

Centre de recherche
sur le vieillissement
Research Centre
on Aging



Thèse de Doctorat

*Mention Biologie Médecine santé
Spécialité Sciences de la vie et de la santé*

*présentée à l'École Doctorale en Sciences Technologie et Santé (ED 585) de
l'Université du Littoral Côte d'Opale
et
à l'Université de Sherbrooke*

par

Arnaud Duport

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université du Littoral Côte d'Opale et le
grade de Docteur de l'Université de Sherbrooke

*Interactions entre la kinésiophobie, le système moteur et la
modulation descendante de la douleur :
Adaptations et stratégies sensorimotrices face à une
douleur expérimentale*

Soutenue le 11 juin 2024, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M. Jean-François Lepage, Professeur, Univ. de Sherbrooke
M. Hervé Devanne, Professeur, Univ. Littoral, Côte d'Opale
M. Guillaume Léonard, Professeur, Univ. de Sherbrooke
Mme Estelle Raffin, Chargée de Recherches, École poly-
technique fédérale de Lausanne
M. Arnaud Delafontaine, médecin, Univ. Libre de Bruxelles
M. Jason Bouffard, Professeur, Univ. Laval

Président
Co-directeur
Co-directeur

Rapportrice
Rapporteur
Examineur

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
RECENSION DES ÉCRITS.....	3
Concept de kinésiophobie	3
Émergence et évolution du modèle de « Peur-évitement »	3
Concept de kinésiophobie et outils d'évaluation.....	6
Induction expérimentale de la kinésiophobie	8
Kinésiophobie et influence de la douleur sur l'excitabilité corticospinale	10
Outils et principes de mesure de l'excitabilité corticospinale	10
Facteurs de variabilité de la mesure TMS	13
Excitabilité corticospinale et douleur	13
Relation entre kinésiophobie, excitabilité corticospinale et douleur.....	17
Kinésiophobie, analgésie endogène et excitabilité corticospinale	18
Découverte et définition de l'analgésie endogène.....	18
Modulation de la douleur conditionnée et son évaluation.....	19
Relation entre kinésiophobie et analgésie endogène	22
Interaction analgésie endogène/excitabilité corticospinale	24
Kinésiophobie et influence de la douleur sur le système moteur.....	25
Activité électrique musculaire.....	25
Synergies musculaires	27
Cinématique.....	29
La douleur et ses paradigmes expérimentaux	30
Douleur nociceptive vs neuropathique	30
Douleur neuropathique et modèles de douleur expérimentale	34

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	39
MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS	41
Article 1.....	41
Article 2.....	67
Article 3.....	99
Article 4.....	127
Article 5.....	148
DISCUSSION.....	170
Interactions entre douleur, système moteur et analgésie endogène	170
Kinésiophobie : Induction expérimentale et causalité	175
Fiabilité du paradigme pour l'étude de la kinésiophobie	178
Évaluation de la kinésiophobie	179
Questionnement sur la notion de « peur » du modèle	180
Forces et limites des études.....	181
Intérêt de la capsaïcine pour induire la douleur expérimentale.....	181
Variabilité des réponses à la stimulation magnétique transcrânienne	182
Limites de l'évaluation de l'analgésie endogène	183
Limites de l'échelle de kinésiophobie de Tampa	184
CONCLUSION.....	185
LISTE DES RÉFÉRENCES	187
ANNEXES.....	222
RÉSUMÉ	226
SUMMARY.....	227

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Manifestations cliniques de la douleur neuropathique et adéquation avec le modèle à la capsaïcine topique	37
---	----

Tableaux de l'article 1

Table 1. <i>Participants' Characteristics</i>	51
Table 2. <i>Comparison of Spearman correlations between CPM magnitude and corticospinal excitability among lowest and highest TSK scores</i>	54
Table 3. <i>Comparison of Spearman correlations between CPM magnitude and corticospinal excitability among lowest and highest PCS scores</i>	55

Tableaux de l'article 2

Table 1. <i>Participant characteristics</i>	80
Table 2. <i>Mixed linear model for main results</i>	81
Table 3. <i>Mixed linear model for secondary results, EMG data</i>	88

Tableaux de l'article 3

Table 1. <i>Participants' characteristics</i>	112
---	-----

Tableaux de l'article 4

Table 1. <i>Participants' characteristics</i>	137
Table 2. <i>Motor cortical excitability and psychological measures</i>	140

Tableaux de l'article 5

Table 1. <i>Clinical characteristics of patients</i>	159
Table 2. <i>Internal consistency for the FACS-Fr/CF items</i>	160
Table 3. <i>Pearson's correlations among PROs</i>	161

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Modèle de perception exagérée de la douleur	4
Figure 2. Modèle théorique de peur-évitement.....	5
Figure 3. Exemple de potentiel évoqué moteur (MEP)	11
Figure 4. Exemple de courbe IO avec la pente, le plateau et le S_{50}	12
Figure 5. MEPs normalisés par rapport à la ligne de base aux différents temps après que la douleur se soit résorbée	17
Figure 6. Schéma de synthèse des voies de modulation de la douleur	20
Figure 7. Exemple d'évaluation de la douleur à l'aide d'une CoVAS durant un stimulus test douloureux chaud délivré par une thermode sur l'avant-bras droit	21
Figure 8. Exemple de stimulation test (à gauche) et de réponse CPM (à droite)	22
Figure 9. Théorie contemporaine de l'adaptation motrice de la douleur	174

Figures de l'article 1

Figure 1. <i>Participant flowchart</i>	46
Figure 2. <i>Boxplot of the CoVAS score of pain rate before and after cold pressor test</i>	52
Figure 3. <i>Boxplot of the corticospinal excitability measurements for the anterior deltoid and first dorsal interosseous before and after the application of capsaicin cream, presented for both IO curve slopes and S_{50} values</i>	53
Figure 4. <i>Correlation between CPM responses (delta score) and pain-induced changes in IO slopes for the first dorsal interosseous muscle</i>	54

Figures de l'article 2

Figure 1. <i>Flowchart of the study</i>	73
Figure 2. <i>Upper view of the targeting task installation</i>	75
Figure 3. <i>Representative motion and EMG data from one subject before and after pain induction</i>	82
Figure 4. <i>Distance and velocity of the markers during a pointing movement to the target before and after pain induction</i>	83
Figure 5. <i>Correlation between delta average distance travelled by the finger and TSK scores</i>	84
Figure 6. <i>Transformed peaks and area EMG during one way to reach the target before and after pain induction</i>	85
Figure 7. <i>Slope variation per subject due to the pain induction and example of I/O curves</i>	87
Figure 8. <i>Correlation between slopes' differences and TSK scores</i>	88

Figures de l'article 3

Figure 1. <i>Example of original and reconstructed EMG traces of the upper trapezius and anterior deltoid in pain-free and painful condition for two concatenated trials</i>	113
Figure 2. <i>Example of amplitude of synergy activation and its weight in pain-free and painful conditions for two concatenated trials</i>	114
Figure 3. <i>Spearman correlations between TSK score and change in S50 in response to pain</i>	115
Figure 4. <i>Spearman correlation between pain-induced S50 change and between-conditions for cosin and norm</i>	116
Figure 5. <i>Spearman correlation also revealed an association between pain-induced change of IO curves' slopes and synergy's norm</i>	117

Figures de l'article 4

Figure 1. <i>The flowchart of the study</i>	136
---	-----

Figures de l'article 5

Figure 1. <i>Flowchart of the development of the FACS-Fr/CF</i>	154
Figure 2. <i>Patient recruitment flowchart</i>	155

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CCA	Cortex cingulaire antérieur
CIDN	Contrôle inhibiteur diffus nociceptif
CS	Stimulus conditionnant
CSP	Période de silence corticale (<i>Cortical silent period</i>)
CPM	Modulation conditionnée de la douleur (<i>Conditioned pain modulation</i>)
CPT	Test de pression à froid (<i>Cold pressor test</i>)
EEG	Électroencéphalographie/Électroencéphalogramme
EMG	Électromyographie/Électromyographique
FA	Peur-Évitement (<i>Fear-Avoidance</i>)
FACS	Échelle des composantes de la peur et de l'évitement (<i>Fear-avoidance components scale</i>)
GABA _A	Acide γ -aminobutyrique A
GABA _B	Acide γ -aminobutyrique B
I/O ou IO	Courbes entrée/sortie (<i>Input/Output</i>)
ICF	Facilitation intracorticale (<i>intracortical facilitation</i>)
IRM(f)	Imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)
MEP	Potentiels évoqués moteurs (<i>Motor evoked potential</i>)
M1	Cortex moteur primaire
PCL	Liste de contrôle pour le trouble de stress post-traumatique (<i>Post-traumatic Stress Disorder Checklist</i>)
PCS-CF	Échelle de dramatisation de la douleur, version française canadienne (<i>Pain Catastrophizing Scale Canadian French version</i>)
rMT	Seuil moteur de repos (<i>rest motor threshold</i>)
SGPA	Substance grise périaqueducule
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne (<i>transcranial magnetic stimulation</i>)
TS	Stimulus test
TSK-CF	Échelle de kinésiophobie de Tampa, version française canadienne (<i>Tampa Scale for Kinesiophobia Canadian French version</i>)

*À ceux qui n'ont jamais cru en moi,
Et aux autres...*

*I've seen things you people wouldn't believe...
Attack ships on fire off the shoulder of Orion...
I watched C-beams glitter in the dark near the Tannhäuser Gate.
All those moments will be lost in time, like tears in rain...*

Time to die.

Roy Batty (interprété par Rutger Hauer) dans le film Blade Runner (1982) de Ridley Scott.

REMERCIEMENTS

Je voudrais profondément exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse. Le chemin parcouru jusqu'à ce moment n'aurait pas été possible sans leur soutien, leur encouragement et leur expertise.

Tout d'abord, je tiens à remercier très chaleureusement mes directeurs de thèse, le Pr Guillaume Léonard et le Pr Hervé Devanne. Le destin a mis sur chemin ces deux personnages exceptionnels, tant pour leurs qualités humaines que professionnelles. Hervé, grâce à sa patience et sa bienveillance, m'a transmis avec passion ses connaissances et a su me rassurer dans les périodes de doute. Guillaume, de par son enthousiasme et son optimisme, m'a jour après jour motivé pour sortir de ma zone de confort et aller au-devant de nouveaux projets. Merci à eux de m'avoir fait confiance !

Je tiens à remercier aussi mon comité de suivi de thèse, composé de la Pre Gaudreault et du Pr Delval, mais également la Pre Marie-France Dubois, directrice du programme, pour leurs conseils et les discussions enrichissantes qui ont éclairé ma réflexion. Je suis également reconnaissant envers les membres de mon jury de thèse, la Pre Raffin, le Pr Lepage et le Pr Bouffard, pour leur précieuse évaluation de ce travail qui représente un gage de qualité incontestable.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance et ma compassion envers mes collègues de laboratoire et amis, qui ont partagé cette aventure avec moi en parvenant à me supporter au quotidien. Maureen, Gaspard, Matt (Vincent), Monica, Marylie, Carmen, MP, Aurélie, Léo, Alexia, Francis, Val, Janie, Rémi, Adrian, Pauline... Bravo à tous ! À toi également Pierre ;-)

Un grand merci également à tous mes amis avec lesquels j'ai passé de superbes moments... Sonia, Charles, Carl, Marie-Claude, Lucie, Catherine, FloClo, Nikolas, Jean, Shabnam, Fréd, Laurence, Lucas, Basile, Valentin, Francky, Clément, Siloé, Raquel, Jeff, Éric, Cyp, Johnny, Cédric, Nico et tous les autres.

Je profite de cette occasion pour exprimer ma fierté envers ma famille, qui, malgré le fait que mon sujet de thèse leur soit obscur, m'a apporté son soutien durant ces trois ans et demi. Merci Wawa, Pouchin, Gouz' et tous ceux que je ne cite pas... Bisou très spécial pour Elena, dit « Cocotte », qui a pris soin de moi durant toute cette période <3

Une pensée affectueuse pour mon grand-père, parti peu de temps avant la fin de ce travail.

INTRODUCTION

La douleur, en tant que phénomène singulier, mais universel, a captivé l'attention des chercheurs, des professionnels de la santé et des philosophes à travers les siècles. Depuis Hippocrate et son hypothèse de déséquilibre des fluides vitaux (Craik, 2009), puis Descartes et sa théorie de la douleur qui se propage le long des fibres nerveuses vers notre cerveau (Melzack & Katz, 2004), jusqu'aux modèles élaborés d'aujourd'hui, l'étude de la douleur a beaucoup progressé. Bien plus qu'une simple réponse sensorielle à un stimulus nocif, la douleur transcende les limites de la perception physique pour englober des dimensions émotionnelles, cognitives et sociales. Cette expérience désagréable, bien que souvent considérée comme un signal d'alarme nécessaire à la préservation de l'intégrité corporelle, peut évoluer de manière insidieuse vers un état de douleur chronique, affectant la qualité de vie des individus (Hadi et al., 2019).

D'un point de vue purement physiologique, la douleur chronique met en jeu un phénomène clé se produisant dans le système nerveux central, nommé « plasticité neuronale », qui implique des changements structurels et fonctionnels dans les voies de transmission de la douleur, responsables d'une amplification de la perception douloureuse (Latremoliere & Woolf, 2009). Dans ce processus, des neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, la noradrénaline, et les peptides opioïdes endogènes, viennent moduler la transmission de l'influx nociceptif et moduler la sensibilité à la douleur. Des anomalies au niveau du système immunitaire peuvent également entraîner une inflammation persistante, contribuant à la chronicité de la douleur (Totsch & Sorge, 2017). De plus, des altérations dans le système endocrinien, comme des fluctuations hormonales, peuvent influencer la perception de la douleur (Katz & Mazer, 2009). Enfin, des facteurs génétiques prédisposent certaines personnes à une susceptibilité accrue à la douleur chronique (Buskila, 2007).

Mais au-delà des phénomènes purement physiologiques, l'installation de la douleur chronique interagit de manière complexe avec les dimensions émotionnelles, cognitives et sociales, façonnant ainsi une perception propre à chaque individu (Casey & Lorenz, 2000). Des influences telles que l'interprétation de la douleur, les stratégies d'adaptation, les

comorbidités psychiatriques, les croyances sur la maladie et les attentes de récupération, peuvent fortement contribuer à la transition de la douleur aiguë à la douleur chronique (Jensen et al., 2011). Un modèle explicatif de l'enfermement dans la douleur chronique englobant un certain nombre de facteurs de risque a émergé depuis quelques décennies, sous le nom de modèle de « peur-évitement » (*fear-avoidance*, FA), et semble avoir de bonnes capacités à prédire l'installation de la douleur chronique (Hruschak & Cochran, 2018). L'un des composants clés de ce modèle est caractérisé par une peur exacerbée du mouvement lié à la blessure ou à la re-blessure, appelé « kinésiophobie » (Kori et al., 1990). De plus en plus de preuves mettent en avant l'implication d'une kinésiophobie élevée dans le maintien de la douleur, de son intensité et de l'invalidité, ainsi que son entrave à l'efficacité des traitements (Feinstein et al., 2017; Goesling et al., 2018; Vlaeyen, Kole-Snijders, Rotteveel, et al., 1995).

Même si l'évaluation de la kinésiophobie est fréquemment utilisée pour pronostiquer le devenir d'individus exposés à la douleur, les phénomènes neurophysiologiques qui l'accompagnent restent obscurs et peu explorés. L'objectif de ce travail sera donc d'évaluer les interactions entre la kinésiophobie, la douleur et le système moteur, avec pour perspective de mieux comprendre le rôle de la kinésiophobie dans l'installation de la douleur chronique.

RECENSION DES ÉCRITS

Concept de kinésiophobie

Émergence et évolution du modèle de « Peur-évitement »

Avec une prévalence de la douleur chroniques estimée aujourd'hui entre 10 et 30 % de la population mondiale en fonction de la région étudiée (Cohen et al., 2021; Jackson et al., 2014), la compréhension de la transition d'une douleur aiguë vers chronique a depuis longtemps été une préoccupation de santé publique majeure. Le modèle de « Peur-évitement » (en anglais « *Fear-Avoidance* », ou FA), fut évoqué pour la première fois en 1983 par Lethem et coll. comme un modèle théorique pluridisciplinaire pour décrire la perception exagérée de la douleur chez des patients atteints de lombalgie chronique (Lethem et al., 1983). Ce modèle de « Peur-évitement de perception exagérée de la douleur » tentait d'expliquer comment et pourquoi certaines personnes présentaient une composante psychologique plus importante que d'autres face à leur problème de douleur. Le concept de « peur de la douleur » était central dans ce modèle et suggérait qu'il entraînait des réponses différentes d'un individu à l'autre, allant de la « confrontation » à « l'évitement ». Ce modèle distinguait d'ailleurs l'évitement comme étant mû par la *peur* de la douleur plutôt que par la douleur elle-même et met en évidence le rôle du catastrophisme, qui est une dramatisation de la douleur, souvent due à une affectivité négative ou à des informations médicales traumatisantes. De ce fait, les sujets étaient amenés à prédire l'apparition (ou l'absence) de la douleur et à éviter des gestes ou des activités à part entière. Lethem et coll. décrivaient que la confrontation conduisait généralement un individu à reprendre progressivement des activités physiques et sociales durant la guérison de la composante organique, en impliquant moins l'aspect psychologique. Inversement, les auteurs décrivaient qu'une stratégie d'évitement était censée produire un certain nombre de conséquences physiques et psychologiques qui favorisaient le développement d'invalidités et le phénomène de perception exagérée de la douleur en provoquant un déconditionnement physique et une vigilance accrue à la douleur (**Figure 1**).

