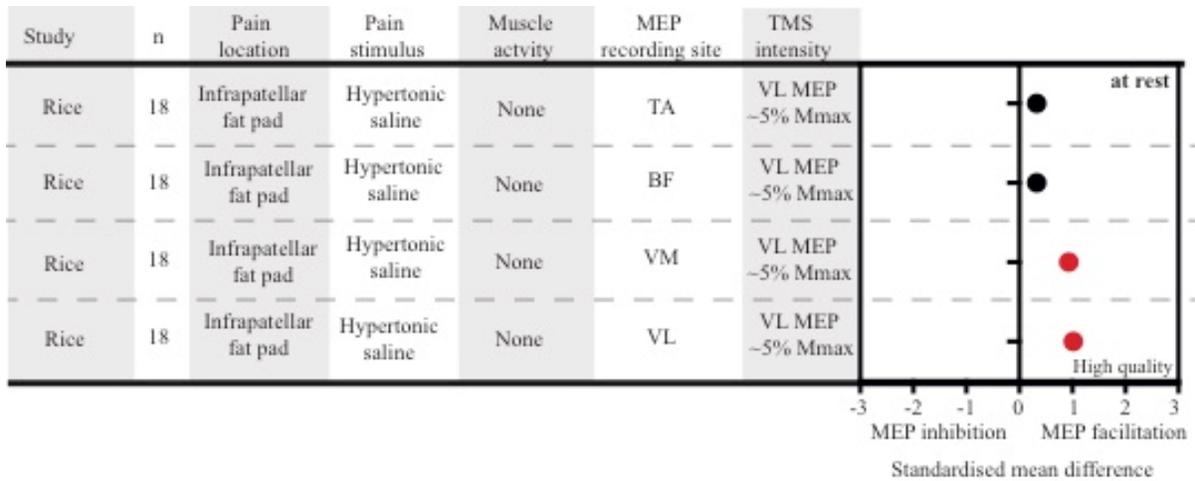
**Figure 5: Effect of tonic arm pain on corticospinal excitability.** The upper panel of this figure presents the effect of arm pain on MEP size at rest, while the bottom panel presents data obtained in the active muscle. Red dots illustrate significant changes in MEP size during pain, as reported in the original study. The diameter of each dot is scaled to the sample size of the study. BB: biceps brachi, TB: triceps brachi.



**Figure 6: Effect of tonic face pain on corticospinal excitability.** The upper panel of this figure presents the effect of face pain on MEP size at rest, while the bottom panel presents data obtained in the active muscle. Red dots illustrate significant changes in MEP size during pain, as reported in the original study. The diameter of each dot is scaled to the sample size of the study. \*Zhang et al. showed a non significant MEP changes in masseter and tongue MEPs when capsaicin was injected in the periodontal ligament. Dispersion data needed for SMD calculation were not available in this study. RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold.



**Figure 7: Effect of tonic trunk pain on corticospinal excitability.** The upper panel of this figure presents the effect of trunk pain on MEP size at rest, while the bottom panel presents data obtained in the active muscle. Red dots illustrate significant changes in MEP size during pain. The diameter of each dot is scaled to the sample size of the study, as reported in the original study. TrA: transverse abdominis, OE: obliquus externus abdominis, OI: obliquus internus abdominis, RA: rectus abdominis, LES: lumbar erectus spinae. MSO: maximal stimulator output



**Figure 8: Effect of tonic leg or thigh pain on corticospinal excitability.** This figure presents the effect of leg or thigh pain on MEP size at rest. Red dots illustrate significant changes in MEP size during pain, as reported in the original study. The diameter of each dot is scaled to the sample size of the study. VL: vastus lateralis, VM: vastus medialis, TA: tibialis anterior, BF: biceps femoris.

## References

- Bank PJ, Peper CE, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ. Motor consequences of experimentally induced limb pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2013;17:145-57.
- Beall JE, Applebaum AE, Foreman RD, Willis WD. Spinal cord potentials evoked by cutaneous afferents in the monkey. *J Neurophysiol*. 1977;40:199-211.
- Becker BJ. Synthesizing standardized mean-change measures. *Br J Math Stat Psychol Rep*. 1988;41:257-78.
- Cheong JY, Yoon TS, Lee SJ. Evaluations of inhibitory effect on the motor cortex by cutaneous pain via application of capsaicin. *Electromyograph Clin Neurophysiol*. 2003;43:203-10.
- Chipchase L, Schabrun S, Cohen L, Hodges P, Ridding M, Rothwell J, et al. A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: an international consensus study. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:1698-704.
- Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: A preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:1423-30.
- Del Santo F, Gelli F, Spidalieri R, Rossi A. Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Res*. 2007;1128:91-8.
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. 1997;114:329-38.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol*. 1998;508 ( Pt 2):625-33.
- Di Lazzaro V, Rothwell JC. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. *J Physiol*. 2014;592:4115-28.
- Dube JA, Mercier C. Effect of pain and pain expectation on primary motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2318-23.
- Endoh T, Nakajima T, Sakamoto M, Komiyama T. Effects of muscle damage induced by eccentric exercise on muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37:1151-6.
- Fadiga L, Craighero L, Dri G, Facchin P, Destro MF, Porro CA. Corticospinal excitability during painful self-stimulation in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Neurosci Lett*. 2004;361:250-3.
- Farina S, Tinazzi M, Le Pera D, Valeriani M. Pain-related modulation of the human motor cortex. *Neurol Res*. 2003;25:130-42.

Farina S, Valeriani M, Rosso T, Aglioti S, Tamburin S, Fiaschi A, et al. Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*. 2001;314:97-101.

Fierro B, De Tommaso M, Giglia F, Giglia G, Palermo A, Brighina F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: Modulatory effects on motor cortex excitability. *Exp Brain Res*. 2010;203:31-8.

Gibbons RD, Hedeker DR, Davis JM. Estimation of ES from a series of experiments involving paired comparisons. *J Educ Stat*. 1993;18:271-9.

Halkjaer L, Melsen B, McMillan AS, Svensson P. Influence of sensory deprivation and perturbation of trigeminal afferent fibers on corticomotor control of human tongue musculature. *Exp Brain Res*. 2006;170:199-205.

Henderson LA, Bandler R, Gandevia SC, Macefield VG. Distinct forebrain activity patterns during deep versus superficial pain. *Pain*. 2006;120:286-96.

Hodges PW, Smeets RJ. Interaction between pain, movement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *Clin J Pain*. 2015;31:97-107.

Johnson BT, Huedo-Medina TB. *Meta-Analytic Statistical Inferences for Continuous Measure Outcomes as a Function of Effect Size Metric and Other Assumptions*. Rockville (MD) 2013.

Kaneko K, Kawai S, Taguchi T, Fuchigami Y, Yonemura H, Fujimoto H. Cortical motor neuron excitability during cutaneous silent period. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Electromyogr Mot Contr*. 1998;109:364-8.

Kennedy DS, McNeil CJ, Gandevia SC, Taylor JL. Firing of antagonist small-diameter muscle afferents reduces voluntary activation and torque of elbow flexors. *J Physiol-London*. 2013;591:3591-604.

Kennedy DS, McNeil CJ, Gandevia SC, Taylor JL. Fatigue-related firing of distal muscle nociceptors reduces voluntary activation of proximal muscles of the same limb. *J Appl Physiol (Bethesda, Md : 1985)*. 2014;116:385-94.

Kmet LM, Lee RC, Cook LS. *Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers from a Variety of Fields*. Edmonton, Alb, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2004.

Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, Wissel J, et al. Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1053-63.