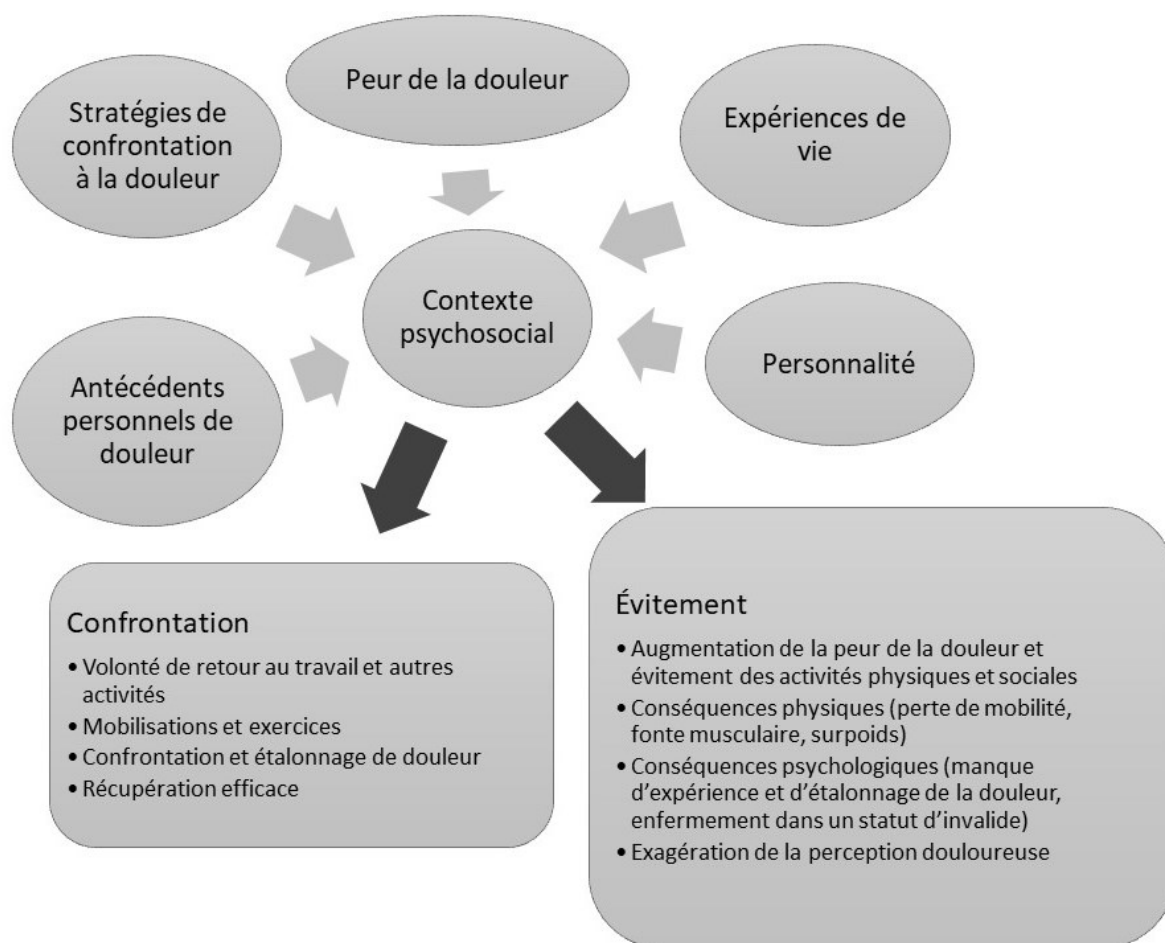


Figure 1.

Modèle de perception exagérée de la douleur

Inspiré de Lethem et al., (1983), reproduit avec la permission de l'éditeur.

Au fur et à mesure des années, le modèle fut affiné et actualisé pour aboutir au modèle de « peur-évitement » que l'on connaît aujourd'hui, apportant plus de précisions, notamment en nommant certains concepts clés, ainsi qu'en apportant une vision intégrative et cyclique sur les conséquences à long terme. Porté entre autres par Johannes W. Vlaeyen et coll., le concept de peur-évitement s'articule globalement autour d'un modèle théorique composé d'une cascade d'événements à la suite d'une blessure causant de la douleur (**Figure 2**) (Vlaeyen et al., 2016).

Ce modèle, d'apparence simple, cache pourtant plusieurs concepts clés pour une bonne compréhension. Tout d'abord, il convient de contextualiser le mot « peur » utilisé dans ce

modèle, qui fait référence ici à une réponse émotionnelle anticipative à une menace imminente, qui engendre un apprentissage adaptatif rapide, obtenu soit par l'expérience directe (Meulders et al., 2016), soit par l'observation (Goubert et al., 2011), soit par des instructions verbales (Bennett et al., 2015). Par la suite, un stimulus étant associé à une douleur (stimulus conditionné) aura tendance à capter l'attention et susciter des réponses de peur protectrices (réponses conditionnées telles que l'évitement) pouvant mener à un apprentissage, généralement intéroceptif ou proprioceptif (cercle vicieux de gauche du modèle).

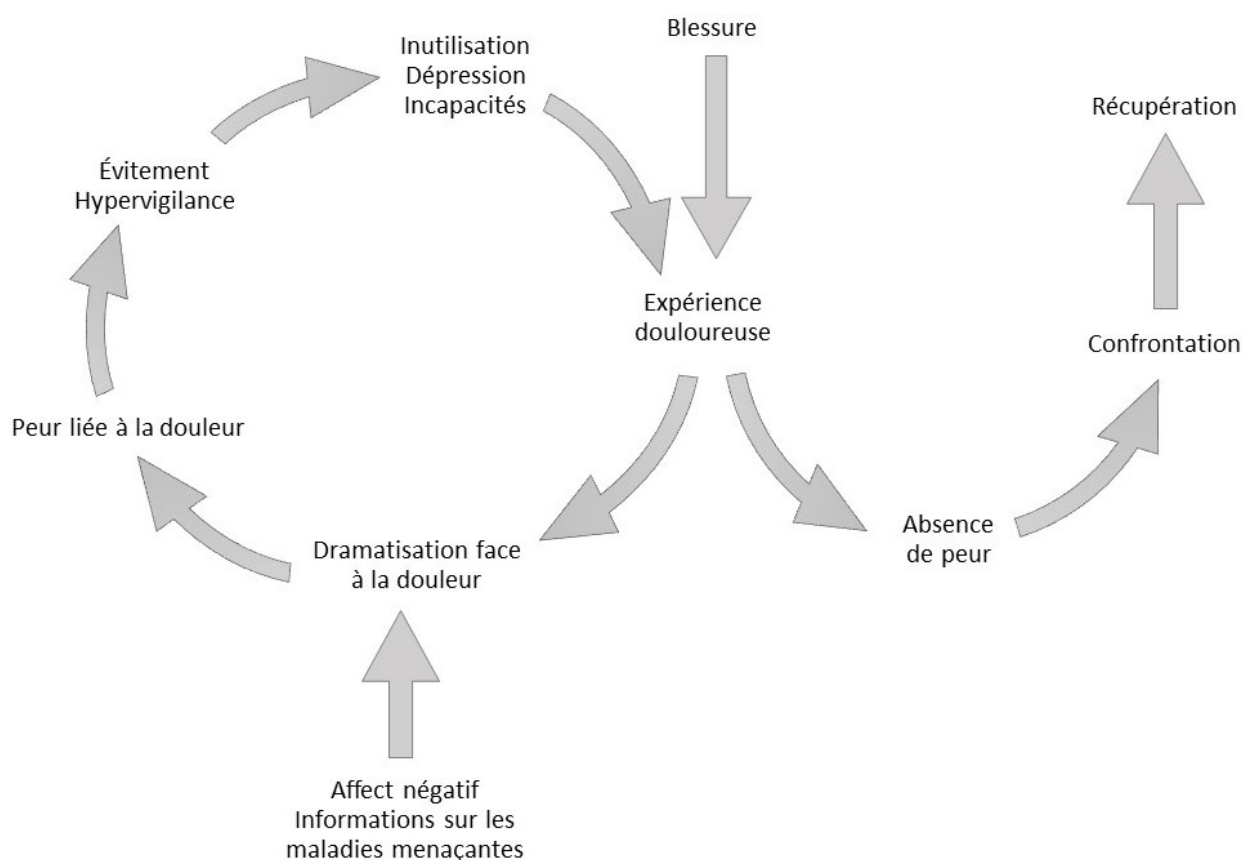


Figure 2.

Modèle théorique de peur-évitement

Inspiré de Vlaeyen et coll., (2016), reproduit avec la permission de l'éditeur.

À l'inverse, des réponses non conditionnées telle l'esquive immédiate d'un stimulus douloureux peuvent intervenir, sans émergence d'un apprentissage (partie droite du modèle) (Vlaeyen, 2015).

La douleur chronique peut se développer lorsque la peur liée à la douleur et l'évitement persistent malgré la guérison, ou lorsque les réponses protectrices se généralisent à des situations nouvelles avec des caractéristiques proches du stimulus conditionné (Vandael et al., 2023). Le comportement d'évitement empêchera ou retardera alors la confrontation avec un stimulus aversif, ce qui peut mener à une persistance de ce comportement et ainsi maintenir la peur liée à la douleur (Rogers & Farris, 2022). La persistance de ce phénomène entraîne généralement des restrictions d'activité accompagnées de sentiments négatifs (Rogers & Farris, 2022). Il est à noter que les affects négatifs et les représentations négatives des blessures/pathologies peuvent accroître l'attention sur la douleur, tandis que les affects positifs et l'optimisme peuvent favoriser la priorité aux objectifs de vie valorisés et ainsi inhiber le comportement d'évitement (Goubert et al., 2004; Hanssen et al., 2013). De plus, cette inhibition peut survenir également lors d'une exposition à une situation précédemment évitée, dans laquelle une situation conditionnée sera associée avec une absence de menace, mais ce type d'association demeure fragile et dépendante du contexte (Hanssen et al., 2013).

Concept de kinésiophobie et outils d'évaluation

L'un des aspects majeurs et constitutifs du modèle de peur-évitement réside dans la kinésiophobie, désignée comme étant « une peur excessive, irrationnelle et invalidante du mouvement et de l'activité physique qui résulte d'un sentiment de vulnérabilité à l'égard d'une blessure douloureuse ou d'une nouvelle blessure » (Kori et al., 1990). Elle peut être évaluée grâce à différents outils de mesure, notamment l'échelle de kinésiophobie de Tampa (TSK) (Annexe 1). Les propriétés psychométriques de l'échelle TSK ont été validées et testées dans un grand nombre de langues (Monticone et al., 2010; Wong et al., 2010) et pour différents types et origines de la douleur (lombalgie chronique, ostéoarthrite, fibromyalgie, etc.). Sa validité de construit a été démontrée à l'aide de mesures du handicap et d'autres questionnaires sur la peur de la douleur (Vlaeyen, Haazen, et al., 1995), et reste, à ce jour, l'outil le plus couramment utilisé pour évaluer la kinésiophobie (Bordeleau et al., 2022).

D'autres questionnaires, tels que l'échelle des causes de la kinésiophobie (KCS) (Knapik et al., 2011) et le *NeckPix* (Monticone et al., 2015), pourraient également être utilisés pour évaluer la kinésiophobie. En outre, des échelles comme la *Fear-Avoidance Components Scale* (FACS) (Neblett et al., 2017), la *Fear-Avoidance of Pain Scale* (FAPS) (Crowley & Kendall, 1999), le *Fear of Pain Questionnaire* (FPQ) (Tella et al., 2019), le *Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire* (FABQ) (Waddell et al., 1993) et l'*Athlete Fear-Avoidance Questionnaire* (AFAQ) (Dover & Amar, 2015) sont tous des outils englobant la notion de kinésiophobie.

Ces différents questionnaires n'ont pas nécessairement le même modèle conceptuel sous-jacent et, le TSK-17 (17 items) étant le plus utilisé à travers le monde, il apparaît pertinent d'analyser les différents composants spécifiques (facteurs) qui sont évalués pour mesurer le niveau de peur du mouvement avec plus de précision. Il existe un nombre croissant d'études qui analysent les facteurs sous-jacents pour différentes versions du TSK (avec le retrait de certains items) (Lundberg et al., 2011). Dans la majorité des études examinant les facteurs psychométriques de ce questionnaire, 10 des 17 items sont reliés au facteur « évitement des activités » et 7 items sont reliés à la « focalisation somatique » (Roelofs et al., 2004). D'autres analyses montrent toutefois une meilleure consistance interne avec un seul facteur, trois facteurs (French et al., 2007) ou quatre facteurs (préjudice, peur de (re)blessure, importance de l'exercice et évitement de l'activité) en fonction de la version utilisée et de la population étudiée (Vlaeyen, Kole-Snijders, Boeren, et al., 1995).

L'un des intérêts majeurs de mesurer la kinésiophobie dans ce modèle de FA réside dans sa capacité à pronostiquer l'installation de la douleur et de l'incapacité sur le long terme (Ciccone & Just, 2001; Leeuw et al., 2007; Pincus et al., 2006). Néanmoins, les mécanismes neurophysiologiques potentiels de la kinésiophobie et leurs capacités pronostiques sur ces conséquences demeurent obscurs. Même si d'autres prédicteurs comme l'efficacité de l'analgésie endogène sont fréquemment cités pour contribuer à l'installation de la douleur chronique (Kennedy et al., 2016), les liens avec la kinésiophobie restent à établir.

Induction expérimentale de la kinésiophobie

L'induction de la kinésiophobie se réfère à un processus par lequel une personne développe une peur irrationnelle ou une appréhension excessive de bouger ou de s'engager dans des activités physiques en raison de la crainte de ressentir de la douleur ou de se (re-)blesser. Cette étape est nécessaire afin de pouvoir établir un lien causal entre les divers changements neurophysiologiques mesurés et la kinésiophobie. Afin de provoquer une anxiété ou une peur liée à au mouvement, plusieurs stratagèmes ont déjà été utilisés, en partie liés à l'objectif ou aux conditions expérimentales. Les études en IRM ayant des contraintes matérielles, les images sont souvent privilégiées, avec, par exemple, la projection dans l'IRM d'images agréables, neutres ou désagréables, et des images de personnes se penchant et soulevant des charges avec la colonne lombaire fléchie, à des personnes atteintes de lombalgies chroniques, tout en mesurant certaines réponses physiologiques (Caneiro et al., 2017). De la même manière, des vidéos ont déjà été montrées à des personnes ayant subi une blessure du ligament croisé antérieur, montrant des situations de menaces croissantes pour la stabilité du genou (course, coupe-pivot, feinte de blessure au genou pendant la coupe-pivot, série de blessures traumatiques au genou), dans le but d'explorer les sentiments des participants (Little et al., 2022). Néanmoins, ce type de méthode repose sur l'imagination des sujets et peut ne pas permettre l'aisance gestuelle nécessaire pour l'analyse du mouvement.

D'autres méthodes sont également utilisées comme l'exposition à la douleur reliée à certaines tâches motrices pour induire de la kinésiophobie. Ce type de méthode a, par exemple, déjà été utilisé pour l'étude des stratégies d'adaptation motrice chez des participants exposés à des stimuli électriques cutanés liés à des mouvements particuliers (van Vliet et al., 2021). Ce modèle semble efficace pour créer de la kinésiophobie, car il a été montré l'émergence et la pérennisation d'un comportement moteur d'évitement de la douleur, avec des sujets se montrant moins enclins à explorer de nouveaux mouvements. Mais ce modèle nécessite une expérimentation de la douleur ou un conditionnement qui n'est pas parfaitement en adéquation avec la définition même de la kinésiophobie, impliquant les notions d'irrationalité ou de (re-)blessure, et ne nécessite donc pas d'être exposé à la douleur (e.g. apprentissage social de la peur (Olsson & Phelps, 2007)).

Il a été récemment montré que différents modes de suggestion pouvaient influencer la kinésiophobie à la hausse ou à la baisse (Maeda et al., 2018; Pita-Martínez & Justo-Cousiño, 2024). Parmi les moyens de communication recensés, la communication verbale exclusive était la plus souvent utilisée, mais des informations écrites peuvent également être employées et, exceptionnellement, du contenu audiovisuel. Afin d'étudier l'importance du choix des mots avec des patients, des chercheurs ont tenté de mesurer l'impact des termes utilisés lors de l'évaluation de la fonction physiologique de patients se présentant en consultation de traumatologie (Claessen et al., 2016). Pour ce faire, le questionnaire de dramatisation face à la douleur (*Pain catastrophizing scale, PCS*) a été modifié de façon à rendre les items moins négatifs, puis présenté à un groupe expérimental, alors que le questionnaire original a été présenté à un groupe contrôle. Le questionnaire incluant des propositions comme « Quand j'ai mal, c'est terrible et je pense que ça ne va jamais s'arranger » ou encore « Quand j'ai mal, j'ai peur que la douleur s'aggrave » jugées négatives, les auteurs ont supposé qu'il pourrait inciter les patients à se considérer sous un jour négatif et à diminuer leurs performances physiques. Les résultats ont montré que les patients du groupe expérimental (texte modifié) ont signalé moins d'incapacités fonctionnelles que les patients ayant répondu à la version originale, considérée plus négative, suggérant que les mots pouvaient conditionner l'état d'esprit des répondants et, par la même occasion, leurs performances autodéclarées. Pour aller plus loin dans la compréhension de ces phénomènes, O'Keeffe et al. ont recueilli le sentiment de patients souffrant de lombalgie lors de diagnostics médicaux (O'Keeffe et al., 2022). Les résultats ont montré que les cliniciens qui employaient des mots techniques à connotations négatives comme « bombement du disque », « dégénérescence » ou encore « arthrite » au lieu d'expressions plus communes et moins alarmantes comme « épisode de douleur dorsale » étaient plus susceptibles d'orienter leurs patients vers de moins bonnes attentes de rétablissement (accentuation des pensées négatives) et à opter plus souvent pour des traitements chirurgicaux. Ces résultats suggèrent que la kinésiophobie pourrait être augmentée sans conditionnement en utilisant une communication verbale incluant du vocabulaire technique, en particulier durant un diagnostic médical.

L'ensemble de ces résultats met en évidence le rôle prépondérant de la suggestion verbale dans un cadre de diagnostic médical pour induire de la kinésiophobie, qui peut être renforcée,

par exemple, par un retour visuel. Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a tenté de manipuler à proprement parler la kinésiophobie (sans l'utilisation d'un conditionnement) pour en étudier l'impact sur le contrôle moteur.

Kinésiophobie et influence de la douleur sur l'excitabilité corticospinale

Outils et principes de mesure de l'excitabilité corticospinale

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique de neurostimulation non invasive couramment utilisée dans la recherche en neurosciences (Klomjai et al., 2015). Basée sur le principe de l'induction électromagnétique décrit par Faraday en 1731, la TMS permet de moduler l'activité électrique des neurones dans des régions spécifiques du cortex, et offre une approche incontournable pour étudier le fonctionnement des réseaux sensorimoteurs et leurs perturbations dans divers troubles neurologiques (épilepsie, sclérose en plaques...) et psychiatriques (schizophrénie, dépression...). Le champ magnétique créé en faisant passer un courant intense dans une bobine ou une sonde de stimulation posée sur le scalp peut induire un champ électrique dans le cortex sous-jacent, qui va à son tour activer des neurones. En raison de sa nature non invasive, la TMS offre l'avantage de permettre des investigations sur la fonction cérébrale sans nécessiter d'intervention chirurgicale. Au fil des années, la TMS a été largement exploitée dans la recherche fondamentale pour comprendre les mécanismes neuronaux sous-tendant diverses fonctions motrices (cartographie, plasticité corticale...) et cognitives (langage, attention...).

Appliquée sur le cortex moteur primaire, la TMS active les neurones pyramidaux de manière transsynaptique (Terao & Ugawa, 2002), et l'amplitude pic-à-pic des potentiels évoqués moteurs (MEPs) générés reflète l'excitabilité des circuits cortico-corticaux et des motoneurones spinaux constituant la voie corticospinale (**Figure 3**). Par conséquent, toute augmentation de l'amplitude des MEPs en réponse à un stimulus d'intensité donnée reflète une augmentation de l'excitabilité au niveau du cortex moteur ou de la moelle épinière et inversement (Hallett, 2000). Le seuil moteur de repos (rMT) peut être également utilisé pour refléter des changements d'excitabilité de la membrane des axones. Il correspond à l'intensité de stimulation minimale nécessaire pour déclencher un MEP d'au moins 50 μ V dans au

moins la moitié des essais d'une série de 10 lorsque le muscle cible est au repos (Rossi et al., 2009). Le seuil moteur peut également être mesuré dans un muscle activé volontairement ; on parle alors de seuil moteur actif (aMT) et la réponse doit alors être au moins égale à 100-200 μ V (Rossini et al., 1994).

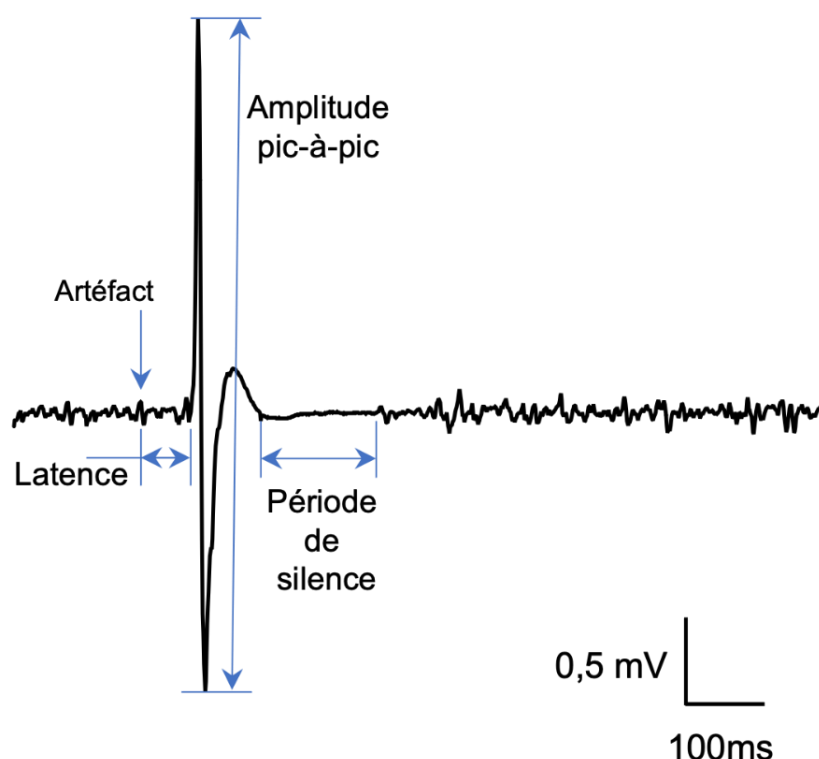


Figure 3.

Exemple de potentiel évoqué moteur (MEP)

Toutefois, ces deux approches (amplitude du MEP ou valeur du rMT) restent ponctuelles et spécifiques à certaines intensités de stimulations, et une méthode plus exhaustive pour évaluer les changements d'excitabilité corticospinale consiste à établir la courbe de recrutement ou courbe entrée-sortie (I/O) (Stagg et al., 2011). Cette courbe I/O reflète l'ensemble du comportement stimulus-réponse, depuis les stimuli les plus faibles ne provoquant pratiquement aucune réponse, jusqu'aux impulsions les plus fortes où la réponse est maximale (plateau), et peut être tracée en utilisant une courbe de régression sigmoïdale de Boltzmann (**Figure 4**).

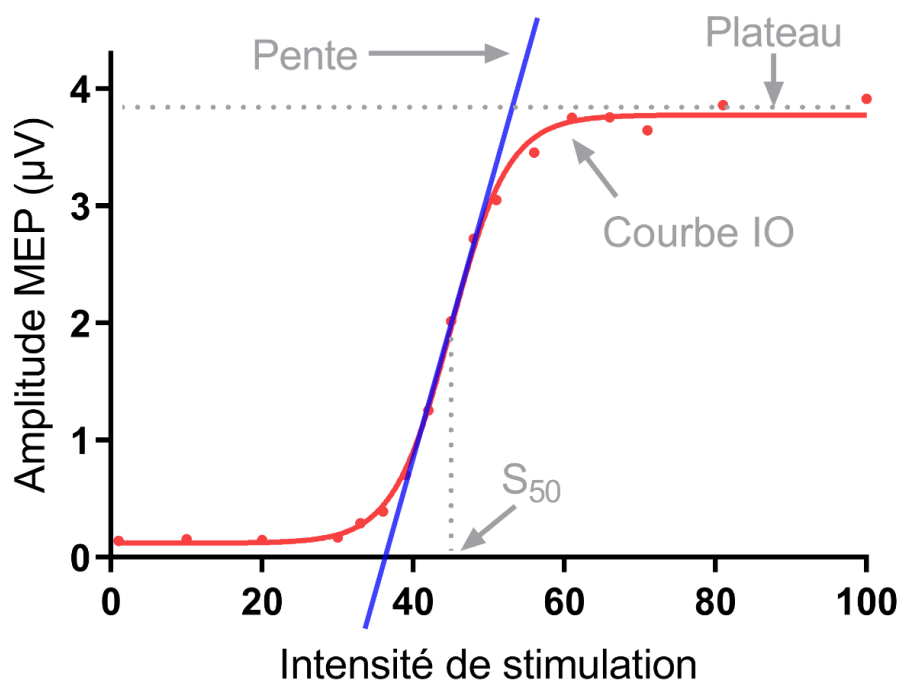


Figure 4.
Exemple de courbe IO avec la pente, le plateau et le S_{50} .

Plus la distribution de l'excitabilité est importante entre le MT et le plateau, plus l'étendue de la représentation corticale est importante (Koponen et al., 2024), ce qui tend à se traduire par une pente maximale plus douce de la courbe I/O, et vice versa. Cette pente n'étant pas constante pour des courbes sigmoïdales, la modélisation mathématique nous permet d'utiliser le point nommé S_{50} , là où la pente est la plus forte, qui correspond au point de la courbe pour lequel l'intensité du stimulus est égale à la moitié de celle nécessaire pour obtenir l'amplitude du MEP_{Max} . Ce changement de pente le long de la courbe I/O se justifie par les différentes populations de neurones qui s'activent progressivement, en commençant généralement par divers types d'interneurones intracorticaux et en s'étendant aux neurones pyramidaux pour les impulsions les plus fortes (Di Lazzaro et al., 2012) et peut augmenter avec l'activité tonique volontaire (Devanne et al., 1997). La valeur de la pente et du S_{50} peut être influencée par l'âge du sujet (diminution de l'excitabilité corticale avec l'âge), son sexe (différences structurelles ou hormonales...) ou diverses affections neurophysiologiques (Pitcher et al., 2003). Enfin, la période de silence corticale (*Cortical Silent Period* ou CSP)

est parfois utilisée comme indicateur de l'inhibition corticale, et représente l'interruption de l'activité EMG à la suite d'une impulsion TMS supraliminaire (Fuhr et al., 1991).

L'utilisation de technique de double impulsion peut également fournir des informations sur les circuits cortico-corticaux inhibiteurs et facilitateurs reflétés par l'inhibition intracorticale à intervalle court (*short-interval intracortical inhibition* ou SICI) et long (*long-interval intracortical inhibition* ou LICI), ou la facilitation intracorticale à intervalle court (*short-interval intracortical facilitation* ou SICF) et long (*long-interval intracortical facilitation* ou LICF) en fonction de l'intensité de la première des deux impulsions (dite « de conditionnement ») et de l'intervalle inter stimuli (compris généralement entre 1 et 200 ms) (Parker et al., 2016).

Facteurs de variabilité de la mesure TMS

Beaucoup de paramètres peuvent potentiellement affecter l'amplitude de la réponse évoquée, comme la distribution spatiale du champ électromagnétique (dépendant de la forme et de la taille de la bobine), la forme d'onde du courant circulant dans la bobine et de sa polarité (Corp et al., 2021), de l'activité musculaire (Škarabot et al., 2018), du niveau d'éveil (van de Ruit et al., 2015) ou encore des compétences de l'expérimentateur (Kibler et al., 2002). La grande gamme de possibilités qu'offre la TMS entraîne également une complexité de reproductibilité, ce qui implique un contrôle et une documentation des paramètres de stimulation garantissant la fidélité de la mesure (Peterchev et al., 2012).

Excitabilité corticospinale et douleur

Depuis les années 1990, les premières études s'intéressant à la douleur voient le jour, en s'intéressant d'abord à la migraine (Bettucci et al., 1992; Maertens de Noordhout et al., 1992), puis progressivement à d'autres conditions de douleur chroniques comme l'arthrose (Schwenkreis et al., 2010), les douleurs rachidiennes (Strutton et al., 2005), les douleurs neuropathiques (Strutton et al., 2003) ou encore le syndrome douloureux régional complexe (Schwenkreis et al., 2003).

Dans les études utilisant la TMS sur des populations atteintes de douleur chronique, le rMT et l'amplitude du MEP sont les paramètres les plus fréquemment utilisés, mais la durée de la période de silence corticale (PS), la SICI et la LICF sont également largement utilisées. Il a été montré que la durée de la période de silence était réduite pour les douleurs neuropathiques chroniques et que la SICI était significativement réduite dans la plupart des populations souffrant de douleur chronique (excepté pour les douleurs musculosquelettiques) (Parker et al., 2016). Pour le rMT, il existe une variabilité entre les individus souffrant de migraines chroniques, qui présentent une augmentation par rapport à des sujets non douloureux, et les populations atteintes de douleurs chroniques musculosquelettiques ou neuropathiques, chez qui ce phénomène ne s'observe pas. L'amplitude des MEPs comme témoin de l'excitabilité corticospinale a été explorée dans un grand nombre d'études, mais les résultats globaux ne permettent pas de tirer de conclusion, même en s'intéressant à des pathologies particulières comme les douleurs rachidiennes chroniques (Corti et al., 2022), les migraines (Cosentino et al., 2015), l'arthrose (Tarragó et al., 2016) ou encore les douleurs neuropathiques chroniques (van Velzen et al., 2015). Enfin, certaines études rapportent une augmentation de la LICF (Chang et al., 2018), mais cette découverte est à considérer avec prudence au vu du faible nombre d'études l'ayant explorée (Burns et al., 2016a; Parker et al., 2017; Salerno et al., 2000). Idem en ce qui concerne la SICF, qui est investiguée dans un trop petit nombre d'études pour permettre de tirer des conclusions pour le moment (Caumo et al., 2016; Massé-Alarie et al., 2016a). Au total, force est de constater qu'il existe une grande variabilité dans les modifications corticales observées au sein des populations souffrant de douleurs chroniques lorsqu'on les compare à des sujets non douloureux, ce qui pourrait refléter des adaptations singulières pour chaque individu, détectable en utilisant des analyses adaptées ou en prenant en compte des facteurs confondants par exemple (Sanderson et al., 2021).

Les réponses corticales à la douleur ont également été observées après l'induction d'une douleur expérimentale chez des sujets initialement non douloureux, permettant ainsi d'observer des changements précoces, tout en s'affranchissant des biais liés à l'utilisation d'un groupe contrôle. Dans ces études, il est possible de distinguer trois modalités distinctes de durées de douleur, à savoir les douleurs transitoires ou phasiques (millisecondes ou secondes), les douleurs de courtes durées (minutes ou heures) et les douleurs prolongées ou

toniques (jours/semaines) (Chowdhury et al., 2022). Certaines études s'intéressent également aux effets de la douleur juste après son extinction (Rohel et al., 2021). Les moyens utilisés varient entre chaque modalité, avec par exemple l'utilisation de dispositifs chauffants (Mercier et al., 2016), de chocs électriques (Tamburin et al., 2001) ou de lasers (Valeriani et al., 1999) pour les douleurs transitoires, d'injections de solution hypertonique (Le Pera et al., 2001), de capsaïcine (Farina et al., 2001), de dispositifs refroidissant (Delahunty et al., 2019) et de moyens mécaniques (Hoeger Bement et al., 2009) pour les douleurs de courtes durées et d'injection de NGF (facteur de croissance nerveuse) (Schabrun et al., 2016) ou d'exercices engendrant des douleurs musculaires (De Martino et al., 2018) pour les douleurs prolongées. Le site d'induction de la douleur varie entre les études, mais se fait généralement au niveau de la peau ou du système musculosquelettique (Rohel et al., 2021), et les mesures sont généralement récoltées sur le site douloureux, mais peuvent l'être aussi sur des régions distantes de celui-ci. La grande majorité des études ont choisi de mesurer l'amplitude des MEPs à diverses intensités de stimulation (sans pour autant étudier les courbes I/O) pour les douleurs de courtes durées, ainsi que l'étendue de l'aire motrice pour les douleurs prolongées, mais quelques-unes se sont intéressées à la modulation intra corticale (Burns et al., 2016b; Salo et al., 2019; Schabrun & Hodges, 2012) et aux courbes I/O (Dancey et al., 2019; Martel et al., 2017). Enfin, la majorité des études ont été faites sur des muscles au repos, mais dans certaines, la mesure de l'excitabilité était réalisée alors que les sujets effectuaient de faibles contractions musculaires volontaires.

L'effet de la douleur expérimentale transitoire serait plutôt inhibiteur de l'amplitude des MEPs, mais avec des preuves limitées (Rohel et al., 2021), que ce soit sur le site douloureux ou à distance (Billot et al., 2018; Urban et al., 2004; Valeriani et al., 2001). Il existe néanmoins une exception pour des mesures à distance du site douloureux et réalisées durant les 160 ms suivant l'induction de la douleur, où la douleur accroît l'amplitude des MEPs (Kofler et al., 2001). Ce résultat est à considérer avec prudence, car, pour une douleur induite au niveau d'une région distale, les changements d'excitabilité corticospinale peuvent refléter des mécanismes spinaux aussi bien que corticaux, tandis que les changements après 160 ms reflètent des mécanismes corticaux (Valeriani et al., 1999, 2001). Pour ce type de douleur,

la modulation de l'excitabilité corticospinale n'est pas corrélée à l'intensité de la douleur ressentie (Chowdhury et al., 2022).

Concernant l'effet de la douleur expérimentale de courte durée pour un muscle au repos localisé sur le site douloureux, la plupart des études rapportent une diminution de l'amplitude des MEPs (Farina et al., 2001; Le Pera et al., 2001; Schabrun et al., 2015), mais certaines ne reportent pas d'effet significatif (Martin et al., 2008), voire, exceptionnellement, une augmentation de l'amplitude des MEPs (Rice et al., 2015). Lorsque l'excitabilité corticospinale est mesurée après la disparition de la douleur, cette diminution d'amplitude persiste dans un premier temps (Burns et al., 2016b; Le Pera et al., 2001), mais disparaît généralement après 20 minutes (Schabrun et al., 2015; Summers et al., 2020). L'entraînement physique contribue cependant à maintenir cette inhibition de la douleur, à la fois pendant, mais aussi après la disparition de la douleur (Cheong et al., 2003; Del Santo et al., 2007; Rittig-Rasmussen et al., 2014; Romaniello et al., 2000). Néanmoins, ces résultats sont discutables puisqu'un certain nombre d'études comporte un grand risque de biais et qu'il demeure une hétérogénéité marquée entre les études et pour tous les temps de mesure (Chowdhury et al., 2022; Rohel et al., 2021). Pour l'excitabilité corticospinale des muscles à distance de la douleur, aucun effet n'a été montré globalement, que la mesure soit faite au repos ou pendant une contraction active, et ce à n'importe quel temps de mesure (Larsen et al., 2018; Rice et al., 2021). Pour ces douleurs de courte durée, une réduction plus importante de l'excitabilité corticospinale a été associée à une moindre intensité de la douleur (Chowdhury et al., 2022). Quelques rares études ont également été faites sur la modulation intracorticale. L'une de ces études a montré une diminution des MEPs uniquement dans la zone corticale du muscle soumis à la douleur, suggérant que la SICI est augmentée, mais seulement durant une courte période après la fin de l'exposition à la douleur (Salo et al., 2019). D'autres résultats ont rapporté des amplitudes des MEPs diminuées à la fois dans le muscle ciblé par la douleur ainsi que dans un muscle à distance à différents temps, suggérant que la SICI a augmenté après la douleur, mais pas pendant (Schabrun & Hodges, 2012). De plus, la LICF avait diminué pendant et après la douleur par rapport à l'état avant la douleur, suggérant que la douleur module différemment la SICI et la LICF.