- Kofler M, Glocker FX, Leis AA, Seifert C, Wissel J, Kronenberg MF, et al. Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*. 1998;246:97-100.
- Kofler M, Valls-Sole J, Fuhr P, Schindler C, Zaccaria BR, Saltuari L. Sensory modulation of voluntary and TMS-induced activation in hand muscles. *Exp Brain Res*. 2008;188:399-409.
- Kothari M, Svensson P, Jensen J, Kjaersgaard A, Jeonghee K, Nielsen JF, et al. Training-induced cortical plasticity compared between three tongue-training paradigms. *Neuroscience*. 2013;246:1-12.
- Lackmy A, Marchand-Pauvert V. The estimation of short intra-cortical inhibition depends on the proportion of spinal motoneurons activated by corticospinal inputs. *Clin Neurophysiol*. 2010;121:612-21.
- Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, Tonali PA, et al. Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1633-41.
- Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:195-218.
- Martin PG, Weerakkody N, Gandevia SC, Taylor JL. Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *J Physiol*. 2008;586:1277-89.
- Mercier C, Leonard G. Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *Physiother Can*. 2011;63:305-14.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6:e1000097.
- Naro A, Leo A, Russo M, Quartarone A, Bramanti P, Calabro RS. Shaping thalamo-cortical plasticity: A marker of cortical pain integration in patients with post-anoxic unresponsive wakefulness syndrome? *Brain stimul*. 2015;8:97-104.
- Nijs J, Daenen L, Cras P, Struyf F, Roussel N, Oostendorp RAB. Nociception affects motor output: A review on sensory-motor interaction with focus on clinical implications. *Clin J Pain*. 2012;28:175-81.
- Pageaux B, Angius L, Hopker JG, Lepers R, Marcora SM. Central alterations of neuromuscular function and feedback from group III-IV muscle afferents following exhaustive high-intensity one-leg dynamic exercise. *Am J Physiol-Reg I*. 2015;308:R1008-20.
- Pitman BM, Semmler JG. Reduced short-interval intracortical inhibition after eccentric muscle damage in human elbow flexor muscles. *J Appl Physiol*. 2012;113:929-36.
- Racinais S, Bringard A, Puchaux K, Noakes TD, Perrey S. Modulation in voluntary neural drive in relation to muscle soreness. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102:439-46.

Reitsma ML, Tranmer JE, Buchanan DM, Vandekerckhof EG. The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994 to 2008. *Chronic Dis Inj Can.* 2011;31:157-64.

Rice DA, Graven-Nielsen T, Lewis GN, McNair PJ, Dalbeth N. The effects of experimental knee pain on lower limb corticospinal and motor cortex excitability. *Arthritis Res Ther.* 2015;17.

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. *Manual Ther.* 2014;19:288-93.

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.* 2000;882:120-7.

Schabrun SM, Burns E, Hodges PW. New Insight into the Time-Course of Motor and Sensory System Changes in Pain. *PLoS One.* 2015a;10:e0142857.

Schabrun SM, Christensen SW, Mrachacz-Kersting N, Graven-Nielsen T. Motor Cortex Reorganization and Impaired Function in the Transition to Sustained Muscle Pain. *Cerebr Cortex (New York, NY : 1991).* 2015b.

Schabrun SM, Hodges PW. Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J Pain.* 2012;13:187-94.

Schabrun SM, Jones E, Kloster J, Hodges PW. Temporal association between changes in primary sensory cortex and corticomotor output during muscle pain. *Neuroscience.* 2013;235:159-64.

Smith JL, Martin PG, Gandevia SC, Taylor JL. Sustained contraction at very low forces produces prominent supraspinal fatigue in human elbow flexor muscles. *J Appl Physiol.* 2007;103:560-8.

Suppa A, BIASIOTTA A, Belvisi D, Marsili L, La Cesa S, Truini A, et al. Heat-evoked experimental pain induces long-term potentiation-like plasticity in human primary motor cortex. *Cerebr Cortex.* 2013;23:1942-51.

Svensson P, Miles TS, McKay D, Ridding MC. Suppression of motor evoked potentials in a hand muscle following prolonged painful stimulation. *Eur J Pain.* 2003;7:55-62.

Tamburin S, Manganotti P, Zanette G, Fiaschi A. Cutaneomotor integration in human hand motor areas: Somatotopic effect and interaction of afferents. *Exp Brain Res.* 2001;141:232-41.

Tsao H, Tucker KJ, Hodges PW. Changes in excitability of corticomotor inputs to the trunk muscles during experimentally-induced acute low back pain. *Neuroscience.* 2011;181:127-33.

Urban PP, Solinski M, Best C, Rolke R, Hopf HC, Dieterich M. Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation. *Muscle Nerve.* 2004;29:663-9.

Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Le Pera D, Profice P, et al. Inhibition of biceps brachii muscle motor area by painful heat stimulation of the skin. *Exp Brain Res.* 2001;139:168-72.

Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D, et al. Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clin Neurophysiol.* 1999;110:1475-80.

Zhang Y, Boudreau S, Wang M, Wang K, Sessle B, Arendt-Nielsen L, et al. Effects of periodontal afferent inputs on corticomotor excitability in humans. *J Oral Rehabil.* 2010;37:39-47.

# Annexe II : Effect of Tonic Pain on Motor Acquisition and Retention while Learning to Reach in a Force Field

Coauteurs : Mélanie Lamothe<sup>1,2</sup>, Jean-Sebastien Roy<sup>1,2</sup>, Jason Bouffard<sup>1,2</sup>, Martin Gagné<sup>1</sup>, Laurent J. Bouyer<sup>1,2</sup>, Catherine Mercier<sup>1,2</sup>

1- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRS),  
Québec City (Québec), Canada

2- Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Québec City  
(Québec), Canada,

Publié dans *PLOS one* le 9 Juin 2014. PLoS ONE 9(6): e99159

## Résumé

La majorité des patients recevant de la réadaptation intensive afin d'améliorer la fonction motrice de leur membre supérieur vit avec de la douleur. Malgré cela, l'effet de la douleur sur la capacité à apprendre une tâche motrice est encore inconnu. L'objectif de cette étude était de déterminer si la présence de douleur expérimentale tonique interférait avec les phases d'acquisition et de rétention de l'apprentissage moteur associé à l'entraînement dans une tâche d'atteinte. Vingt-neuf participants en santé ont été randomisés à un groupe Contrôle ou Douleur (recevant une crème de capsaïcine topique sur le bras durant l'entraînement au Jour 1). Lors de deux journées consécutives, les participants réalisaient des mouvements balistiques vers deux cibles (NEAR/FAR) avec un exosquelette robotisé. Au Jour 1, la tâche était réalisée sans (ligne de base) et avec un champ de force (adaptation). La tâche d'adaptation était répétée au Jour 2. La performance à la tâche était évaluée en mesurant la distance entre l'index et la cible à la fin du mouvement d'atteinte. Les stratégies motrices étaient évaluées en mesurant l'angle initial de la déviation de la trajectoire de l'index par rapport à la ligne droite reliant le point de départ et la cible. Les résultats démontrent que la douleur tonique n'affecte pas la ligne de base. Les deux groupes ont aussi amélioré la performance à travers le temps ( $p < 0,001$ ), mais le groupe Douleur avait plus d'erreurs à la fin du mouvement que le groupe Contrôle pour la cible FAR lors de l'acquisition et la rétention ( $p = 0,030$ ). Par ailleurs, une interaction Groupe x Temps ( $p = 0,028$ ) a été observée sur l'angle initial de déviation, suggérant, qu'en présence de Douleur, les participants faisaient davantage d'ajustements anticipatoires que les Contrôles avec l'entraînement. Il est intéressant de noter que le comportement du groupe Douleur était très stable entre la fin du Jour 1 (douleur) et le début du Jour 2 (sans douleur), indiquant que les différences observées ne peuvent pas être expliquées uniquement par un impact direct de la douleur sur la performance. Cela suggère que si des individus apprennent à bouger différemment avec la douleur, ils pourraient maintenir ces stratégies altérées.