Pour les douleurs prolongées, il n'y a globalement pas d'impact sur l'excitabilité corticospinale, que ce soit avec l'injection de NGF ou en utilisant des exercices engendrant des douleurs musculaires (Chowdhury et al., 2022; Pitman & Semmler, 2012; Summers et al., 2019), même si une réduction plus importante de l'excitabilité corticomotrice est associée à une plus grande intensité de la douleur.

Relation entre kinésiophobie, excitabilité corticospinale et douleur

De rares investigations laissent penser à une possible contribution de la kinésiophobie à la modulation de l'excitabilité corticospinale de M1 en présence de douleur expérimentale. Tout d'abord, Summers et coll. ont induit, chez des participants non douloureux, une douleur dans le muscle extenseur radial du carpe par l'injection d'une solution saline hypertonique et ont mesuré l'excitabilité corticospinale de ce muscle, immédiatement après la disparition de la douleur, puis après 10, 20 et 30 minutes (Summers et al., 2020) (**Figure 5**).

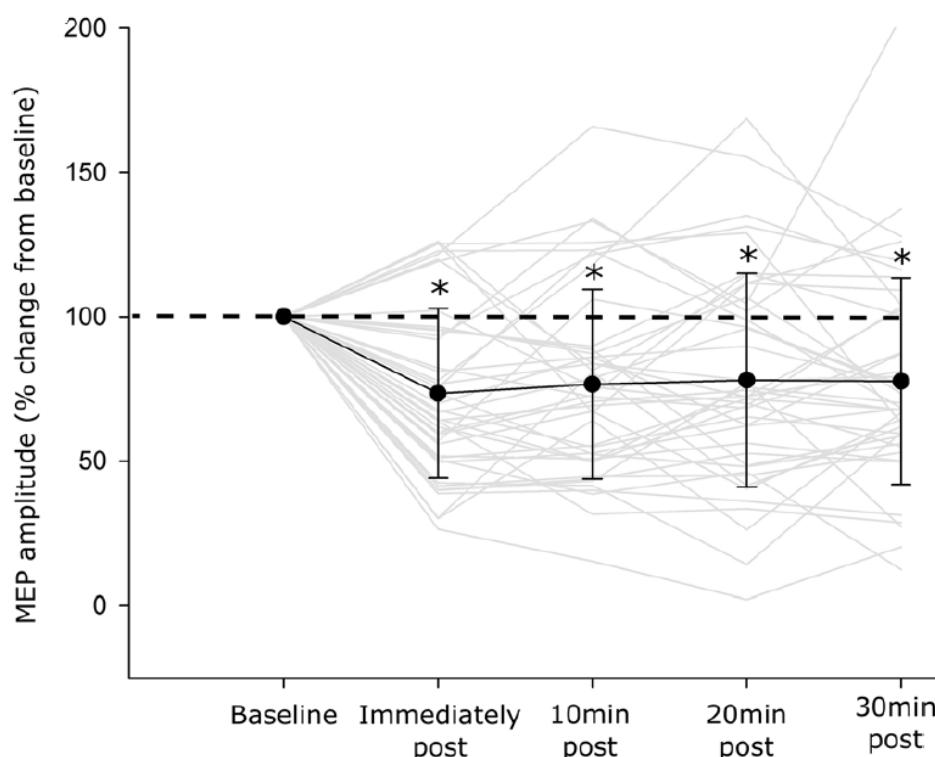


Figure 5. MEPs normalisés par rapport à la ligne de base aux différents temps après que la douleur se soit résorbée

Tiré de Summer *et al.* (2020), et reproduit avec la permission de l'éditeur.

En la comparant à l'excitabilité avant douleur, l'amplitude des MEPs était significativement diminuée pour les 4 temps de mesure, mais la diminution était moindre chez les personnes les plus kinésiophobes immédiatement et 10 minutes après la disparition de la douleur par rapport aux personnes à kinésiophobie faible. Considérant que la dépression corticomotrice est une stratégie de protection à court terme et qu'une kinésiophobie élevée est associée à de moins bons résultats cliniques, les auteurs ont suggéré que le manque d'inhibition présent chez les individus présentant une kinésiophobie élevée pourrait représenter une stratégie motrice inadaptée, puisqu'associée à un moins bon pronostic.

En utilisant une autre approche, les travaux menés dans notre équipe semblent également aller dans le sens d'une différence d'excitabilité corticospinale chez les personnes présentant des niveaux de kinésiophobie faibles ou élevés. Nous avons mesuré l'excitabilité corticospinale chez des sujets non douloureux, chez qui nous avons induit une douleur expérimentale avec de la capsaïcine appliquée sur la face antérieure du poignet (Duport et al., 2022). Nos résultats ont montré que les participants présentant les scores de kinésiophobie plus élevés présentaient également des diminutions plus faibles des pentes des courbes I/O en réponse à la douleur. Ces travaux suggéraient que la kinésiophobie pourrait au moins en partie contribuer à expliquer les adaptations de l'excitabilité corticospinale face à la douleur.

Kinésiophobie, analgésie endogène et excitabilité corticospinale

Découverte et définition de l'analgésie endogène

Les premières évocations des mécanismes de modulation de la douleur viennent des observations de H.K. Beecher, qui a noté une réduction significative de la douleur chez les soldats en situation de combat ou chez des athlètes blessés continuant leur compétition (Beecher, 1946). Beecher avait observé que la plupart des soldats gravement blessés ne ressentaient que peu ou pas de douleur et ne réclamaient souvent pas d'antalgiques. Il a alors supposé que des « émotions fortes » peuvent bloquer la sensation de douleur. Cette modulation de la douleur semble se manifester sous la forme de circuits modulateurs descendants avec des entrées issues de multiples régions, notamment l'hypothalamus, l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur (CCA), convergeant vers la région grise

périaqueduc du mésencéphale (SGPA) qui se projette à son tour vers la moelle allongée (Ossipov et al., 2010). Des neurones localisés dans les noyaux du raphé magnus et les noyaux réticulaires, intégrés dans la moelle allongée ventro-médiale rostrale (VMR), ont été démontrés projeter vers les cornes dorsales de la moelle épinière (ME) ou la medulla oblongata afin de moduler directement ou indirectement l'influx nociceptif, entraînant une modification de l'expérience douloureuse (Mason, 2001). L'intensité et la durée de la douleur sont ainsi en partie régulées par ces mécanismes inhibiteurs, notamment via la libération de peptides opioïdes au niveau spinal et l'activation consécutive des récepteurs opioïdes (Ossipov et al., 2010). En réponse à des stimulations nociceptives ou à des lésions tissulaires, les systèmes opioïdes du cerveau et de la ME coordonnent une réponse compensatoire adaptative visant à inhiber la douleur en modulant l'excitabilité neuronale et la transmission nociceptive glutamatergique, tant au niveau présynaptique (Terman et al., 2001) qu'au niveau postsynaptique (Aicher et al., 2000). L'ensemble de ces mécanismes est synthétisé sur la **Figure 6**.

Modulation de la douleur conditionnée et son évaluation

La modulation de la douleur conditionnée (CPM) est une mesure expérimentale des voies endogènes d'inhibition de la douleur chez l'humain et s'appuie sur le phénomène de « la douleur qui inhibe la douleur » (Duncker, 1937). La CPM est intimement liée au phénomène connu depuis de nombreuses années sous le nom de « contrôle inhibiteur diffus nociceptif » (CIDN), qui a été étudié chez le rat par Le Bars et al (1979). C'est en 2010 qu'un consortium d'experts recommanda l'appellation de CPM lorsque ce concept fut extrapolé et appliqué à l'humain (Yarnitsky et al., 2010). Les paradigmes de CPM consistent en l'évaluation subjective de l'intensité ressentie d'un stimulus douloureux test (TS, voir **Figure 7**) suivi d'une seconde évaluation du même stimulus, appliqué soit en même temps qu'un stimulus douloureux conditionnant (CS) à un endroit éloigné (paradigme parallèle), soit après le CS (paradigme séquentiel) (Yarnitsky et al., 2010).

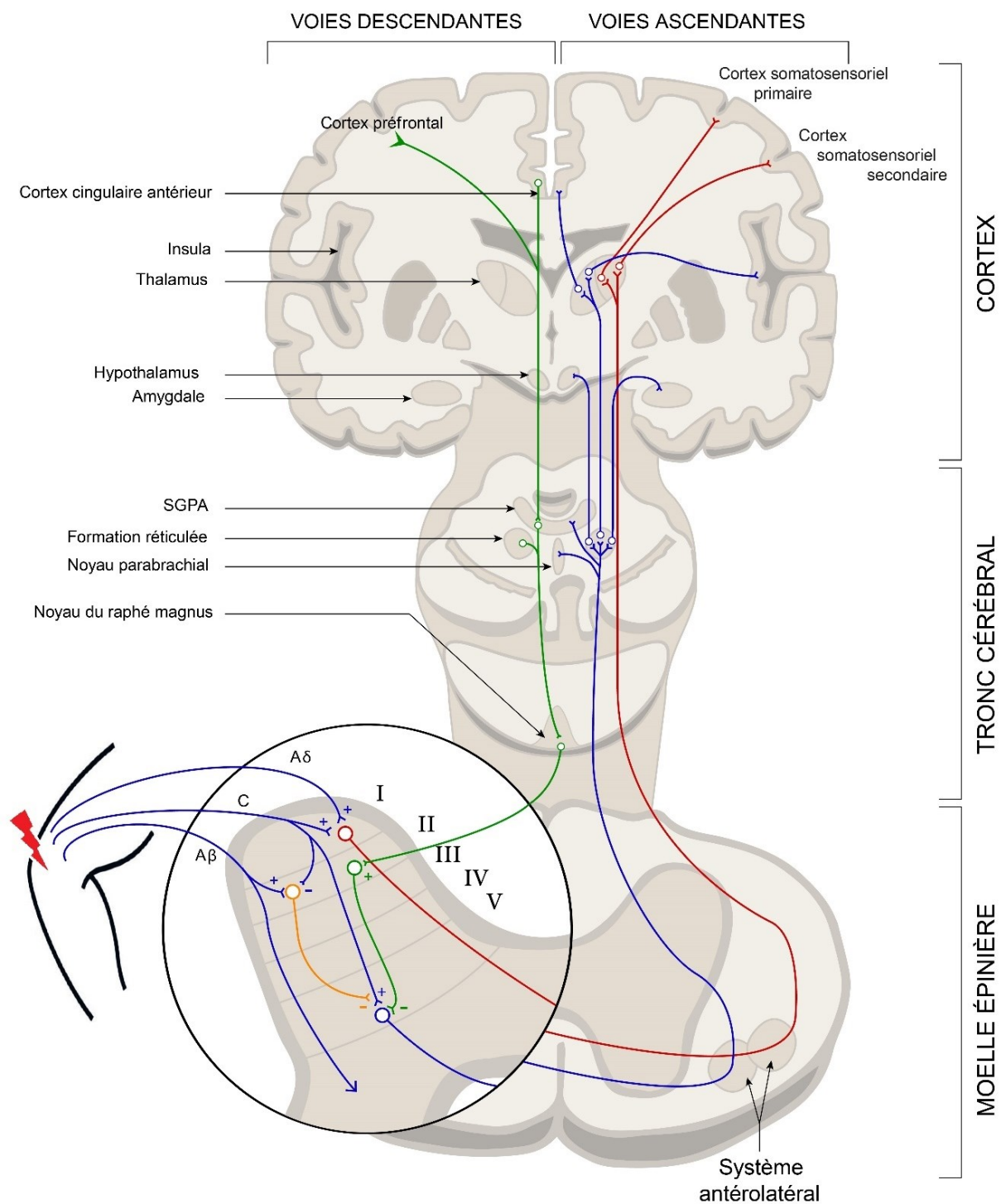


Figure 6.

Schéma de synthèse des voies de modulation de la douleur

Inspiré de (Frigout et al., 2023), et reproduit avec la permission de l'éditeur.

Bien que l'inhibition de la douleur ne soit pas observée chez certains sujets, chez lesquels on observe une augmentation de l'intensité douloureuse ressentie (Locke et al., 2014), la plupart des individus ressentent une douleur réduite lorsque le TS est appliqué pendant ou immédiatement après le CS (**Figure 8**).

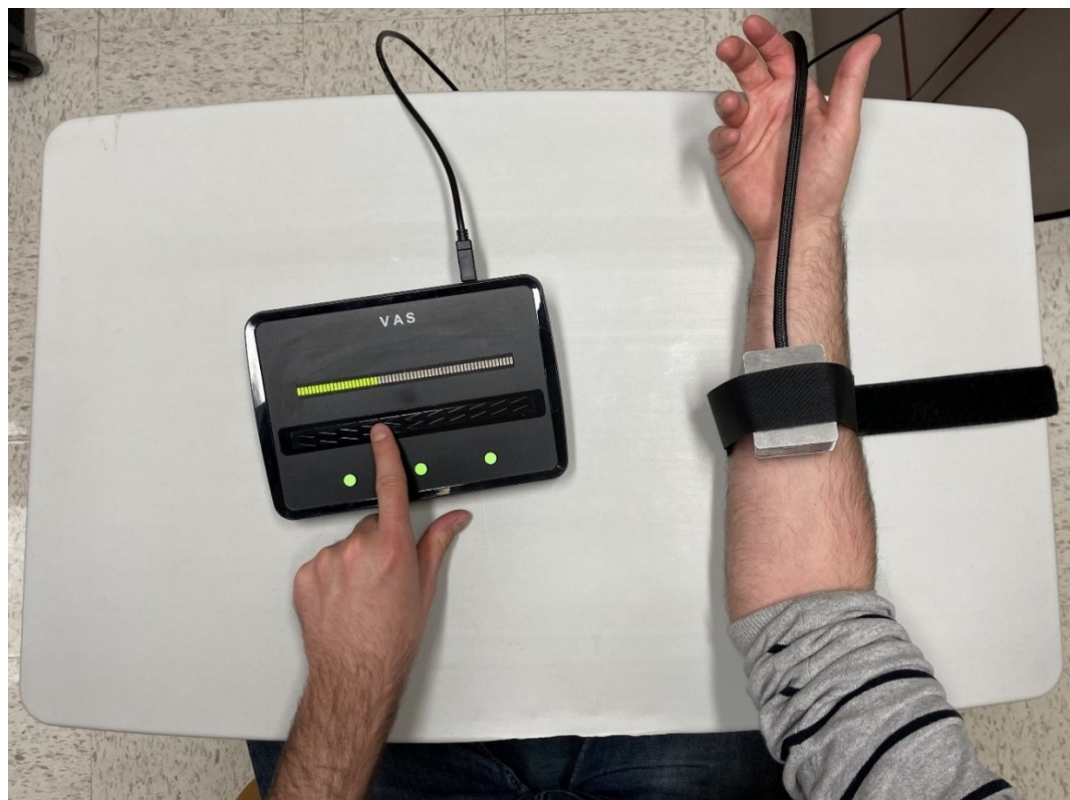


Figure 7.

Exemple d'évaluation de la douleur à l'aide d'une CoVAS durant un stimulus test douloureux chaud délivré par une thermode sur l'avant-bras droit

Les TS les plus utilisés comprennent la pression et la chaleur de contact (Kennedy et al., 2016), des stimuli froids, mécaniques, électriques ou encore chimiques (Yarnitsky, 2015). Bien qu'il soit généralement considéré que l'effet de la CPM ne dépend pas des caractéristiques du TS tant qu'elle est considérée comme douloureuse, la modalité et l'intensité du TS peuvent influencer la fiabilité de la CPM (Marcuzzi et al., 2017) ou son ampleur (Okada, 2005).

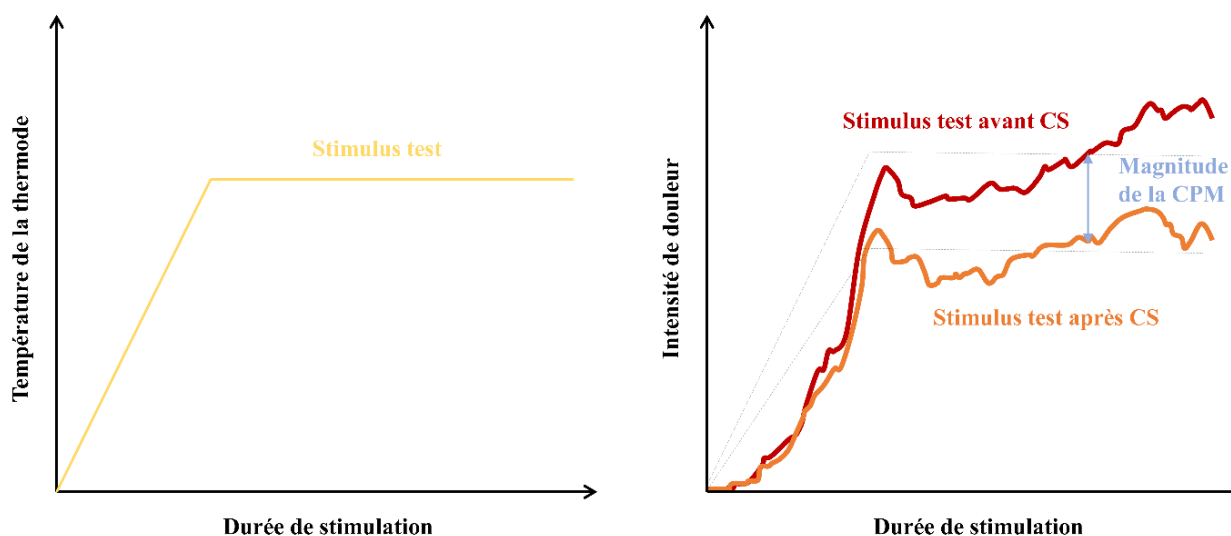


Figure 8.
Exemple de stimulation test (à gauche) et de réponse CPM (à droite)

Parmi les divers CS communément utilisés, on trouve l'immersion d'une partie du corps dans l'eau chaude (jusqu'à 46°C) (Arendt-Nielsen et al., 2008; Granot et al., 2008; Lautenbacher et al., 2008; Nir et al., 2011), l'ischémie ou l'injection de capsaïcine (Yarnitsky, 2015), l'application d'un bloc froid (Ladouceur et al., 2012), les occlusions ischémiques simples et doubles (Ellaway et al., 1998; France & Suchowiecki, 1999), mais l'immersion douloureuse d'un membre dans l'eau froide ($\pm 12^{\circ}\text{C}$) a été identifiée comme l'un des stimuli les plus efficaces et fiables (Kennedy et al., 2016; Lewis et al., 2012; Nilsen et al., 2014; Tousignant-Laflamme & Marchand, 2009). L'impact de l'intensité et de la durée du CS sur la réponse CPM ne sont actuellement pas clairement définis (Coulombe-Lévêque et al., 2021; Damien et al., 2018).