# Effect of Tonic Pain on Motor Acquisition and Retention while Learning to Reach in a Force Field

Mélanie Lamothe<sup>1,2</sup>, Jean-Sébastien Roy<sup>1,2</sup>, Jason Bouffard<sup>1,2</sup>, Martin Gagné<sup>1</sup>, Laurent J. Bouyer<sup>1,2</sup>, Catherine Mercier<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIIS), Quebec City, Quebec, Canada, <sup>2</sup> Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada

## Abstract

Most patients receiving intensive rehabilitation to improve their upper limb function experience pain. Despite this, the impact of pain on the ability to learn a specific motor task is still unknown. The aim of this study was to determine whether the presence of experimental tonic pain interferes with the acquisition and retention stages of motor learning associated with training in a reaching task. Twenty-nine healthy subjects were randomized to either a Control or Pain Group (receiving topical capsaicin cream on the upper arm during training on Day 1). On two consecutive days, subjects made ballistic movements towards two targets (NEAR/FAR) using a robotized exoskeleton. On Day 1, the task was performed without (baseline) and with a force field (adaptation). The adaptation task was repeated on Day 2. Task performance was assessed using index distance from the target at the end of the reaching movement. Motor planning was assessed using initial angle of deviation of index trajectory from a straight line to the target. Results show that tonic pain did not affect baseline reaching. Both groups improved task performance across time ( $p < 0.001$ ), but the Pain group showed a larger final error (under-compensation) than the Control group for the FAR target ( $p = 0.030$ ) during both acquisition and retention. Moreover, a Group  $\times$  Time interaction ( $p = 0.028$ ) was observed on initial angle of deviation, suggesting that subjects with Pain made larger adjustments in the feedforward component of the movement over time. Interestingly, behaviour of the Pain group was very stable from the end of Day 1 (with pain) to the beginning of Day 2 (pain-free), indicating that the differences observed could not solely be explained by the impact of pain on immediate performance. This suggests that if people learn to move differently in the presence of pain, they might maintain this altered strategy over time.

**Citation:** Lamothe M, Roy J-S, Bouffard J, Gagné M, Bouyer LJ, et al. (2014) Effect of Tonic Pain on Motor Acquisition and Retention while Learning to Reach in a Force Field. PLoS ONE 9(6): e99159. doi:10.1371/journal.pone.0099159

**Editor:** Alessio Avenanti, University of Bologna, Italy

**Received:** November 29, 2013; **Accepted:** May 12, 2014; **Published:** June 9, 2014

**Copyright:** © 2014 Lamothe et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This study was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)[MOP-125869] and by a seed grant from the Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et en intégration sociale (CIRRIIS). ML was supported by a studentship from the CIRRIIS. JSR was supported by a salary award from the Fonds de la recherche Québec – Santé (FRQS). JB was supported by studentships from the FRQS, CIHR and Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST). CM was supported by salary awards from the CIHR and FRQS. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: catherine.mercier@rea.ulaval.ca

## Introduction

Pain is one of the most common and disabling symptoms following injury to the peripheral (e.g. amputation) or central nervous system (e.g. spinal cord injury or stroke). In motor rehabilitation programs, a large proportion of patients receiving intensive training to improve their upper limb function experience neuropathic pain. Epidemiologic data indicate that compared to patients with similar injuries but without associated pain, patients experiencing pain exhibit poorer motor outcomes, suggesting that they might have limited ability to relearn previous motor patterns, or to learn new ones in order to compensate for residual deficits. For example, four months after a stroke, 32% of patients suffer from moderate to severe pain,[1] and pain is associated to a poorer sensorimotor recovery.[2,3] After an amputation, pain affects 50–80% of patients,[4,5] and is associated with less success in learning to use a prosthesis efficiently.[6,7]

In parallel, studies using experimental pain in humans and animals have shown that pain exerts modulatory influences over the activity in motor pathways. It has been demonstrated that pain

can lead to a reduction of maximal voluntary contraction, a decrease in endurance and changes in coordination during dynamic motor tasks (see [8–11] for reviews), although the cause of these alterations in motor function are still not fully understood. Several studies have also investigated the influence of pain on corticospinal excitability by looking at motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation (TMS) applied over M1.[11–13] Most of these studies reported that different types of acute experimental pain applied within or close to the target muscle exert an inhibitory influence on corticospinal excitability.[14–26] Some studies have obtained apparently contrasting results, reporting motor facilitation [27–29]. However, in the latter, motor evoked potentials were either recorded in active muscles (while matching the force level, and not the level of EMG) or in muscles proximal to the application of pain, which might explain the differences observed. The corticospinal inhibition generally observed in the presence of pain might hamper optimal neural activation and immediate motor performance. But even more importantly, it might impair the plastic potential of the motor cortex and the ability to learn, or relearn in the case of

rehabilitation, a motor task. Evidence supporting this view comes from a study in which healthy volunteers were trained in a tongue-protrusion task, with or without local application of capsaicin.[30] Although participants improved their performance in the motor task following training in both the painful and nonpainful conditions, the improvement was significantly lower in the presence of pain. In addition, pain suppressed the training-induced motor plasticity effects (e.g. increased excitability) observed in the control condition. It is not possible however to determine whether the lack of corticospinal facilitation was caused by poorer motor performance, or was a result of a lower/less effective training in response to pain (the number of trials was similar between groups, but not necessarily the intensity/duration of each trial). Moreover, contrasting results have been obtained by Ingham et al.,[31] who did not observe any effect of local pain (resulting from hypertonic saline injection into FDI) on the plasticity induced by repetitive finger movements.

An important question regarding the effect of pain on motor learning concerns its impact on the retention of performance. To establish that a novel task has been learned, other criteria need to be met beyond a simple improvement in performance occurring within a training session. Indeed, motor learning involves several steps: improvement in performance during training (acquisition), transfer to longer-term memory (consolidation), and the ability to recall the stored motor memory (retention).[32] In the studies presented above, motor improvement was observed in the presence of pain, but motor retention was not assessed. It is well known from the motor learning literature that motor gains observed during training are not always predictive of longer-term gains.[33] From a clinical perspective, it is the retention of the learned behaviour that is the critical outcome, much more than the improvement during the therapy itself.

Application of low-frequency (inhibitory) repetitive TMS to M1 prior to force field exposure has been shown to disrupt the retention of this type of learning when tested 24 h later, without affecting performance during the acquisition phase. It suggests that M1 might be important for initiating the development of longer-term motor memories.[34] It has been hypothesized that motor cortex inhibition induced by pain might reflect a 'partial motor decerebration' in order to promote spinal protective reflexes.[12] Pain might therefore potentially exert an effect on M1 that is similar to the inhibition induced by low-frequency repetitive TMS. If M1 plays an important role in the development and consolidation of motor memories, it can then be hypothesized that pain might affect these processes and thereby interfere not only with acquisition during motor learning, but also (and perhaps more importantly) with consolidation and retention of motor memories.

The general objective of this study was to determine whether the presence of experimental tonic pain interferes with motor learning associated with training in a reaching task. To achieve this goal, we compared two experimental groups (Control and Pain) during a force field adaptation task performed on two consecutive days. Subjects were tested during both baseline and perturbed reaching movements on Day 1 (with or without pain), and only in the perturbed movement condition without pain on Day 2. Specific objectives were to determine the effect of tonic pain on motor performance during: [1] an unperturbed reaching task (baseline performance); [2] the acquisition stage of learning (i.e. change in performance between the beginning and the end of force-field exposure on Day 1); [3] the retention stage of learning (i.e. movement kinematics at the beginning of force-field exposure on Day 2 compared to Day 1). A tonic pain model (induced experimentally using capsaicin cream) that does not occur/

increase in relation to specific movements was selected as this type of pain is frequent in patients with neuropathic pain who face major motor learning challenges during rehabilitation, such as patients with spinal cord injury, amputation or stroke. The long-term goal is to understand how pain affects motor learning abilities in these clinical populations. However, studying experimental acute pain in healthy subjects is a necessary first step to control for potential confounds that would be faced in populations with neuropathic pain, such as the presence of lesions to the central nervous system, alterations in sensory feedback, peripheral biomechanical constraints, sleep disorders, medication, etc.

## Methods

### Ethics statement

The ethical review board of the Institut de réadaptation en déficience physique de Québec (IRDPO, Québec, Canada) approved the study. All participants provided their written informed consent prior to inclusion. The individual appearing on Figure 1 in this manuscript has given written informed consent (as outlined in PLOS consent form) to publish his photograph.

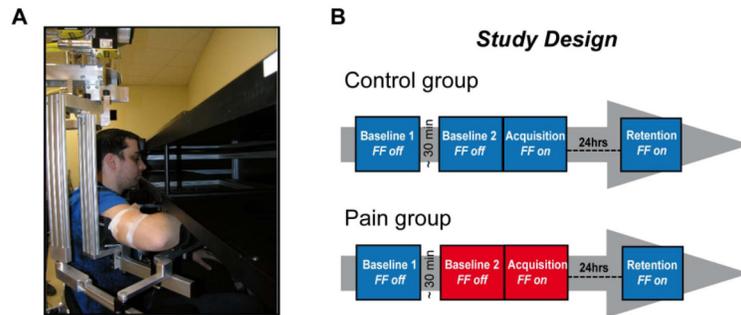
### Sample and study design

Thirty right-handed healthy individuals with no reported history of neurological or musculoskeletal problems that could affect performance during the task were recruited and randomized to either the Control group or the Pain group. One subject from the Control group was excluded from the analyses because he reported shoulder pain at the end of the experiment on Day 1.

Experiments were carried out on two consecutive days. The reaching task was assessed using a KINARM robotized exoskeleton (BKIN Technologies, Canada), that allows force field application at a given joint.[35] On Day 1, subjects performed the reaching task before and during force field exposure. Two blocks of baseline measurements (without force field) were recorded for both groups. Experimental pain (for the Pain group) was induced between the two baseline measurements. Together, the two baseline measurements therefore allowed assessing whether pain altered the initial motor pattern (*Objective 1*). Immediately after the last reaching trial in the second baseline assessment, the force field was unexpectedly applied (subjects were aware that a perturbation was going to be applied, but the moment and the nature of the perturbation were unknown) and the subjects had to adapt to the resulting perturbation (*Objective 2*, Acquisition). Note that during Acquisition, subjects in the Pain group were still experiencing pain. On Day 2, subjects performed the reaching task only during exposure to the force field (*Objective 3*, Retention – the same force field as Day 1, and subjects were not informed prior to the first reaching movement that the force field was turned on). No wash-out period was performed at the end of Day 1, and no baseline measurement without the force field was performed on Day 2, as it can reduce retention.[36] No pain was applied on Day 2. Figure 1 summarizes the study design.

### Experimental pain

Subjects were informed of their group assignment after Baseline 1. The experimental tonic pain was induced with a single topical application of 1% capsaicin cream. A thin layer (~1 mm) of cream forming a 1 cm-wide ring was applied around the upper arm (just above the elbow) of the trained limb. Once the cream was applied, subjects had to verbally rate their pain intensity every 3 minutes using a numeric rating scale (NRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (the worst pain that can be imagined). The experiment resumed when pain reached a plateau (average of  $25.1 \pm 3.9$  minutes). A



**Figure 1. Experimental set-up and design.** **Panel A** - Subjects made right arm ballistic reaching movements to visual targets using the KINARM robotic exoskeleton. The zone on the upper arm where the capsaicin was applied is shown. **Panel B** - On Day 1, two blocks of baseline measurements (without force field) were recorded for both groups. The Acquisition period (with force field perturbation) began immediately after the end of Baseline 2. On Day 2, only one block with the force field was performed to evaluate the Retention. Each block includes 50 trials/target. For the Pain group, the red indicates when the capsaicin was present (single application between Baseline 1 and 2).  
doi:10.1371/journal.pone.0099159.g001

wait period of 30 minutes was also imposed to the Control group between Baseline 1 and Baseline 2.

#### Task description and instrumentation

Subjects made right arm ballistic reaching movements to visual targets using the KINARM robotic exoskeleton. They performed the reaching movements, with the arm in the horizontal plane, to one of two targets (random sequence) located 10 cm away from the central starting position (one at 120° (FAR) and one at 300° (NEAR) – i.e. requiring multijoint coordination of the elbow [flexion-extension] and shoulder [horizontal adduction-abduction]). The central starting position was determined in order to achieve a standardized posture of 50° of horizontal abduction [with respect to the sagittal plane] and 90° of elbow flexion). Note that the KINARM exoskeleton allows movement at the elbow and the shoulder, but not at the wrist. Visual feedback of index position, start position, and targets was presented in the same plane as the arm using an overhead projector and a half-silver mirror.

From the starting position, subjects were instructed to “shoot” through the target as quickly and precisely as possible, beginning their movement as soon as the target appeared in the virtual environment. As soon as the index crossed an invisible 10-cm radius circle centered on the starting position, the robot produced a dampening field to rapidly stop the movement.[37,38] The robot then actively returned the hand to the start position. The color of the target at the end of the trial provided feedback to the subject on both the precision and the time needed to cross the 10 cm radius. This visual feedback was important especially with regard to the speed of the movement, in order to obtain ballistic movements with similar velocities (and hence similar force field magnitudes) across conditions and subjects. For a trial to be considered successful, the movement duration had to be below 700 ms (including reaction time). If the duration of the movement was below 700 ms and the index hit the target, the target turned green. If the duration of the movement was below 700 ms but the index missed the target, it turned yellow. Finally, if the duration of movement was too long, the target turned red.

One hundred trials (50/target) were performed in each period (i.e. for each Baseline 1 and 2, Acquisition and Retention). A velocity-dependent resistive force ( $-3 \text{ Nm}\cdot\text{s}/\text{rad}$ ) was applied at the elbow by the KINARM during the Acquisition and Retention periods. Joint angular positions of the elbow and shoulder were

obtained from KINARM motor encoders and sampled at 1 kHz. The position of the index was computed in real-time by the Dexter-E software of the KINARM system. Data processing was made with Matlab (MathWorks, R2011b).

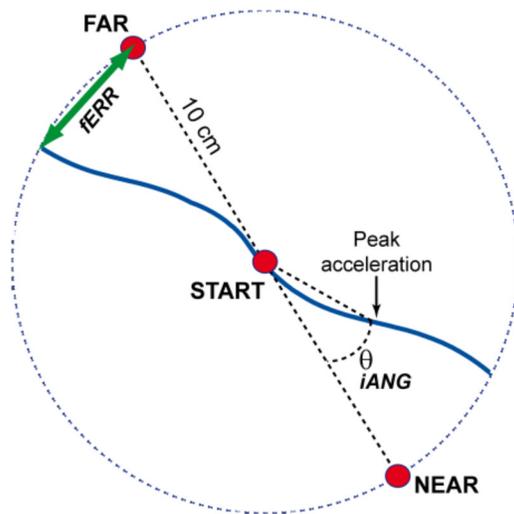
#### Variables and analyses

Two main variables were used to assess motor performance: the initial angle of deviation (iANG) and the final error (fERR). The iANG reflects subject’s motor planning as it is based on the initial part of the movement only (prior to the first peak of acceleration). iANG was computed as the angle between: 1) a line joining the position of the index at movement onset and the target; and 2) another line joining the position of the index at movement onset and at its first peak of acceleration (see Figure 2). As the first peak of acceleration occurs early in the index trajectory, the initial angle of deviation is not likely to be influenced by sensory feedback. The fERR was used as an indicator of task performance, as the explicit aim of the task was to “shoot” through the target with the index as precisely as possible. It was measured as the distance between the index and the target when the index crossed the invisible 10-cm radius circle centered on the starting position. It is important to note that both variables are signed values, negative values reflecting an under-compensation for the force-field (i.e. a deviation in the direction in which the limb is pushed by the force-field), while positive values reflect an over-compensation.