Relation entre kinésiophobie et analgésie endogène

Certains travaux mettent en lumière qu'une CPM moins efficace et une kinésiophobie élevée sont fréquemment retrouvées chez des personnes atteintes de diverses conditions douloureuses (Christensen et al., 2021; Poluha et al., 2020; White et al., 2022), mais aucune étude n'a encore, à ce jour, cherché à évaluer si ces deux phénomènes étaient liés entre eux. Une étude a par exemple montré que certains traits de personnalité tels qu'une tendance

prononcée à éviter les situations potentiellement dangereuses ou préjudiciables (« *harm avoidance* »), révélés par le questionnaire de personnalité tridimensionnelle (TPQ), étaient associés à des réponses CPM moins efficaces (Nahman-Averbuch, Yarnitsky, et al., 2016). Cette constatation fait écho à une étude précédente chez des athlètes et des non-athlètes en bonne santé et non douloureux, qui montrait que, chez les athlètes, l'ampleur de la CPM était négativement corrélée à la peur de la douleur, évaluée avec le « Fear of Pain Questionnaire » (Geva & Defrin, 2013). Toutefois, ce phénomène n'a pas été retrouvé chez des non-athlètes, laissant penser que des éléments et des facteurs socioprofessionnels pourraient interférer dans ces résultats. De même, une récente étude de cohorte prospective a cherché à déterminer si, au sein d'une population atteinte de lombalgie (sub)-aiguë, des associations existaient entre les scores d'invalidité après 3 mois, et des valeurs de base de la kinésiophobie, des seuils de pression mécanique de douleur et des valeurs CPM. Aucune association significative entre ces facteurs de base et l'invalidité au moment du suivi n'a été trouvée (Foubert et al., 2023). Ces résultats semblent être confirmés par une autre étude s'intéressant cette fois aux patients atteints d'arthrose du genou, qui ne trouve aucune corrélation entre les réponses de la CPM et les scores de kinésiophobie (Martel et al., 2023). Néanmoins, aucune étude n'a évalué, à ce jour, les liens entre la kinésiophobie et les CPM chez des sujets avant qu'ils ne soient touchés par la douleur.

D'un point de vue plus neurophysiologique, l'IRMf a également permis de donner des pistes de réflexion pour lier la kinésiophobie à l'analgésie endogène. Meier et al (2016) ont ainsi mené une étude en partant du fait que la connectivité fonctionnelle de la substance grise périaqueducule (SGPA, très impliquée dans l'analgésie endogène) à l'état de repos était perturbée dans la lombalgie chronique (Meier et al., 2017). Les auteurs se sont intéressés au rôle de l'amygdale dans la kinésiophobie en cherchant à savoir si la connectivité fonctionnelle amygdale-SGPA était modulée par le degré de kinésiophobie chez les patients. À cette fin, ils ont utilisé les données d'IRMf dans lesquelles des patients souffrant de lombalgie chronique et des témoins non douloureux ont été invités à observer des clips vidéo montrant des activités, soit potentiellement nocives pour le dos, soit neutres. La kinésiophobie a été évaluée à l'aide des questionnaires TSK et FABQ. Les résultats ont montré que, par rapport aux témoins, les patients lombalgiques présentaient une diminution

significative de la connectivité fonctionnelle de l'amygdale-SGPA pendant l'observation d'activités potentiellement nuisibles, mais pas durant les activités neutres. De plus, la connectivité amygdale-SGPA était corrélée négativement avec les scores de TSK, mais pas avec les scores FABQ. Les auteurs suggéraient que leurs résultats pourraient indiquer une interaction inadaptée chez les patients souffrant de lombalgie chronique, caractérisée par une perturbation du réseau amygdale-PAG-FC modulée par le degré de kinésiophobie, mettant en lumière le rôle clé que tiendrait la kinésiophobie dans les mécanismes cérébraux qui pourraient avoir des effets pro-nociceptifs dans la lombalgie chronique.

Mais, en raison de sa nature, la kinésiophobie reste intrinsèquement liée au mouvement et au système moteur en général, c'est pourquoi il est fondamental d'explorer également ses relations avec des structures corticales impliquées dans la commande et le contrôle des mouvements volontaires, et notamment le cortex moteur primaire (M1).

Interaction analgésie endogène/excitabilité corticospinale

À notre connaissance, seulement deux études ont exploré le lien entre l'excitabilité corticospinale et le système de modulation de la douleur (Granovsky et al., 2019; Martel et al., 2023). Ces derniers ont cherché à déterminer si l'excitabilité corticospinale et l'efficacité de l'analgésie endogène (par un paradigme de CPM) étaient interdépendantes chez les patients atteints d'arthrose du genou. Les résultats ont révélé la présence d'une corrélation entre les réponses de la CPM et l'amplitude du MEP à 110 % du rMT (parmi les 8 amplitudes testées), mais pas entre la pente de la courbe de recrutement et les réponses CPM, indiquant que plus les MEPs étaient élevés à 110 % rMT, plus la réponse de la CPM était efficace. Granovsky et coll. quant à eux, se sont intéressés à des sujets sans douleur en mesurant, entre autres, la valeur des MTs et l'amplitude des MEPs à 120 % du rMT. Les résultats semblent cohérents avec ceux de Martel et coll. puisqu'ils ont montré que des CPM efficaces étaient associés à des amplitudes de MEP plus élevées. Dans les deux cas, les résultats suggèrent que l'efficacité de la CPM est corrélée avec l'excitabilité corticospinale, montrant des réponses CPM plus élevées chez les individus présentant une excitabilité corticospinale plus élevée.

Toutefois, dans ces deux études, les mesures d'excitabilité corticospinale présentaient des limites. Pour l'une, les courbes I/O étaient construites avec très peu de points (8 intensités de stimulation incluant chacune 5 impulsions) et ne mesurait que la pente des courbes, sans préciser la méthode utilisée, en ne s'intéressant pas à des valeurs comme le S_{50} (Martel et al., 2023). Pour l'autre, l'amplitude des MEPs n'a été mesurée qu'à une seule intensité de stimulation, ce qui ne reflète qu'un aspect très particulier de l'excitabilité corticospinale pris isolément, et donc difficile à interpréter. Par ailleurs, ces deux études ont mesuré l'association entre l'excitabilité corticospinale et le CPM de manière statique, sans s'intéresser à l'influence dynamique que peut avoir la douleur sur l'excitabilité corticospinale, ni même à l'excitabilité corticospinale d'un muscle distant non douloureux.

Néanmoins, ces observations ouvrent de nouvelles perspectives dans notre compréhension de l'interaction entre la douleur et le système moteur, suggérant que les circuits corticospinaux descendants et modulateurs de la douleur descendante pourraient être en interaction.

Kinésiophobie et influence de la douleur sur le système moteur

Activité électrique musculaire

Depuis les années 1980, la « théorie du cycle vicieux » de la douleur a gagné en popularité en suggérant que la douleur entraînait des spasmes musculaires, provoquant une accumulation de métabolites, stimulant ainsi les nocicepteurs, augmentant la sensibilité des muscles et induisant une raideur réflexe, qui a pour conséquence une amplification de la douleur (Roland, 1986). L'augmentation de l'activité des muscles érecteurs du rachis pendant la flexion complète du tronc ainsi que celle des muscles lombaires superficiels lors de la locomotion et des mouvements volontaires du tronc en condition douloureuse (Devecchi et al., 2023) militent en faveur cette théorie. Les traitements de la douleur musculosquelettique par des relaxants musculaires semblent également en accord avec ce modèle (van Tulder et al., 2006). Cependant, d'autres études mettent en avant des réponses musculaires variables et des diminutions d'activité musculaire dans certaines conditions de douleur chronique, remettant en question cette théorie (Williams et al., 2010).

En parallèle de la théorie du cercle vicieux, une « théorie de l'adaptation à la douleur » a été proposée en suggérant que les réponses motrices à la douleur seraient à la fois accrues et inhibées en fonction de leur relation à la région douloureuse, combinant certains aspects du cercle vicieux à une inhibition sélective (Lund et al., 1991). Les muscles agonistes (douloureux) initiant le mouvement seraient alors susceptibles de diminuer leur activité, tandis que les antagonistes (freinant le mouvement et s'opposant aux muscles douloureux) présenteraient une augmentation de leur activité, réduisant la force musculaire et limitant le mouvement pour prévenir d'autres douleurs ou blessures dans la zone sensible. Cette théorie propose que les afférences nociceptives déclenchent un mécanisme médullaire de rétroaction, conduisant à une réduction de la force musculaire et à des ajustements dans les mouvements pour éviter d'autres blessures. Elle est soutenue par des observations telles qu'une réduction de l'activité musculaire lors de mouvements douloureux (Graven-Nielsen et al., 1997), mais elle ne peut expliquer tous les résultats observés. Par exemple, elle ne prend pas en compte les signaux excitateurs et inhibiteurs produits par l'activation des muscles dans certains modèles animaux, ni les observations contradictoires telles que l'inhibition de certains muscles et la facilitation d'autres en réponse à la douleur (Kniffki et al., 1981). De plus, elle ne parvient pas à expliquer pourquoi de nouveaux neurones moteurs sont recrutés pendant la douleur sans affecter la force, ni à clarifier quels muscles agissent comme agonistes ou antagonistes dans des douleurs non musculaires telles que les douleurs articulaires généralisées (Tucker et al., 2009).

Pour le cas particulier de l'épaule, la douleur expérimentale est généralement induite pour imiter des affections de l'épaule, telles que le syndrome douloureux sous-acromial ou la pathologie de la coiffe des rotateurs. La plupart du temps, une injection d'une solution hypersaline dans des structures musculaires ou périarticulaires est utilisée, mais l'application de capsaïcine ou la pression mécanique peuvent également être employées. L'induction de la douleur expérimentale est généralement suivie d'une diminution de l'activation volontaire maximale et de la force de rotation maximale (Stackhouse et al., 2013). La douleur expérimentale semble avoir des effets inconstants sur l'activité des muscles de l'épaule lors des contractions sous-maximales. Certaines études ont par exemple rapporté une diminution de l'activité de l'infra-épineux lors de l'élévation du bras (Castelein et al., 2017) ou du

trapèze supérieur durant l'élévation d'une boîte (Liew et al., 2019) après l'induction d'une douleur expérimentale dans un muscle de l'épaule impliqué dans ces tâches, tandis qu'une légère augmentation de l'activité des abducteurs de l'épaule a été observée lors d'une tâche d'abduction du bras (Bandholm et al., 2008). Lors de mouvements de flexion du bras dans un environnement de réalité virtuelle, il a également été démontré que la douleur expérimentale diminue la précision des mouvements et induit des adaptations cinématiques protectrices avec moins d'élévation de l'épaule et de flexion du coude (Dupuis et al., 2021). Malgré le nombre croissant d'études s'intéressant à l'effet de la douleur sur l'activité musculaire de l'épaule, aucune n'a pris en compte la kinésiophobie (Castelein et al., 2017; Diederichsen et al., 2009).

Synergies musculaires

Si l'étude des modifications neuromusculaires de l'épaule et de la cinématique du membre supérieur induites par la douleur pouvait nous apporter une meilleure compréhension de la place de la kinésiophobie dans ces adaptations, il apparaît crucial de ne pas se cantonner à ces facteurs isolés, mais également de prendre en compte l'activité des muscles les uns par rapport aux autres. Afin de pouvoir détecter les ajustements induits par la douleur sur les stratégies de contrôle moteur, il est préférable d'analyser l'activité musculaire conjointe de plusieurs muscles (Ranaldi et al., 2021). De plus, les ajustements neuromusculaires induits par la douleur peuvent être masqués au niveau cinématique par des stratégies compensatoires, avec des mouvements similaires qui peuvent être produits par des synergies musculaires différentes (Safavynia et al., 2011).

Le modèle de synergie musculaire invariante dans le temps est une théorie de la physiologie du mouvement qui représente un cadre approprié pour étudier les changements dans la coordination musculaire et la commande neuronale (Tresch et al., 1999). Ce modèle cherche à expliquer comment le système nerveux contrôle les mouvements complexes du corps en utilisant un ensemble de patrons de commande musculaire prédictibles et relativement constants, appelés synergies musculaires. Dans ce modèle, les synergies musculaires sont des combinaisons de muscles qui sont activées ensemble pour produire des mouvements spécifiques ou des actions motrices. L'idée fondamentale est que le système nerveux central

simplifie le contrôle moteur en organisant les muscles en synergies, ce qui permet une activation coordonnée des muscles et une réduction de la complexité du contrôle moteur (Ting, 2007). L'aspect "invariant dans le temps" se réfère au fait que ces synergies musculaires semblent relativement stables et reproductibles dans différentes situations de mouvement et au fil du temps, même si elles peuvent être adaptées ou ajustées en fonction des exigences spécifiques de la tâche ou de l'environnement. En d'autres termes, bien que les activités musculaires puissent être modulées en fonction des exigences de la tâche, certaines caractéristiques de base des synergies musculaires semblent relativement stables, préservées et cohérentes.

Certaines études qui s'intéressent aux synergies musculaires ont pris en compte la kinésiophobie, et mettent en avant que cette dernière peut contribuer à des dysfonctionnements posturaux et à une altération des schémas d'activation musculaire lors des mouvements du tronc (Massé-Alarie et al., 2016b) et durant la marche (Lamoth et al., 2006) en contexte de lombalgie chronique. Dans le même sens, une kinésiophobie élevée a récemment été montrée comme étant associée à moins de sélectivité musculaire durant la marche chez des participants ayant des douleurs des membres inférieurs d'origine lombaire (Núñez-Cortés et al., 2023). De manière plus focalisée, il est possible de trouver quelques études qui se sont intéressées aux interactions entre la douleur expérimentale et les modifications de la synergie musculaire. Ainsi, lors d'une tâche fonctionnelle de découpe au couteau, Madeleine et al., (1999) ont montré qu'une douleur expérimentale ciblant la jonction des muscles trapèzes supérieur et moyen, provoquait le développement d'une nouvelle synergie visant à minimiser l'utilisation du muscle douloureux ainsi qu'une tendance à l'augmentation des mouvements du bras et du tronc par rapport à l'état antérieur non douloureux. Une seule autre étude s'est intéressée aux modifications des synergies musculaires à la suite de l'induction d'une douleur expérimentale à l'épaule, en injectant une solution hypersaline dans le deltoïde antérieur (Muceli et al., 2014). En utilisant une factorisation matricielle non négative pour l'analyse des synergies durant une tâche de pointage, les auteurs ont constaté que l'activité du muscle deltoïde antérieur avait diminué chez tous les sujets douloureux, alors que les changements dans les autres muscles étaient spécifiques à chaque sujet, suggérant de possibles adaptations de synergies. Trois synergies

suffisaient à décrire les schémas EMG dans chaque condition, alors qu'une, deux ou trois synergies ont été partagées entre les conditions de base et les conditions douloureuses, selon le sujet.

Ces quelques études dévoilent des changements dans les synergies musculaires après induction de douleur expérimentale, mais en l'absence de corrélation avec des facteurs pronostics comme la kinésiophobie, il demeure difficile d'en tirer une pertinence clinique.

Cinématique

L'analyse cinématique est une méthode d'étude du mouvement sans tenir compte des forces qui le produisent, afin d'évaluer les performances fonctionnelles des segments corporels dans diverses conditions (An & Chao, 1984). Dans le contexte, la kinésiophobie a fait l'objet de quelques investigations qui, pour la plupart, reportent une influence sur la cinématique des mouvements chez les patients en condition douloureuse. Par exemple, les pics de vitesse et l'amplitude des mouvements du tronc lors de flexion vers l'avant ou des tâches de levage est altérée de manière plus importante chez les patients lombalgiques présentant le niveau de kinésiophobie le plus élevé par rapport aux patients présentant un faible niveau de kinésiophobie (Fujii et al., 2021; Osumi et al., 2019). Il paraît pourtant important de nuancer ces résultats qui pourraient être en fonction de la peur d'une tâche en particulier plutôt que du niveau global de kinésiophobie (Imai et al., 2022).

En ce qui concerne l'épaule, plusieurs études ont montré que la douleur seule pouvait modifier la cinématique du mouvement. Par exemple, une douleur expérimentale induite chez des sujets initialement non douloureux lors d'un mouvement répétitif du bras entraîne une augmentation de la variabilité de la position de départ du bras, de l'amplitude et de l'accélération du mouvement, ainsi que du volume spatial dans lequel le bras et le tronc se déplacent (Madeleine et al., 2008). De même, chez des sujets sans douleur à qui l'on induit une douleur expérimentale durant une tâche de pointage en hauteur, il a été montré une altération de l'exécution des mouvements reflétée par une perte de précision, par rapport à des sujets témoins, ainsi que des adaptations cinématiques protectrices en utilisant moins d'élévation de l'épaule et de flexion du coude (Dupuis et al., 2021). Il est d'ailleurs intéressant

de constater que ces modifications persistaient après l'extinction de la douleur expérimentale, ce qui pourrait expliquer qu'on les retrouve dans les populations souffrant de douleurs chroniques, en tant que reliquat de la douleur aiguë initiale. La kinésiophobie peut expliquer en partie les diminutions d'amplitude de mouvement et de vitesse de flexion du bas du cou chez les patients souffrant de douleurs cervicales (Bocos-Corredor et al., 2023). De manière plus localisée, chez des patients atteints de douleur chronique à l'épaule, il a été montré une corrélation négative entre le score de kinésiophobie et les valeurs d'abduction et de rotation médiale et latérale (Özden et al., 2021). Certains auteurs ont également montré que les participants sans douleur soumis à un conditionnement douloureux présentaient un ralentissement des mouvements et une augmentation des co-contractions des muscles agonistes/antagonistes lorsqu'ils effectuaient des mouvements dirigés vers une cible (Nishi et al., 2021).