As the force field applied was velocity-dependent, average movement speed (total index distance/total movement time (excluding reaction time)) was also computed and analyzed to ensure a comparable force-field perturbation during the Adaptation phase on both days.

Each variable was plotted as a function of trial number to obtain time course curves. The following sections of the time course curves were then defined and used for statistical comparisons:

- Baseline 1 and 2 – last 10 trials of each Baseline period.
- Early Adaptation - trials 2 to 11 of the Adaptation period (e.g. during force-field application; Day 1 or 2) (the first trial was never included in the analysis window as the force field was turned on unexpectedly).
- Late Adaptation - last 10 trials of the Adaptation period (e.g. during force-field application; analyzed for Day 1 only).



**Figure 2. Selected kinematic variables.** This figure depicts the kinematic variables extracted from index finger trajectories, using examples of typical trials early in the Acquisition period (i.e. trajectories are strongly deviated in the direction of the force field). The  $fERR$  is measured as the distance between the index and the target when the index crossed the invisible 10-cm radius circle centered on the starting position. The  $iANG$  is computed as the angle between: 1) a line joining the position of the index at movement onset and the target; and 2) another line joining the position of the index at movement onset and at its first peak of acceleration.  
doi:10.1371/journal.pone.0099159.g002

Descriptive statistics are reported as mean  $\pm$  standard deviation. Statistical analyses for all variables consisted of three-way repeated measures ANOVAs to evaluate the between-group effect (Pain vs. Control), and the within group effects of Target (NEAR/FAR), and Time. For Objective 1, Time factor had two levels, Baseline 1 and Baseline 2. For Objectives 2 and 3 (tested in the same analysis), Time factor had three levels, Early Adaptation Day 1, Late Adaptation Day 1 and Early Adaptation Day 2. Post-hoc analyses were performed using a Sidak correction for multiple comparisons. All statistical analyses were performed using SPSS 13 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

The Control ( $n = 14$ , 8 females, aged  $26.6 \pm 4.8$ ) and Pain Groups ( $n = 15$ , 7 females, aged  $25.8 \pm 4.1$ ) were similar in terms of age or sex. During the application of pain on Day 1, the average pain intensity was of  $7.8 \pm 0.9$  at the beginning of Baseline 2 and of  $7.5 \pm 1.0$  at the end of the Adaptation period. Pain was therefore at a high level and remained stable throughout the experiment.

### Effect of pain on baseline motor performance

ANOVAs performed to assess the impact of pain on baseline performance revealed no effect of Group or Time  $\times$  Group interaction on either  $iANG$  or  $fERR$ , which shows that pain induction between both baselines for the Pain group did not alter motor performance. The only significant difference was found between targets for both  $iANG$  ( $p = 0.003$ ) and  $fERR$  ( $p < 0.001$ ), reflecting small differences in the movement kinematics.

The fact that pain had no impact on baseline motor performance is essential to the interpretation of subsequent

analyses, especially considering that the Pain group was tested with pain on Day 1 (during acquisition), and without pain on Day 2.

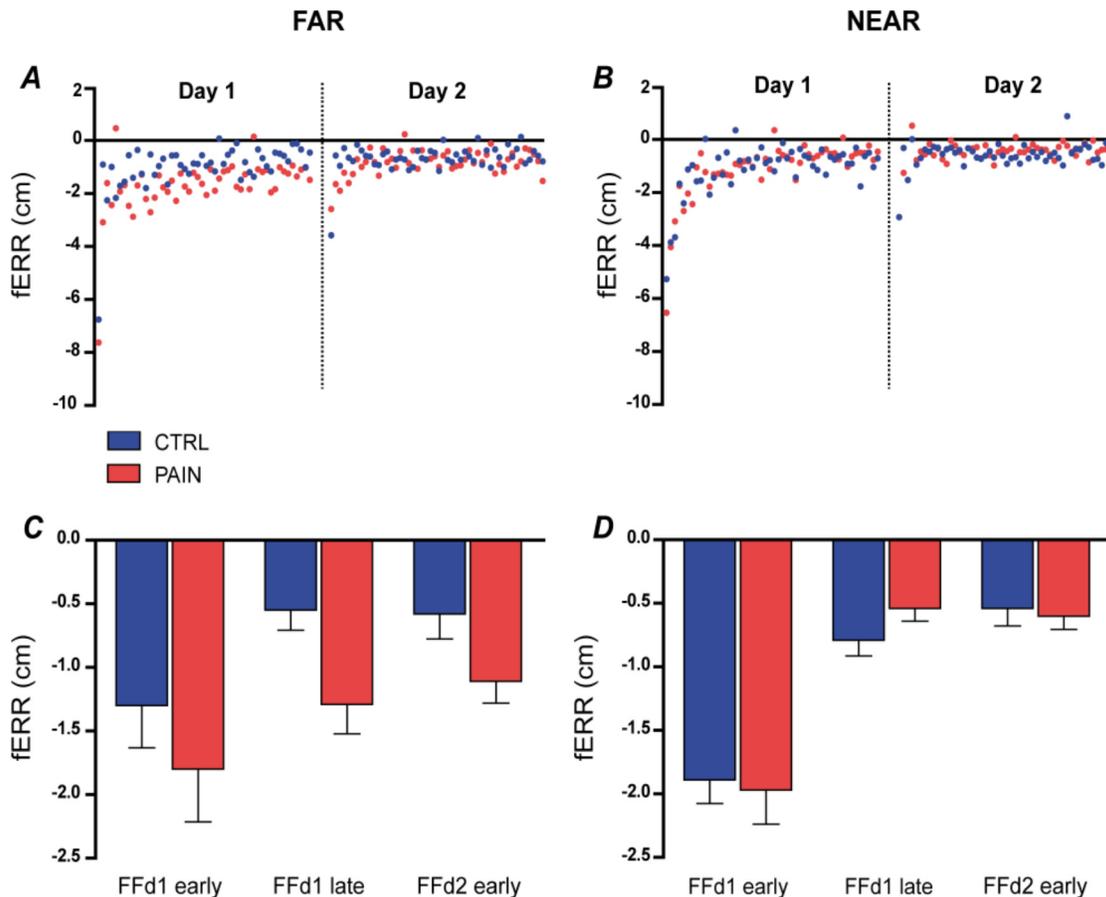
### Effect of pain on motor acquisition and retention

On Day 1 (acquisition), the force field perturbation induced substantial movement errors for both groups in the early period of Adaptation. Rapidly, task performance improved and motor strategy adjusted as outlined by the time course of these variables (Figures 3 and 4). On Day 2 (retention), both variables returned to the point at which they were at the end of Day 1 as early as on the second reaching movement in the force field (Figures 3 and 4, panels A and B).