La douleur et ses paradigmes expérimentaux

L'étude des changements neurophysiologiques qui apparaissent directement après une blessure ne peut pas être réalisée dans des conditions écologiques pour des raisons éthiques évidentes. Des modèles de douleur expérimentale aident donc à comprendre et à améliorer la prise en charge de la douleur depuis de nombreuses années, et font le lien entre la recherche fondamentale et clinique. Le choix du modèle a ainsi pour objectif d'être le plus ressemblant possible à la symptomatologie clinique, sans pourtant parvenir à l'égaliser. Il s'impose alors aux chercheurs de choisir un modèle qui se rapproche le plus des conditions naturelles de déclenchement de la blessure pour permettre une interprétation fiable des résultats de la recherche.

Douleur nociceptive vs neuropathique

Afin d'établir les spécificités des douleurs neuropathiques et nociceptives, il est possible de s'appuyer sur les trois phases du mécanisme de la douleur (Cervero & Laird, 1991; Woolf & Salter, 2000) : 1) Activation transitoire du système nociceptif par une stimulation appropriée des afférences nociceptives de premier ordre et la transmission de ce signal dans les voies nociceptives où le signal est traité de manière conventionnelle ; 2) Modulation du

signal par la plasticité aiguë et temporaire du système nociceptif qui est un processus physiologique impliqué dans tous types de blessures comprenant une modulation réversible du système nociceptif (impliquant une sensibilisation centrale et périphérique, les systèmes de modulations descendants et une désinhibition) ; 3) Modification du signal chroniquement anormal dans le système nociceptif, conduisant à des sensations de douleur anormales, persistantes et/ou évoquées, issues d'une modification persistante du système nociceptif (impliquant des changements phénotypiques, un bourgeonnement cellulaire et la dégénérescence cellulaire). Ces trois mécanismes sont activés dans un ordre différent selon qu'il s'agit d'une douleur nociceptive ou neuropathique.

L'événement déclencheur de la douleur nociceptive est une lésion réelle ou imminente des tissus non neuronaux, qui active les nocicepteurs (terminaisons nerveuses libres), en périphérie. Ce signal est conduit vers le système nerveux central où il est modulé par différentes afférences excitatrices et inhibitrices (phase 1). Lorsqu'une lésion tissulaire réelle se produit, des mécanismes de modification temporaire du système nociceptif sont activés incluant la sensibilisation périphérique et centrale, la modulation de l'inhibition descendante et une facilitation (phase 2). Ces mécanismes sont normaux (début de plasticité) et, dans la plupart des cas, ils sont réversibles en quelques heures ou quelques jours. La modification plastique du système nociceptif est atteinte (phase 3) lorsque l'altération de la réactivité du système nociceptif est maintenue au-delà de la durée normale d'un processus de phase 2. Ces altérations peuvent se produire par une altération de l'expression génétique dans les neurones nociceptifs primaires (nocicepteurs modifiés), une augmentation durable des systèmes de second messenger dans la moelle épinière (p. ex. protéines kinase), la multiplication de récepteurs du glutamate (ou de ses sous-types) dans la membrane des neurones spinaux entraînant des modifications de leur réactivité (Scholz & Woolf, 2002). Ces mécanismes de la phase 3 sont fortement soupçonnés d'être impliqués dans l'apparition et le maintien de la douleur chronique.

La douleur neuropathique est quant à elle due à une lésion du système nerveux lui-même, qui entraîne une lésion structurelle accompagnée d'une perte de sensibilité. Si une douleur permanente apparaît, c'est qu'une modification du système nociceptif s'est installée (p. ex.

dans les neurones du ganglion de la racine dorsale, dans les neurones de la corne dorsale ou dans les neurones thalamiques) qui génère une activité ectopique (par exemple en modifiant l'expression des canaux sodiques). Par conséquent, le système nociceptif voit son excitabilité exagérée et une probabilité anormale de décharges à haute fréquence supraliminaire (Matzner & Devor, 1994). Cette excitation peut encore être renforcée par la perte d'inhibition au niveau des synapses du SNC. La douleur neuropathique commence donc par un mécanisme de phase 3 qui va permettre de générer des décharges neuronales ectopiques à n'importe quel endroit du système nociceptif, et leur assurer une transmission synaptique (phase 1) et une modulation (phase 2) normales aux niveaux supérieurs.

Ainsi, les douleurs nociceptives et neuropathiques partagent la plupart des mécanismes des phases 1 et 2, à l'exception du processus normal de transduction au niveau des terminaisons nerveuses périphériques.

Sensibilisation périphérique

Après une lésion tissulaire et neurale, les neuromédiateurs libérés vont agir à la fois par l'intermédiaire de canaux cationiques (p. ex. H^+ , ATP) et par l'entremise de récepteurs couplés aux protéines G (p. ex. CGRP, prostaglandines, bradykinine, sérotonine) qui vont activer des protéines kinase qui seront responsables d'un changement d'excitabilité des nocicepteurs (Romanelli & Esposito, 2004) en diminuant leur seuil d'activation. L'activation de récepteurs CGRP1 va entraîner une vasodilatation locale neurogène, tandis que la substance P et la neurokinine A vont agir sur les récepteurs NK1 (couplés à la protéine G), pour augmenter la perméabilité veineuse (Holzer, 1998). La vasodilatation neurogène et la migration des protéines plasmatiques jouent un rôle dans l'inflammation en libérant des médiateurs inflammatoires et immunitaires (p. ex. interleukine, protons, bradykinine, histamine, 5-hydroxytryptamine) et peuvent stimuler les fibres nerveuses afférentes peptidergiques et encore accroître leur excitabilité (par l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire).

De ces phénomènes vont résulter une augmentation des décharges spontanées, une sensibilité anormale du système sympathique (Attal & Bouhassira, 1999) ainsi qu'une hyperalgésie dans la zone touchée par la lésion (Colloca et al., 2017).

Sensibilisation centrale

Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) jouent un rôle crucial dans la sensibilisation centrale. La libération massive et continue de neurotransmetteurs excitateurs (acides aminés, substance P, neurokinines ou CGRP) dans la corne dorsale de la ME par les fibres C va activer des canaux NMDA, générant une augmentation du flux entrant d'ions Ca^{2+} . Cette entrée aura alors pour conséquence une activation de protéines kinase responsables de la phosphorylation de certains canaux ioniques postsynaptiques pour finalement augmenter leur réactivité. De surcroît, une exposition prolongée à ce phénomène aura aussi pour conséquence l'expression de nouveaux récepteurs membranaires postsynaptiques qui engendrera des changements dits « plastiques », qui se produiront également au niveau du tronc cérébral, du thalamus et du cortex cérébral (Campbell & Meyer, 2006; Latremoliere & Woolf, 2009).

Du fait de la libération de neuropeptides et facteur de croissance, certaines fibres A afférentes de gros diamètre (myélinisées et proprioceptives), présentes normalement dans les couches profondes des cornes dorsales de la ME, peuvent coloniser les couches plus superficielles et exprimer des composants membranaires caractéristiques des fibres C, comme des récepteurs vanilloïdes ou de la substance P ainsi que les canaux Na^+ propres aux neurones sensitifs (Hudson et al., 2001; Noguchi et al., 1995; Porreca et al., 1999). Cette réorganisation a pour conséquence l'établissement de connexions anormales entre les neurones nociceptifs et proprioceptifs et démontre l'expansion du champ récepteur (Willis, 1985; Woolf et al., 1992).

Enfin, la transmission des signaux nociceptifs ascendants peut être inhibée par des projections descendantes provenant de structures supérieures telles que la substance grise périaqueducule. Ces mécanismes libèrent des neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine, GABA, glycine) ayant une action inhibitrice au niveau de la corne dorsale pour

hyperpolariser les neurones ascendants de second ordre et fournir une analgésie endogène (Pak et al., 2018; Zeilhofer et al., 2012). Mais une réduction de ces mécanismes inhibiteurs descendants peut se produire et contribuer également à l'augmentation d'excitabilité des neurones de second ordre (Baba et al., 2003; Sivilotti & Woolf, 1994).

De ce fait, le SNC va perdre sa capacité à traiter sélectivement les stimuli douloureux et des stimulations telles que le toucher léger et la pression cutanée vont évoquer des sensations douloureuses (allodynie), ce qui est une caractéristique de la douleur neuropathique (Romanelli & Esposito, 2004). De plus, le SNC va devenir hypersensible aux stimulations douloureuses (hyperalgésie) (Del'Arco et al., 2016).

Hyperalgésie primaire et secondaire

La lésion d'un nerf entraîne généralement la libération d'un grand nombre de neurotransmetteurs et de neuropeptides (p. ex. prostaglandines, histamine), ce qui peut avoir pour conséquence une sensibilisation nociceptive périphérique suivie d'une réduction du seuil de douleur appelée hyperalgésie primaire. L'hyperalgésie se produisant dans les tissus indemnes entourant le site de la lésion est due à la sensibilisation du système nerveux central. Il s'agit de l'hyperalgésie secondaire. Celle-ci se caractérise par une hyperalgésie aux stimuli mécaniques, mais pas aux stimuli thermiques. Cette hyperalgésie mécanique est comparable à l'hyperalgésie observée chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques. Deux types d'hyperalgésie mécanique sont observés : une douleur aux stimuli de touchés légers (c'est-à-dire une allodynie) et une douleur accrue aux stimuli ponctuels (Meyer et al., 2006).

Douleur neuropathique et modèles de douleur expérimentale

Malgré la difficulté à identifier les mécanismes précis générant les douleurs neuropathiques, il est possible de les regrouper en fonction des manifestations cliniques qu'elles évoquent (Magerl & Klein, 2006). Ces manifestations se composent généralement d'une perte sensitive due à une lésion nerveuse, d'une douleur persistante spontanée et d'une douleur évoquée, déclenchée lorsque le tissu symptomatique est sollicité. Pour la plupart des

manifestations cliniques, des mécanismes explicatifs ont été proposés et un modèle expérimental a été élaboré (Klein et al., 2005).

Manifestations cliniques de phase 1 : douleur persistante et paresthésie

La douleur persistante et les paresthésies sont des manifestations de l'activité spontanée du système nociceptif en l'absence de stimuli appropriés. Dans le système nerveux périphérique, des impulsions ectopiques peuvent survenir (McLachlan et al., 1993), résultant de modifications de l'expression des canaux ioniques. Dans le système nerveux central, une diminution du contrôle inhibiteur peut entraîner une activité spontanée, comme dans le cas de désafférentation totale ou d'ischémie de la moelle épinière (Hao et al., 2000; Levy et al., 2002). Les brûlures persistantes résultent de l'activation de différentes fibres et neurones, reproduites par des modèles d'exposition à la chaleur ou l'utilisation de capsaïcine. Les douleurs en étau et les sensations de pression douloureuse sont associées à l'activation de fibres nociceptives et peuvent être reproduites par des modèles de compression nerveuse ou d'ischémie. Les douleurs électriques paroxystiques résultent de décharges synchrones atypiques des fibres A nociceptives et peuvent être reproduites par des stimulations électriques des troncs nerveux. Les paresthésies non douloureuses sont associées à des décharges ectopiques des fibres tactiles A β et peuvent être reproduites par reperfusion après ischémie.

Manifestations cliniques de phase 2 : douleur évoquée et hyperalgésie

Les modèles de douleur persistante sont moins abondamment représentés pour les douleurs neuropathiques centrales (DNC) que pour les douleurs évoquées. Néanmoins, les manifestations cliniques des modèles de douleur évoquée, centrées notamment sur l'allodynie mécanique, sont largement étudiées. Cette allodynie est soupçonnée d'être causée par une combinaison de sensibilisation centrale, de diminution de l'inhibition descendante et d'augmentation de la facilitation descendante (Treede & Magerl, 2000). Les différents types d'allodynies et d'hyperalgésies mécaniques et thermiques sont associés à des mécanismes spécifiques et peuvent être reproduits par divers moyens, tels que l'irradiation aux ultraviolets, l'application de capsaïcine topique ou intradermique, ou encore par stimulation

électrique de la peau. Cependant, certains types de douleurs, tels que les sensations de chaleur paradoxale et les sensations persistantes après des stimuli douloureux, sont encore peu étudiés et les modèles pour les reproduire sont limités. Les douleurs et hyperalgésies référées, résultant de convergences et de projections neuronales aberrantes, pourraient potentiellement être reproduites à l'aide de modèles de douleur profonde ou viscérale, bien que la littérature sur ce sujet soit limitée.

Manifestations cliniques de phase 3 : pertes sensibles

En plus des aspects nociceptifs, la perte sensitive joue un rôle crucial dans l'évaluation de la douleur neuropathique, témoignant d'une atteinte du système somatosensoriel. La topographie de cette atteinte permet de différencier les classes de fibres nerveuses afférentes et les voies centrales impliquées. La littérature sur ce sujet est moins abondante, mais certains modèles de perte sensitive ont été étudiés pour reproduire diverses hypoesthésies et hypoalgésies. Parmi les modèles les plus performants, on trouve l'anesthésie locale et l'ischémie/bloc de compression. Les différents types de perte sensitive, comme les hypoesthésies tactiles, au froid, au chaud, à la chaleur douloureuse et à la piqûre, sont associés à des mécanismes spécifiques et peuvent être reproduits par différents moyens, tels que l'ischémie, l'application de capsaïcine topique prolongée ou l'anesthésie locale.

Finalement, la capsaïcine topique, lorsqu'elle est appliquée ponctuellement, a démontré son efficacité dans la reproduction de certaines sensations douloureuses persistantes, mais elle s'est avérée inefficace pour reproduire d'autres types de douleurs telles que les douleurs de pression en étau et les douleurs électriques paroxystiques. Cependant, elle a montré une efficacité variable dans la reproduction des allodynies mécaniques, avec une certaine efficacité pour les allodynies dynamiques et statiques. Son efficacité sur d'autres types de douleurs et d'allodynies reste encore à être solidement établie. De plus, l'application prolongée de la capsaïcine a eu des résultats mitigés, parfois moins efficaces et parfois même contre-productifs, en fonction du type de symptômes et de douleurs. Il est également noté que chaque modèle de douleur reproduit par la capsaïcine couvre un ensemble spécifique de symptômes, en fonction des mécanismes sous-jacents qu'ils représentent.

Tableau 1.
Manifestations cliniques de la douleur neuropathique et adéquation avec le modèle à la capsaïcine topique

Manifestations cliniques	Modèle avec la capsaïcine	Hyperalgésie primaire	Hyperalgésie secondaire
<i>Douleurs persistantes</i>			
<i>Brûlures persistantes</i>	++		
<i>Douleurs en étau</i>	-		
<i>Douleurs électriques paroxystiques</i>	-		
<i>Paresthésies non douloureuses</i>	-		
<i>Douleurs évoquées</i>			
<i>Allodynies mécaniques dynamiques</i>	+	+	+
<i>Hyperalgésies mécaniques ponctuelles</i>	+	+	+
<i>Hyperalgésies statiques</i>	+	+	+
<i>Hyperalgésies à la chaleur</i>	++	++	
<i>Allodynies à la chaleur</i>	?		
<i>Hyperalgésies au froid</i>	?		
<i>Allodynies au froid</i>	?		
<i>Sensations de chaleur paradoxales</i>	?		
<i>Sensations persistantes</i>	?		
<i>Irradiation</i>	?		
<i>Douleurs référées</i>	-		
<i>Pertes sensibles</i>			
<i>Hypoesthésies tactiles</i>	?		
<i>Hypoesthésies au froid</i>	?		
<i>Hypoalgésies à la piqure</i>	-		
<i>Hypoesthésie au chaud</i>	?		
<i>Hypoalgésies au chaud</i>	-		
<i>Pertes totales sensibles</i>	?		

Un grand nombre d'études expérimentales utilisent la capsaïcine pour étudier des modèles de douleur somatiques ou viscérales en créant une hyperalgésie primaire et secondaire. Cette dernière est le résultat d'une sensibilisation centrale et imite les symptômes associés à la douleur neuropathique, tels que l'allodynie, l'hyperalgésie secondaire (O'Neill et al., 2012) comme montré dans le **Tableau 1**.

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

La kinésiophobie est, de par sa nature, intrinsèquement liée à la motricité volontaire, mais se trouve être également un des facteurs pronostiques les plus utilisés pour prédire l'installation de la douleur chronique. La problématique au cœur de ce travail est centrée sur les mécanismes neurophysiologiques qui accompagnent la kinésiophobie. Deux objectifs sont particulièrement visés : d'une part de mieux comprendre le rôle de la kinésiophobie dans les interactions entre la douleur, l'excitabilité corticospinale et l'analgésie endogène ; d'autre part d'évaluer le rôle joué par la kinésiophobie dans le contrôle moteur, et notamment son interaction avec la douleur appliquée au niveau du membre supérieur. Un troisième objectif, plus méthodologique, sera de proposer une traduction et la validation d'une nouvelle échelle d'évaluation de la kinésiophobie qui pourrait avoir de meilleures propriétés psychométriques.

Pour ce faire, plusieurs protocoles ont été mis en place en France et au Québec. Dans une première étude menée au Centre de recherche sur le vieillissement du CIUSSS de l'Estrie-CHUS et à l'Université de Sherbrooke, nous nous sommes intéressés à la possible modulation de la kinésiophobie sur les liens récemment mis en avant entre l'analgésie endogène (évaluée grâce à la CPM) et l'excitabilité corticospinale (mesurée avec les courbes I/O) sur des sujets non douloureux. Notre hypothèse était que le niveau de kinésiophobie pourrait influencer la corrélation entre l'analgésie endogène et les variations de l'excitabilité corticospinale en présence de douleur, considérant que la kinésiophobie a déjà été liée par le passé aux variations de l'excitabilité corticospinale. Les deuxième et troisième études, qui ont été réalisées en France à l'Unité de recherche pluridisciplinaire sport, santé, société, se sont focalisées sur les effets de la douleur et de la kinésiophobie sur la motricité, incluant l'excitabilité corticospinale (mesurée avec les courbes I/O), l'activité EMG (aires et pics), les synergies musculaires et la cinématique du mouvement (distance parcourue et pics de vitesse) sur des sujets non douloureux. Nous postulons que la kinésiophobie pourrait contribuer aux adaptations motrices et aux changements d'excitabilité corticospinale qui surviennent lorsqu'une douleur est appliquée dans la région mobilisée. Dans une quatrième étude à Sherbrooke, nous avons cherché à explorer l'impact causal de la kinésiophobie sur

l'excitabilité corticospinale (mesurée avec les courbes I/O) en présence de douleur tout en étudiant la faisabilité d'induire expérimentalement de la kinésiophobie sur des sujets non douloureux. Enfin, dans une cinquième étude également réalisée Sherbrooke, nous avons traduit et de validé une échelle de mesure existante de la kinésiophobie avec des patients atteints de troubles musculosquelettiques. Il est attendu que cette nouvelle version, qui contient des items plus précis et en plus grand nombre, ait de meilleures qualités psychométriques que celle déjà existante.

MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

Cette thèse étant réalisée par article, la méthodologie et les résultats seront présentés indépendamment dans chacun des articles 1 à 5 ci-après.

Article 1

Avant-propos

L'objectif de cette étude était d'abord d'évaluer s'il existait une association entre les effets induits par une douleur expérimentale sur les voies motrices descendantes, évaluées à l'aide de courbes IO, et l'analgésie endogène (représentée par les réponses CPM). De plus, nous avons exploré si la kinésiophobie et la dramatisation de la douleur pouvaient influencer cette relation.



Exploring pain-motor dynamics: preliminary insights through exploration of descending inhibition and corticospinal excitability

Auteurs de l'article : Arnaud Duport, Hervé Devanne, Guillaume Léonard

Statut de l'article : Soumis à *Pain Reports* (révision en cours).

Contribution personnelle : J'ai rédigé le protocole expérimental, effectué la collecte de données, les analyses statistiques et rédigé le premier jet de l'article.

Résumé :

Contexte : Des études antérieures ont établi un lien entre la modulation de la douleur endogène et l'excitabilité corticospinale (CS), mais les limites méthodologiques et la prise en compte des facteurs psychologiques ont limité les interprétations. Cette étude visait à évaluer l'interaction entre l'adaptation à la douleur de l'excitabilité corticospinale dans différents muscles et la modulation endogène de la douleur, tout en tenant compte de la kinésiophobie et de la catastrophisation de la douleur. **Méthodes :** Vingt-et-un sujets indolores ont été recrutés. La stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée pour évaluer la modulation de la CS induite par la douleur, en se concentrant sur les pentes et les S50 des courbes d'entrée-sortie, pour le deltoïde antérieur (AD) et le premier interosseux dorsal (FDI). La modulation conditionnée de la douleur (CPM) est utilisée pour évaluer la modulation endogène de la douleur en mesurant la différence de douleur entre deux stimulations thermiques provoquées par une thermode et séparées par un test de froid. La kinésiophobie et la catastrophisation de la douleur ont été évaluées à l'aide de l'échelle de kinésiophobie de Tampa (TSK) et de l'échelle de catastrophisation de la douleur (PCS). **Résultats :** Vingt participants ont pris part à l'analyse. La variation des pentes du FDI et les réponses de la CPM étaient fortement corrélées ($r_s = -0,75$, $p < 0,001$), ce qui indique que les individus dont les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur sont les plus efficaces sont ceux qui présentent la plus forte augmentation de la pente. On a constaté que la kinésiophobie modifiait l'association entre les changements de CS induits par la douleur (déplacement S₅₀) et la réponse CPM, ce qui jette un nouvel éclairage sur l'influence des facteurs psychologiques sur les altérations de CS induites par la douleur et leur lien avec l'inhibition descendante de la douleur. **Discussion :** Dans l'ensemble, ces observations soulignent les relations complexes entre les projections corticospinales, la modulation endogène de la douleur et les facteurs psychologiques, améliorant notre compréhension de l'impact de la douleur et plaidant en faveur d'une recherche continue sur ces phénomènes.

Abstract

Background: Previous studies have linked endogenous pain modulation and corticospinal excitability (CS), but methodological limitations and overlooking psychological factors have constrained interpretations. This study aimed to evaluate the interplay between CS pain-adaptation in different muscles and endogenous pain modulation, and determine if kinesiophobia and pain catastrophizing module this interaction. **Methods:** Twenty-one pain-free subjects were recruited. Kinesiophobia and pain catastrophizing were evaluated using Tampa Scale of Kinesiophobia and the Pain Catastrophizing Scale. Then, conditioned pain modulation (CPM) utilized to assess endogenous pain modulation by measuring pain difference between two heat stimulation caused by a thermode separated by a cold test. Few days later, transcranial magnetic stimulation was used to assess the pain-induced modulation of CS, focusing on slopes and S_{50} of input output curves, for anterior deltoid (AD) and first dorsal interosseous (FDI), first in a pain-free condition then painful condition. **Results:** Twenty participants took part of the analysis. Change in FDI slopes and CPM responses were strongly correlated ($r_s = -0.75$, $p < 0.001$), indicating that individuals with the most effective endogenous pain inhibition mechanisms were those with the greatest slope increase. Kinesiophobia was found to alter the association between pain-induced changes in CS (S_{50} shift) and CPM response, shedding new light on the influence of psychological factors on pain-induced CS alterations and their link with descending pain inhibition. **Discussion:** Taken together, these observations underscore the complex relationships among corticospinal projections, endogenous pain modulation, and psychological factors, enhancing our understanding of the impact of pain and advocating for ongoing investigation into these phenomena.

Keywords: kinesiophobia; fear-avoidance; pain modulation; conditioned pain modulation; corticospinal excitability; motor cortex; input/output curves; recruitment curves; transcranial magnetic stimulation; experimental pain

Introduction

The investigation of the interplay between pain and the motor system has gained considerable interest in the past few years [17,24,47]. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an interesting tool for studying this interaction, having been utilized extensively to study corticomotor pathways [21]. For pain researchers, this non-invasive approach can be used to stimulate the human cortex and assess the functional integrity of corticospinal and corticobulbar motor pathways under painful and non-painful conditions, leading to a better understanding of the effects of pain on the motor system [31,37,40].

Marked progress has also been made in recent years in our understanding of endogenous pain control mechanisms [20,36]. These pain modulating systems can be assessed using conditioned pain modulation paradigms (CPM), reflecting the ability of the central nervous system to inhibit pain signals through intricate neurophysiological mechanisms [34]. CPM is believed to engage descending pain inhibitory pathways and the release of various molecules (including endogenous opioids), which dampen the transmission of pain signals in the central nervous system, in response to a noxious conditioning stimulation [18,33,36].

Two recent studies have explored the connection between corticomotor and pain modulation systems [17,24]. Their results suggest possible associations between CPM responses and corticospinal excitability, with individuals with higher corticospinal excitability showing greater CPM responses [17,24]. These observations open new perspectives in our understanding of the interaction between pain and the motor system, and suggest that descending corticospinal and descending pain modulating circuits could be intertwined. Although interesting, these two studies present a number of limitations, such as the use of TMS input/output curves constructed with a restricted range of intensities and the oversight in considering psychological factors like fear of pain or fear of motion. The latter, named kinesiophobia, is described as a fear of movement or physical activity due to the belief that it will cause pain or injury [22,52]. Interestingly, kinesiophobia is known to influence the effect of pain on corticomotor excitability [12,13,46] in addition to be involved in chronicization of pain through fear-avoidance model [52]. It is also important to point out that both studies concentrated solely on TMS measurements in a single condition, neglecting

to evaluate fluctuations in these measurements in the absence and presence of pain. Although several studies have shown that experimental pain tends towards a decrease in corticomotor excitability near the painful site [25,26,42], only a few have studied the effect of pain on muscles distant from the induction site, and the results are mixed [23,26].

The aim of this study was to confirm and extend the observations of Granovsky et al. and Martel et al. [17,24], first by assessing the association between descending motor pathways (assessed using comprehensive TMS input-output curves, in pain-free and pain conditions, near and far from the painful site) and descending pain inhibitory pathways (CPM responses), and by exploring whether kinesiophobia and pain catastrophizing could influence this relationship.

Materials and Methods

Participants and course of the study

Twenty-one (21) pain-free individuals (10 women, 11 men) gave their informed written consent to participate in this study (Figure 1). To take part in the study, participants had to meet the following inclusion criteria: to be able to understand instructions, to abstain from tobacco and caffeine at least 2 hours before data collection [51], and from short-acting analgesics (e.g., acetaminophen) at least 6 hours before data collection. People meeting the following criteria were excluded: person living with a painful condition or suffering from chronic pain, presence of neurological disorders (e.g., stroke, epilepsy), contraindication to cold pressor test (e.g., Raynaud's syndrome), and contraindication to TMS (e.g., intracranial metal foreign bodies, hearing aids, or cochlear implants) [38].

Testing took place from February 5, 2022 to December 1, 2023 in the Research Centre on Aging (Sherbrooke, Canada). The experiment consisted of 2 sessions separated by 1 to 5 days to avoid carryover effect. During the first session, participants were asked to complete kinesiophobia and pain catastrophizing questionnaires and then underwent an assessment of pain inhibitory mechanisms through the CPM paradigm. During the second session, the TMS measurements were performed to assess the descending motor pathways using TMS input-

output curves, initially under pain-free condition, then after experimental pain induction on delto-pectoral groove (painful condition). TMS measurements were collected both near the painful site (anterior deltoid) and far from the painful site (first dorsal interosseous).

The research protocol was approved by the ethics committee of the *CIUSSS de l'Estrie-CHUS* (Sherbrooke, QC, Canada; approval #2022-4356-IUGS) and was registered on ClinicalTrials.gov (NCT05161832).

Assessment of kinesiophobia and pain catastrophizing

Kinesiophobia was assessed with the French-Canadian version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-CF). The TSK-CF is a valid and reliable 17-item self-assessment questionnaire using Likert scales ranging from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree), for a total score ranging from 17 (lowest level of kinesiophobia) to 68 (highest level of kinesiophobia). The TSK-CF has been shown to have good psychometric properties with Cronbach's $\alpha = 0.71$ and intraclass correlation coefficient > 0.7 [16,53]. The TSK instructions were modified to suit our participants, consistent with the TSK-G validated in the general population [19], as has already been done in other studies [50].

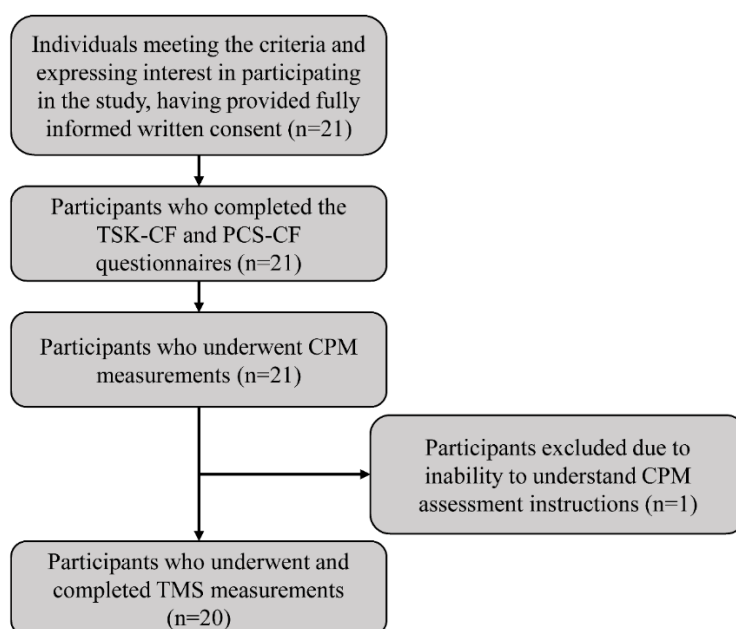


Figure 1. Participant flowchart

The instructions given were as follows: “We are seeking to understand the thoughts and emotions you may experience when confronted with pain. Please read each of the following statements and circle the number that most accurately reflects your thoughts and feelings during episodes of pain”.

Pain catastrophizing was assessed with the French-Canadian version of the Pain Catastrophizing Scale (PCS-CF). The PCS-CF is a valid and reliable questionnaire comprising 13 items evaluated on Likert scales ranging from 0 (not at all) to 4 (all the time), grouped in 3 dimensions: rumination (cannot help thinking about how much it hurts), amplification (wondering if their pain is severe), and feeling of helplessness (not feeling able to relieve pain). The PCS-CF has been shown to have good psychometric properties with Cronbach's $\alpha = 0.87$ and intraclass correlation coefficient > 0.7 [15,49]. The total score is obtained by summing the values of the 13 items and ranges between 0 and 52.

Descending Inhibitory Pain Mechanisms (CPM response)

Evaluation of inhibitory pain mechanisms was conducted using the CPM testing procedure inspired by that of Yarnitsky et al. [55] described in our previously published studies, and employing a cold pressor test (CPT) and a thermode (30x30 mm, TSA-II, Medoc Advanced Medical System, Israel) [9,43]. Participants first underwent a familiarization period with the thermode and the computerized visual analog scale (CoVAS) was used to assess pain. A pretest was then performed to determine the thermode temperature required to induce a moderate pain level of 50/100 (0 = “no pain”, 100 = “worst pain imaginable”) for each participant. This was done by gradually increasing the thermode temperature from 32°C to 52°C (0.3°C/s), while participants rated their pain using the CoVAS.

Once the target temperature had been identified, the first nociceptive test stimulus was applied to the participants' right forearm at a constant temperature (determined during the pretest) for 2 minutes. Subjects were told that thermode temperature could increase, remain stable, or decrease over the course of the stimulation, and they were instructed to continuously record their pain level using the CoVAS. Subsequently, a conditioning stimulus (CPT) was applied by immersing the participant's left forearm in cold water at 10°C for 2

minutes. Immediately after the CPT, the thermode was reapplied to the right forearm for 2 minutes, slightly offset from the site of the first stimulation, using the same temperature (second nociceptive test stimulus), during which participants again rated pain intensity on the CoVAS.

In accordance with the guidelines set forth by the European Pain Federation (EFIC®), magnitude of CPM was determined by subtracting the pre-CPT test stimulus pain scores from post-CPT test stimulus pain scores. Hence, a negative value denotes pain inhibition (CPM response), while a positive value indicates pain facilitation [56].

Descending motor pathways excitability (slopes and S₅₀)

Participants were seated comfortably in an armchair with their forearms placed on armrests and their head supported by a headrest. Monophasic magnetic pulses were delivered with a figure-eight coil connected to a Magstim 2002 stimulator (Magstim Co., Dyfed, UK). The coil was held tangentially to the skull over M1 of the left hemisphere corresponding to the hand area, and oriented at 45° in the medial sagittal plane to induce a posterior to anterior electric current. A neuronavigation system (Brainsight, Rogue Research Inc., Montreal, QC, Canada) was used to ensure consistent position of the TMS coil. Motor evoked potentials (MEPs) of the right first dorsal interosseus (FDI) and anterior deltoid (AD) muscles were recorded using surface EMG electrodes (Delsys Trigno™, Delsys Incorporated, MA 01760, USA). Electromyographic signals were amplified (x1000) and band-pass filtered (10-1000 Hz) before being digitally sampled at 2 kHz using a 1401 Micro MKII device (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). FDI and AD MEPs were recorded while the subject maintained a small tonic voluntary contraction corresponding to 8-12% of the maximal voluntary contraction of the corresponding muscle. A 1401+ interface (Cambridge Electronic Device, Cambridge, UK) equipped with a Signal software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) was used for recording and displaying live to the participant the root mean square (RMS) electromyography (EMG) level of the low-passed (100 Hz) signal, expressed as a percentage of maximal voluntary contraction EMG.

TMS acquisition was aimed at obtaining input-output (IO) curves, depicting the relationship between TMS stimulus intensity and the resulting motor system response as measured by MEPs amplitude [1,11]. The IO curve reflects how quickly and efficiently the nervous system recruits additional neurons in response to increasing stimuli, characterized by two parameters: the S_{50} , which reflects corticospinal excitability, and the slope, which reflects the recruitment rate [5,7,11]. A lower S_{50} indicates higher sensitivity, meaning that a lower intensity of stimulus is needed to elicit a MEP response, and vice versa. For its part, an increase in slope indicates a higher recruitment rate, meaning that a greater number of neurons are activated with smaller increases in stimulus intensity. To build the IO curve, at least 8 MEPs were recorded at each stimulus intensity, ranging from subthreshold intensity (3% beneath threshold) to that evoking the largest response or until maximum stimulator output (MSO) was reached. These acquisitions were done in an incremental order, with steps of 3 to 5% of the magnetic stimulator output [39]. The average peak-to-peak MEP amplitude was plotted against the stimulus intensity, and the Levenberg-Marquard nonlinear least-mean-squares algorithm of GraphPad Prism (version 9.0.0) [35] was used to fit the data points to a Boltzmann sigmoidal equation. This equation relates MEP amplitudes to stimulus intensity (S) as follows:

$$MEP(S) = y_0 + \frac{MEP_{MAX}}{1 + e^{\frac{S_{50}-S}{k}}} \quad (1)$$

This equation has four parameters:

1. MEP_{MAX} corresponds to the maximum value or the plateau of the IO curve;
2. S_{50} is the stimulus intensity required to obtain 50% of the maximum response;
3. k , and its reciprocal (i.e., $1/k$) is directly proportional to the maximum slope of the curve, which occurs at S_{50} ;
4. y_0 corresponds to the floor of the IO curve.

For this study, the slope of the IO curve and the S_{50} were the ideal metrics, providing a comprehensive index of corticomotor excitability [41,45].