For  $iANG$ , there was no Group effect ( $p = 0.249$ ), while the expected main effect of Time was observed ( $p < 0.001$ ). Post-hoc analysis for the main effect of Time showed that subjects exhibited a reversal of the direction of their initial deviation during the Acquisition phase (Day 1 Late adaptation vs. Day 1 Early adaptation;  $p < 0.001$ ): early in the force field the hand was deflected in the direction of the force field, but later they started to initiate their movement in the opposite direction in anticipation of the perturbation (Figure 4). Next-day retention of this strategy was demonstrated by a significant difference between Day 1 Early adaptation and Day 2 Early adaptation ( $p < 0.001$ ), and absence of difference between Day 1 Late adaptation and Day 2 Early adaptation ( $p = 0.246$ ). This phenomenon was more pronounced in the Pain group as outlined by a Time  $\times$  Group interaction ( $p = 0.028$ ). The post-hoc comparisons showed no statistically significant difference between groups at any time point, although a trend was observed on Day 2 ( $p = 0.074$ ; Day 1 Early  $p = 0.345$ , Day 1 Late  $p = 0.227$ ). Nevertheless the presence of a significant interaction showed that the strategy of both groups evolved differently over time, subjects from the Pain group making larger feedforward adjustments in anticipation of the force field perturbation.

For  $fERR$ , analyses showed no Group effect ( $p = 0.100$ ) and the expected significant main effect of Time ( $p < 0.001$ ). Further a Target  $\times$  Group interaction ( $p = 0.035$ ) was observed (Figure 3). Post-hoc analysis for the main effect of Time showed that, for both groups, task performance improved during the Acquisition phase (Day 1 Late adaptation vs. Day 1 Early adaptation;  $p < 0.001$ ). Next-day retention was demonstrated by a significant difference between Day 1 Early adaptation and Day 2 Early adaptation ( $p < 0.001$ ), and absence of difference between Day 1 Late adaptation and Day 2 Early adaptation ( $p = 0.648$ ). This reflects that both groups decreased their final error during Acquisition, and exhibited retention on Day 2. However the decomposition of the Target  $\times$  Group interaction revealed a systematic difference between groups for the FAR target ( $p = 0.030$ ; no difference was observed for the NEAR target,  $p = 0.812$ ). The Pain group showed more negative (counter-clockwise) final error for the FAR target, indicating that they systematically under-compensated for the effect of the force field.

The analysis of average movement speed showed only a significant effect of Time ( $p < 0.001$ ). Post-hoc analysis indicated that movement speed was significantly smaller ( $p < 0.01$ ) on Day 1 Early adaptation ( $37.0 \text{ cm/s} \pm 1.8$ ), but did not differ ( $p = 0.255$ ) between Day 1 Late adaptation ( $40.3 \text{ cm/s} \pm 1.9$ ) and Day 2 Early Adaptation ( $41.5 \text{ cm/s} \pm 2.0$ ). The lack of difference between groups ensures that no systematic difference in the velocity-dependent force-field exposure can account for the differences observed between groups on the other variables.



**Figure 3. Changes in mean error (fERR) across time for each group.** Panel A shows the time course for the FAR target, and Panel B for the NEAR target. Panels C and D show the average fERR for each group on sections of the time course selected for statistical analyses (Early/Late Day 1 and Late Day 2), respectively for FAR and NEAR target. Both groups improved their performance on Day 1, as illustrated by the rapid decay of fERR over trials. A strong Retention is demonstrated by a better performance on Early Day 2 compared to Early Day 1. However while both groups show very similar performance for the NEAR target, the Pain group systematically shows larger errors for the FAR target. This difference is still observed on Day 2, when all subjects are tested pain-free. Error bars show the standard error of mean (SEM).  
doi:10.1371/journal.pone.0099159.g003

## Discussion

Results of this study show that the presence of a significant level of acute tonic pain ( $\sim 7.5/10$ ) did not influence baseline motor performance in a simple reaching task. Moreover subjects still significantly improved their performance in a new reaching adaptation task when training with pain, and exhibited retention when tested pain free 24 hours later. However two main differences were observed between the Pain and Control Groups. First, the Pain group showed larger changes in their feedforward strategy to minimize movement error in the force field over time, irrespective of the target. Second, the Pain group exhibited a systematic under-compensation for the force field in their final errors for one of the two targets (FAR).

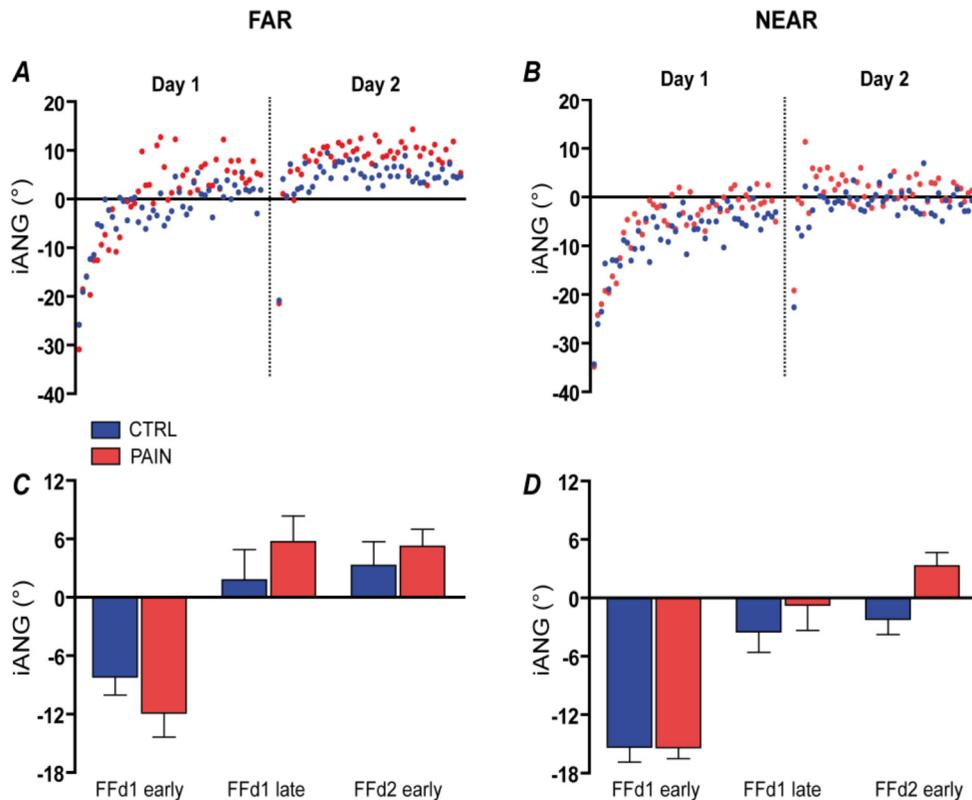
### Effect of pain on baseline reaching motor performance

The large majority of previous studies that assessed the impact of pain on upper limb motor control have been designed to understand the impact of musculoskeletal pain. In these studies,

pain was applied to a very focused region, often modulated by the movement itself, and induced no or only slight kinematics changes.[39–44] The capsaicin pain model used in the present study is more consistent with neuropathic pain, a type of pain that is unrelated to movement as well as more constant and diffuse. To our knowledge only one previous study used capsaicin, and reported no impact on upper limb kinematics [45], which is consistent with our results.

### Effect of pain on motor strategy during acquisition and retention

Interestingly, the evolution of the motor strategy over time to attain the task's goal differed between groups. When they initially faced the force field on Day 1, the Pain group tended to be more deviated in the direction of the force field than the Control group, despite experiencing similar force field intensity. Progressively both groups modified their motor planning to counteract the force field, and initiated their movement trajectory at an angle (away from a



**Figure 4. Changes in initial angle of deviation (iANG) across time for each group.** Panel A shows the time course for the FAR target, and Panel B for the NEAR target. Panels C and D shows the average iANG for each group on sections of the time course selected for statistical analyses (Early/Late Day 1 and Late Day 2), respectively for FAR and NEAR target. On Day 1, both groups exhibited a reversal of the direction of their iANG: early in the force field their hand was deflected in the direction of the force field (negative angle value). Progressively, the movement was initiated in the opposite direction in anticipation of the perturbation. At the beginning of Day 2 iANG direction was opposite to the deviation produced by the force field and similar to what was seen at the end of Day 1, demonstrating the retention of the feedforward strategy acquired on Day 1. Error bars show the standard error of mean (SEM). doi:10.1371/journal.pone.0099159.g004

straight line) opposite to that of the force field deviation. This change in iANG was larger for the Pain group, resulting in a significant Time  $\times$  Group interaction. This result indicates that subjects in pain increased more their feedforward preparation for the perturbation. Why would subjects with pain adopt a different strategy to achieve the same global result? As the same phenomenon was observed for both the FAR and NEAR targets, it seems unlikely that this pattern resulted from a different impact of pain on flexor vs. extensor muscles. One potential explanation is that subjects in pain use a larger adjustment in the feedforward component of movement to avoid the need for subsequent online error correction. Online corrections require proprioceptive information, and several studies suggest that experimental pain affects proprioception.[46–48]

A few studies have investigated the role of proprioceptive feedback in adaptation to force fields during reaching, and have shown that visual feedback can largely compensate for deficient proprioceptive feedback.[49–52] A very interesting observation comes from a study in which the effect of visual feedback (visual feedback about whole movement trajectory vs. feedback about final error only) on force field adaptation was assessed.[49] They found that although both conditions led to comparable terminal

accuracy, this accuracy was achieved differently across conditions: with visual feedback, adapted trajectories in force fields were straight whereas without it, they remained curved (which was evidenced partly by larger initial angles). These results suggest that trajectory shape is influenced by the calibration of available sensory feedback signals. As pain was found to influence the evolution of trajectories across trials in the present study, either directly or via an impact on proprioceptive feedback, it would be of interest to assess the effect of pain on motor learning in a context where the subjects cannot rely on visual feedback.

#### Effect of pain on task performance during acquisition and retention

In this experiment, fERR, used to assess subjects' task performance, showed an impact of pain both during the acquisition (with pain) and on next-day retention (tested pain-free). The fact that the differences observed remained on Day 2 indicates that increased errors cannot solely be explained by the impact of pain on immediate performance. It rather suggests that pain interfered with the acquisition process itself. Importantly however, this deficit was observed only for the FAR target. How

can differences between targets be explained? Adapting to the force field for the FAR target does not appear to be a more challenging task, as the errors observed for the Control group on Early Day 1 were not statistically different than for the NEAR target. However both targets required different patterns of multijoint coordination. Reaching towards the NEAR target involved horizontal abduction (average excursion of  $21.2 \pm 1.3$ ) combined with elbow flexion ( $20.4 \pm 1.1$ ), while the FAR target required horizontal adduction ( $20.9^\circ \pm 1.2$ ) combined with elbow extension ( $25.4^\circ \pm 1.7$ ). The fact that the FAR target required more elbow excursion, and that both pain and the force field were acting at the elbow, might contribute to explain the observed results. A recent study has shown that the patterns of motor control adaptation to a noxious stimulation (hypertonic saline injection) differ according to the task performed.[53] In this study, no changes were observed in motor tasks involving fewer degrees of freedom, which might be explained by the limited potential to use an alternative strategy or by the high cost associated with such compensation. These results cannot be directly translated to the context of our study, as both the pain model and the experimental paradigm employed (lower limb tasks, without a learning component) were very different. Nevertheless, they illustrate the fact that the task constraints can interact with the strategy used in the presence of acute pain.

Such task dependency of motor control adaptation to pain might also contribute to explain discrepancies between the results obtained in previous studies. Boudreau et al. showed that local pain induced by capsaicin interfered with motor acquisition during a tongue protrusion tracking task.[30] In this study,[30] capsaicin was applied directly on the effector (tongue) that applied force on a lever. During the execution of this type of tasks, increased level of pain during practice have been reported.[54] As a result, the difference in motor behaviour might reflect a strategy to minimize pain (such as undershooting or decreasing the duration of the effort). Using a different pain model (hypersaline injection in agonist muscle), Ingham et al. [31] observed no impact of pain on the rate of improvement during training on a task requiring brisk finger movements when proper feedback was provided to ensure comparable levels of training in the presence vs. absence of pain. However, as this study focused mainly on plastic changes within M1 rather than on behavioural improvement, the motor task selected was much simpler than in the present study or that of Boudreau et al. The differences highlighted between the few existing studies emphasize the need for more studies investigating different pain models (including pain related or not to the performed movement) and different types of motor tasks, as the impact of pain on learning appears likely to vary according to these factors.

## References

- Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, Norrving B, Lindgren A (2006) Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 590–595.
- Lundstrom E, Smits A, Terent A, Borg J (2009) Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol* 16: 188–193.
- Roosink M, Renzenbrink GJ, Buitenweg JR, Van Dongen RT, Geurts AC, et al. (2011) Persistent shoulder pain in the first 6 months after stroke: results of a prospective cohort study. *Arch Phys Med Rehabil* 92: 1139–1145.
- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P (1985) Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 21: 267–278.
- Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, van der Schans CP (2000) Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 87: 33–41.
- Datta D, Selvarajah K, Davey N (2004) Functional outcome of patients with proximal upper limb deficiency—acquired and congenital. *Clin Rehabil* 18: 172–177.

## Maintenance of performance/strategy in the pain-free state

Interestingly, behaviour of the Pain group was very similar from the end of Day 1 (with pain) to the beginning of Day 2 (pain-free). This indicates that the differences observed between groups cannot be explained solely by the impact of pain on immediate performance. This is a clinically relevant observation as it suggests that motor strategies developed in the presence of acute pain might be maintained over time. It has been argued that departure from “normal” movement patterns in response to pain may not be ideal and might lead to detrimental effects in the long term, although the alternative strategy employed is effective in the short term to achieve the task's goal.[10] Although this remains speculative, long-term detrimental effects could be due to factors such as increased or modified load, decreased movement amplitude, decreased movement variability, etc.[10] Interestingly, our results show that even tonic widespread pain, which cannot be avoided by altering the movement pattern, can result in persistent alterations in motor performance.

## Conclusions

In conclusion, the results of this study show that tonic pain: 1) had no impact on baseline reaching performance; 2) resulted in more final error (under-compensation) for one target in both the acquisition and retention phases of learning during reaching tasks perturbed by a force-field; 3) resulted in a slightly altered motor strategy consisting in a larger adjustment in the feedforward component of the movement. Importantly, the strategy and performance of Day 1 carried over to the next day, despite the fact that subjects were retested in the absence of pain. This is an important observation as it suggests that even in the case of short-duration pain, moving differently while in pain can have an impact on how people will move subsequently even when pain is gone.

Comparison of these results with previous studies stresses the need for more studies on the effect of pain on motor learning to investigate the effect of different pain models, but also of different motor tasks involving visual feedback or not.

## Acknowledgments

The authors wish to thank Mathieu Baril for technical development.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CM LJB JSR. Performed the experiments: ML MG. Analyzed the data: ML JSR JB MG LJB CM. Contributed reagents/materials/analysis tools: JB MG LJB. Wrote the paper: ML JSR JB MG LJB CM.

- Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ, Burgess AR (2001) Use and satisfaction with prosthetic devices among persons with trauma-related amputations: a long-term outcome study. *Am J Phys Med Rehabil* 80: 563–571.
- Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T (2008) Muscle pain: sensory implications and interaction with motor control. *Clin J Pain* 24: 291–298.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L (2008) Impact of clinical and experimental pain on muscle strength and activity. *Curr Rheumatol Rep* 10: 475–481.
- Hodges PW, Tucker K (2011) Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain* 152: S90–98.
- Bank PJ, Peper CE, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ (2013) Motor consequences of experimentally induced limb pain: a systematic review. *Eur J Pain* 17: 145–157.
- Farina S, Tinazzi M, Le Pera D, Valeriani M (2003) Pain-related modulation of the human motor cortex. *NeuroRes* 25: 130–142.
- 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.

14. Cheong JY, Yoon TS, Lee SJ (2003) Evaluations of inhibitory effect on the motor cortex by cutaneous pain via application of capsaicin. *Electromyogr/Clin Neurophysiol* 43: 203–210.
15. Dube JA, Mercier C (2011) Effect of pain and pain expectation on primary motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol* 122: 2318–2323.
16. Farina S, Valeriani M, Rosso T, Aglioti S, Tamburin S, et al. (2001) Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* 314: 97–101.
17. Fierro B, De Tommaso M, Giglia F, Giglia G, Palermo A, et al. (2010) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: modulatory effects on motor cortex excitability. *Exp Brain Res* 203: 31–38.
18. Kaneko K, Kawai S, Taguchi T, Fuchigami Y, Yonemura H, et al. (1998) Cortical motor neuron excitability during cutaneous silent period. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 364–368.
19. Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, et al. (2001) Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clin Neurophysiol* 112: 1053–1063.
20. Kofler M, Glocker FX, Leis AA, Seifert C, Wissel J, et al. (1998) Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 246: 97–100.
21. Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, et al. (2001) Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical Neurophysiology* 112: 1633–1641.
22. Martin PG, Weerakkody N, Gandevia SC, Taylor JL (2008) Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *J Physiol* 586: 1277–1289.
23. Svensson P, Miles TS, McKay D, Ridding MC (2003) Suppression of motor evoked potentials in a hand muscle following prolonged painful stimulation. *European Journal of Pain* 7: 55–62.
24. Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pullman S (1991) Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 344–352.
25. Urban PP, Solinski M, Best C, Rolke R, Hopf HC, et al. (2004) Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation. *Muscle Nerve* 29: 663–669.
26. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. (1999) Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clin Neurophysiol* 110: 1475–1480.
27. Del Santo F, Gelli F, Spidalieri R, Rossi A (2007) Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Res* 1128: 91–98.
28. Fadiga L, Craighero L, Dri G, Facchin P, Destro MF, et al. (2004) Corticospinal excitability during painful self-stimulation in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Neurosci Lett* 361: 250–253.
29. Hoeger Bement MK, Weyer A, Hartley S, Yoon T, Hunter SK (2009) Fatiguing exercise attenuates pain-induced corticomotor excitability. *Neurosci Lett* 452: 209–213.
30. Boudreau S, Romaniello A, Wang K, Svensson P, Sessle BJ, et al. (2007) The effects of intra-oral pain on motor cortex neuroplasticity associated with short-term novel tongue-protrusion training in humans. *Pain* 132: 169–178.
31. Ingham D, Tucker KJ, Tsao H, Hodges PW (2011) The effect of pain on training-induced plasticity of the corticomotor system. *Eur J Pain* 15: 1028–1034.
32. Schmidt R, Lee T (2011) *Motor Control and Learning - A Behavioral Emphasis: Human kinetics.*
33. Kantak SS, Winstein CJ (2012) Learning-performance distinction and memory processes for motor skills: a focused review and perspective. *Behav Brain Res* 228: 219–231.
34. Richardson AG, Overduin SA, Valero-Cabre A, Padoa-Schioppa C, Pascual-Leone A, et al. (2006) Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *J Neurosci* 26: 12466–12470.
35. Scott SH (1999) Apparatus for measuring and perturbing shoulder and elbow joint positions and torques during reaching. *J Neurosci Methods* 89: 119–127.
36. Malone LA, Vasudevan EV, Bastian AJ (2011) Motor adaptation training for faster relearning. *J Neurosci* 31: 15136–15143.
37. Orban de Xivry JJ, Ahmadi-Pajouh MA, Harran MD, Salimpour Y, Shadmehr R (2011) Corticospinal reorganization during force-field adaptation. *Society for Neuroscience, Washington DC.*
38. Orban de Xivry JJ, Criscimagna-Hemminger SE, Shadmehr R (2011) Contributions of the motor cortex to adaptive control of reaching depend on the perturbation schedule. *Cereb Cortex* 21: 1475–1484.
39. Diederichsen LP, Winther A, Dyhre-Poulsen P, Krogsgaard MR, Norregaard J (2009) The influence of experimentally induced pain on shoulder muscle activity. *Exp Brain Res* 194: 329–337.
40. Ervilha UF, Arendt-Nielsen L, Duarte M, Graven-Nielsen T (2004) The effect of muscle pain on elbow flexion and coactivation tasks. *Exp Brain Res* 156: 174–182.
41. Ervilha UF, Arendt-Nielsen L, Duarte M, Graven-Nielsen T (2004) Effect of load level and muscle pain intensity on the motor control of elbow-flexion movements. *Eur J Appl Physiol* 92: 168–175.
42. Madeleine P, Lundager B, Voigt M, Arendt-Nielsen L (1999) Shoulder muscle co-ordination during chronic and acute experimental neck-shoulder pain. An occupational pain study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 79: 127–140.
43. Madeleine P, Mathiassen SE, Arendt-Nielsen L (2008) Changes in the degree of motor variability associated with experimental and chronic neck-shoulder pain during a standardised repetitive arm movement. *Exp Brain Res* 185: 689–698.
44. Wassinger CA, Sole G, Osborne H (2013) Clinical measurement of scapular upward rotation in response to acute subacromial pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 43: 199–203.
45. Maihofner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, et al. (2007) The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 130: 2671–2687.
46. Eva-Maj M, Hans W, Per-Anders F, Mikael K, Mans M (2013) Experimentally induced deep cervical muscle pain distorts head on trunk orientation. *European Journal of Applied Physiology* 113: 2487–2499.
47. Weerakkody NS, Blouin JS, Taylor JL, Gandevia SC (2008) Local subcutaneous and muscle pain impairs detection of passive movements at the human thumb. *Journal of Physiology-London* 586: 3183–3193.
48. Weerakkody NS, Percival P, Canny BJ, Morgan DL, Proske U (2003) Force matching at the elbow joint is disturbed by muscle soreness. *Somatosensory and Motor Research* 20: 27–32.
49. Arce F, Novick I, Shahar M, Link Y, Ghez C, et al. (2009) Differences in Context and Feedback Result in Different Trajectories and Adaptation Strategies in Reaching. *Plos One* 4.
50. Bock O, Thomas M (2011) Proprioception plays a different role for sensorimotor adaptation to different distortions. *Human Movement Science* 30: 415–423.
51. Franklin DW, So U, Burdet E, Kawato M (2007) Visual Feedback Is Not Necessary for the Learning of Novel Dynamics. *Plos One* 2.
52. Melendez-Calderon A, Masia L, Gassert R, Sandini G, Burdet E (2011) Force Field Adaptation Can Be Learned Using Vision in the Absence of Proprioceptive Error. *Ieee Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 19: 298–306.
53. Hug F, Hodges PW, Tucker KJ (2014) Task dependency of motor adaptations to an acute noxious stimulation. *J Neurophysiol*.
54. Kothari M, Svensson P, Huo X, Ghovanloo M, Baad-Hansen L (2012) Force and complexity of tongue task training influences behavioral measures of motor learning. *Eur J Oral Sci* 120: 46–53.