The TMS assessment was carried out on four occasions, the first two times under pain-free conditions for the FDI then for the AD muscle, and the last two after the onset and stabilization of experimental pain for the FDI and AD muscles.

Experimental pain

Experimental pain was induced using ~0.1 ml of a topical 1% capsaicin cream, applied on the participant's right delto-pectoral groove, on intact non-irritated skin [25,44]. A warm moist pad was applied to the site to promote capsaicin absorption and accelerate the onset of pain [6]. Pain was assessed at regular intervals, every 1-2 minutes, ensuring a minimum pain intensity of 3/10 on the visual analogue scale (0 = "no pain", 10 = "worst pain imaginable"). The pain stabilization (2 successive identical measurements of pain) was waiting before beginning the second TMS assessment (in painful condition).

Statistical analysis

Statistical tests were performed using SPSS software (version 21; IBM Corp, Armonk, NY, USA). Because Shapiro-Wilk tests and visual inspection revealed the data were not normally distributed, nonparametric tests were used. Spearman's correlation analyses were first performed to determine if CPM responses correlated with pain-induced changes in IO curves' slopes and S50 values. Changes were calculated by subtracting values during a pain-free condition from the painful condition to obtain a positive value corresponding to an increase and a negative value corresponding to a decrease. According to the classification of Mukaka [29], correlation coefficients were interpreted as follows: 0.9 to 1 = very highly correlated; 0.7 to 0.9 = highly correlated; 0.5 to 0.7 = moderately correlated; 0.3 to 0.5 = weakly correlated; and 0 to 0.3 = negligible. Given the impossibility of using parametric models, the impact of kinesiophobia and pain catastrophizing was tested by splitting participants into two groups, based on median scores. This allowed us to assess the relationships between CPM and TMS metrics for each group, and to compare the strength of these associations using Fischer r-to-z tests. In an attempt to enhance replicability, minimize false positives results, and uphold scientific rigor, we embrace the changes proposed by

Benjamin et al. wherein the threshold for statistical significance is lowered to $p < 0.005$ and p-values ranging between 0.05 and 0.005 are considered “suggestive” [3].

Results

Participants and experimental induced pain

Of the 21 participants recruited, one did not complete the evaluation (unable to understand the instructions for the CPM protocol) and was excluded from the analyses. The remaining 20 participants all completed the assessments and were included in all the analyses (see Figure 1). The characteristics of the participants are summarized in Table 1.

Table 1. Participants' Characteristics

	Number or mean (SD)
Sex (F/M)	10/10
Age (years)	36.8 (16.8)
Height (m)	1.7 (0.1)
Weight (kg)	78.0 (17.1)
Ethnic group (Caucasian/Black/Hispanic)	17/2/1
Kinesiophobia (TSK)	36.1 (8.3)
Pain Catastrophizing (PCS)	13.6 (11.3)

Abbreviation: SD; Standard Deviation, F/M; Female/Male, TSK-CF; Tampa Scale for Kinesiophobia, PCS; Pain Catastrophizing Scale

Relationships between descending inhibitory pain mechanisms (CPM response) and corticomotor excitability changes (IO slopes and S_{50})

Participants rated the pain intensity of CPT and capsaicin at an average of $5.4 (\pm 3.3)$ and $6.9 (\pm 1.9)$ on a 10-point pain rating scale, respectively. The pain experienced by the participants during the 2-min thermode test (test stimulus) before and after the CPT is illustrated in Figure 2. As depicted in this figure, thermode-induced pain was, on average, smaller following the

conditioning CPT stimulus compared to pain levels reported before CPT, confirming that the conditioning stimulus activated descending pain inhibitory mechanisms.

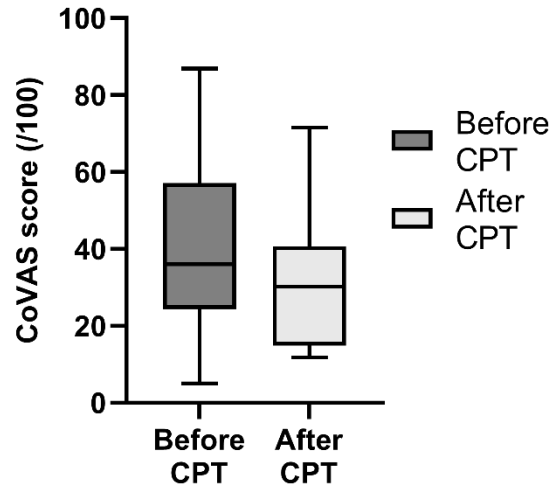


Figure 2. Boxplot of the CoVAS score of pain rate before and after cold pressor test (CPT)

The effect of pain on TMS measurements is illustrated in Figure 3 A and B. As can be seen in this figure, pain resulted in an increase in IO curve's slopes for AD (0.22 to 0.27 mV/%MSO) and FDI (0.35 to 0.36 mV/%MSO), but also in increase in S_{50} for AD (63.5 to 69 %MSO) and, to a lesser extent, for FDI (45.8 to 46.5 %MSO).

Spearman analyses were performed to assess the relationship between CPM and TMS measures. For the AD muscle, no correlation was observed between CPM responses and pain-induced variations in either IO slope ($p = 0.49$) or S_{50} ($p = 0.76$). In contrast, for the FDI muscle, analyses revealed a strong and negative correlation between CPM responses and pain-induced IO slope variations ($r_s = -0.75$, $p < 0.001$, see Figure 4), indicating that individuals with the most effective endogenous pain inhibition mechanisms were those with the greatest slope increase. No correlation was observed between CPM responses and pain-induced S_{50} variations in the FDI muscle ($p = 0.57$).

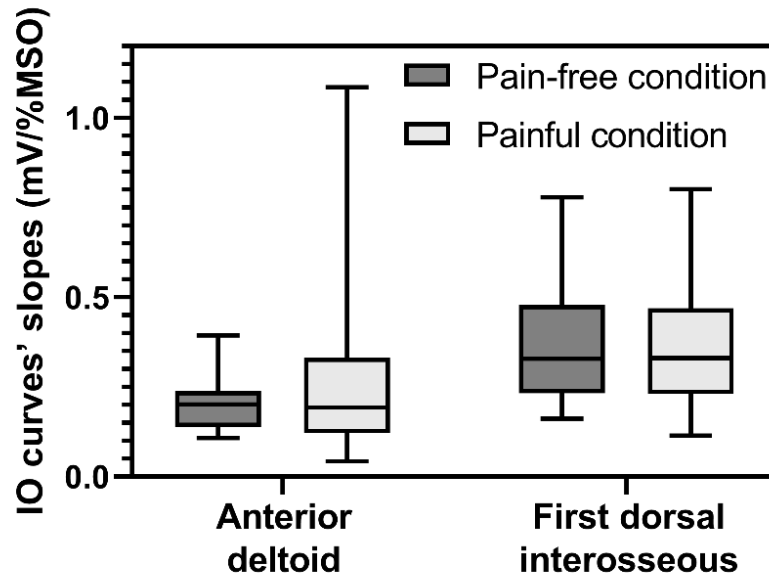


Figure 3. Boxplot of the corticospinal excitability measurements for the anterior deltoid and first dorsal interosseous before and after the application of capsaicin cream, presented for both IO curve slopes (A) and S_{50} values (B)

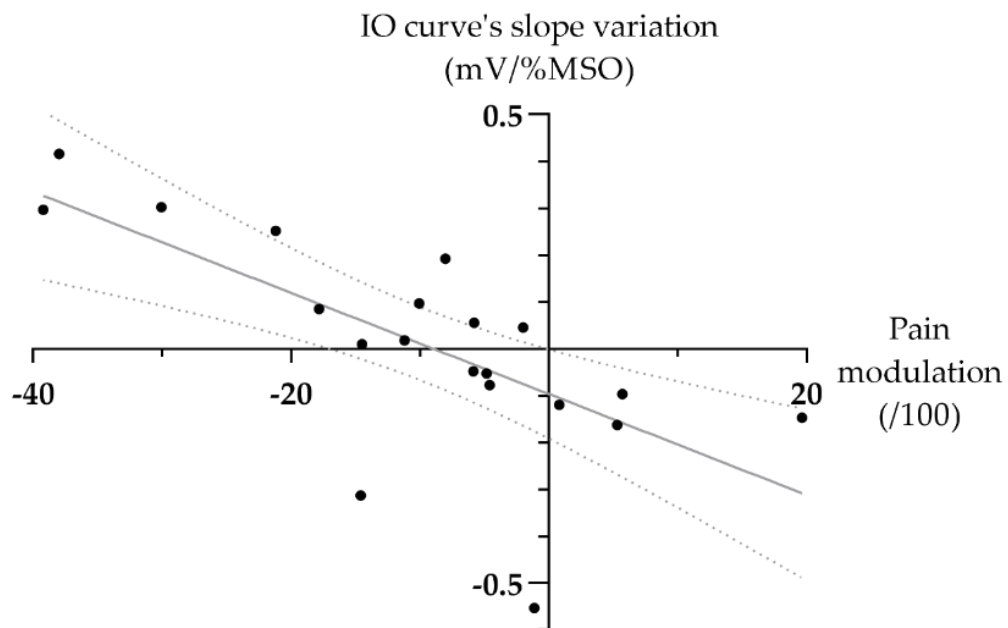


Figure 4. Correlation between CPM responses (delta score) and pain-induced changes in IO slopes for the first dorsal interosseous muscle. Grey line represents the regression line and dotted line represents 95% confidence interval ($r_s = -0.75$, $p < 0.001$).

Influence of kinesiophobia and pain catastrophizing on the relationship between IO curve and CPM response

The correlation coefficients between CPM and TMS measures for individuals with low and high TSK and PCS scores (determined by median-split) are reported in Table 2 and Table 3, respectively. The Fisher r-to-z analysis revealed the presence of a statistically suggestive difference between participants with high and low TSK scores for pain-induced S_{50} variations for the AD muscle ($p = 0.017$), indicating that the variations of S_{50} was differently associated with CPM responses for individuals with low and high kinesiophobia. This difference was also reflected in the direction of the association, shifting from a positive correlation (low TSK scores) to a negative (high TSK scores) correlation. No TSK between-group difference was found for the FDI muscle, and for the PCS scores (AD and FDI).

Table 2. Comparison of Spearman correlations between CPM magnitude and corticospinal excitability among lowest and highest TSK scores

Variable	CPM		<i>p</i> value
	Lowest TSK	Highest TSK	
	(n=10)	(n=10)	
First dorsal interosseous			
Delta IO curves'			
Slope (μ V/%MSO)	-0.84	-0.67	0.22
S ₅₀ (%MSO)	0.32	-0.08	0.22
Anterior deltoid			
Delta IO curves'			
Slope (μ V/%MSO)	-0.24	0.08	0.27
	0.43	-0.59	0.017*
S ₅₀ (%MSO)			

Abbreviation: CPM; conditioned pain modulation, TSK; Tampa Scale for Kinesiophobia, IO; input output, MSO; maximum stimulator output; *: significant value.

Table 3. Comparison of Spearman correlations between CPM magnitude and corticospinal excitability among lowest and highest PCS scores

Variable	CPM		<i>p</i> value
	Lowest PCS	Highest PCS	
	(n=10)	(n=10)	
First dorsal interosseous			
Delta IO curves'			
Slope (μV/%MSO)	-0.75	-0.72	0.46
S ₅₀ (%MSO)	0.30	-0.01	0.28
Anterior deltoid			
Delta IO curves'			
Slope (μV/%MSO)	0.12	-0.50	0.11
S ₅₀ (%MSO)	-0.08	-0.13	0.46

Abbreviation: CPM; conditioned pain modulation, PCS; Pain Catastrophizing Scale, IO; input output, MSO; maximum stimulator output.

Discussion

The aim of this study was to explore the potential association between descending motor pathways and descending pain inhibitory pathways, and to determine whether kinesiophobia or pain catastrophizing could influence this relationship. Our results show that CPM responses are linked with pain-induced IO slope changes for the muscle distal to the pain site – specifically, the FDI muscle in our study. Our results also suggest that there could be a difference in the direction of association between CPM response and S₅₀ pain-induced changes among individuals with high and low levels of kinesiophobia, specifically for the muscle proximal to the pain site (AD).

Interaction between pain modulation and variation of corticomotor excitability

Our findings reveal that pain exerts a variable impact on the slope of the IO curves for the FDI (away from the painful site), with roughly half of the sample experiencing an increase while the other half shows a decrease, aligning with previous observations [25].

In our case, the participants who presented the largest increase in IO curve slopes were also those with the most effective endogenous pain inhibition responses. These results further validate and expands upon the observations made by Granovsky et al. as well as those of Martel et al. demonstrating a correlation between effective conditioned pain modulation (CPM) responses and increased corticomotor excitability. The results obtained by Granovsky et al. and Martel et al. were based on measurements of corticospinal excitability taken in the absence of experimental pain, using a single TMS intensity (MEP amplitudes at 120% and 110% of resting motor threshold, respectively). In this study, we showed that the IO slope – a broader indicator of M1 excitability [45] – is also associated with the efficacy of conditioned pain modulation (CPM), emphasizing the comprehensive nature of the relationship between these two top-down pathways. Our findings also underscore the dynamic pain-adaptation aspects of the association between descending pain inhibition and the corticomotor system. From a neuroanatomical point of view, these different findings are echoed in the proximity between the dorsolateral funiculus (which transmits pain inhibitory projections) and the corticospinal projections, located immediately adjacent in the dorsolateral part of the spinal cord, lending a certain anatomical plausibility to the associations observed [4].

It is particularly striking and noteworthy to observe that this association between the pain-induced changes in IO curve's slope and CPM responses was present for a muscle located at a distant, pain-free site (FDI), rather than for a muscle surrounding the painful site (AD). These unexpected findings could potentially find explanation in the influence of attention on corticomotor excitability, as evidenced by the findings of Matsumoto and colleagues, who revealed that individuals concentrating specifically on the region targeted by the TMS assessment exhibited lower MEP amplitudes compared to those focusing on external elements (such as pressing an object with the index finger) [27]. In this instance, it is conceivable that shoulder pain directed participants' attention towards the glenohumeral joint and surrounding musculature, potentially hindering corticomotor modulations. It is also plausible that the corticomotor excitability of muscles close to pain is less affected or influenced differently by nociceptive inputs to allow the implementation of alternative motor synergies or to promote motor learning [10,28]. Finally, it is possible that certain cortical

regions, such as those associated with the hand, may be more involved in endogenous analgesia than others. This is illustrated by repetitive TMS stimulation protocols targeting the hand area, which has been shown to be more effective in relieving pain than stimulation of other areas [14]. Interestingly, those with whom experimental pain has an increasing effect on motor cortex excitability are whom with the most efficient CPM. It is reminiscent of the effect of rTMS treatment aimed at relieving chronic pain, which has an increasing effect on motor cortex excitability [14] by involving the endogenous opioid systems [2].

Impact of kinesiophobia on S₅₀ pain-induced changes

Comparison of correlations between pain-induced changes in corticospinal excitability and CPM response revealed a difference in the direction of the association for the AD muscle between individuals with low and those with high levels of kinesiophobia. For individuals with the lowest TSK scores, a pain-induced decrease in corticospinal excitability (positive S₅₀ delta score) was associated with reduced endogenous pain inhibition, whereas the opposite – more efficient pain inhibition in individuals with the greatest decrease corticospinal excitability – was observed in participants with the highest TSK scores.

The interaction between kinesiophobia and pain-induced changes in corticospinal excitability has been documented previously among pain-free subjects [13,46]. In these studies, low kinesiophobia was associated with decreased IO curve's slope during pain [13] and decreased MEP amplitude after pain resolution [46]; conversely, individuals with high levels of kinesiophobia showed no change in corticospinal excitability. Considering the impact of cognition on CPM response [30], it is conceivable that the level of kinesiophobia could have a role to play in complex interactions between pain, certain aspects of corticomotor excitability as S₅₀ for specific muscles like FDI and pain modulation by interacting with brain regions involved in the emotional and affective processing of pain. These regions encompass the cortico-limbic pain circuiting, including the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, amygdala, and nucleus accumbens [48,54]. Further studies are needed to confirm whether the level of kinesiophobia could be involved this relationship and to better understand the direction of the correlations as well as what aspects of corticomotor excitability or muscles are involved.

Strengths and limits

To the best of our knowledge, this study represents the first attempt to establish correlations between endogenous pain modulation and the adaptation of corticospinal excitability to experimentally induced pain, while taking into considerations psychological factors such as kinesiophobia and pain catastrophizing. Unlike the prevailing focus of previous studies, we investigated corticospinal excitability adaptations in muscles both proximal and distal to the painful site.

This study has certain limitations, the most significant being the small sample size, which increases the risk of committing a Type II error. Moreover, the absence of normal data distribution did not allow parametric tests to be carried out, limiting possible analyses. Non-significant correlations should thus be interpreted with caution. Furthermore, while capsaicin offers many methodological advantages (e.g., non-invasiveness, controlled dosage and stability in pain ratings) [8,32], it fails to reproduce the variety of symptoms presented by individuals suffering from pain.

Conclusions

The results of this study shed new light on the interaction between pain and the motor system, demonstrating that pain can globally affect certain corticospinal excitability indices in special muscles, and that this corticomotor effect is associated with the effectiveness of endogenous pain control mechanisms. Spatial distribution analysis of these effects revealed that this relationship is more pronounced for muscles distant from the painful region. For muscles proximal to the painful region, these effects appear to be strongly influenced by levels of kinesiophobia, highlighting the impact cognition can have on this interaction between the motor system and pain. Taken together, these results emphasize the intricate connections between corticospinal projections, endogenous pain modulation, and psychological aspects associated with fear of movement, deepening our comprehension of clinical observations in pain sufferers and advocating strongly for continued investigation into these phenomena.

Author Contributions: Conceptualization, A.D., H.D. and G.L.; methodology, A.D., H.D. and G.L.; validation, A.D., H.D. and G.L.; formal analysis, A.D., H.D. and G.L.; investigation, A.D.; resources, A.D., H.D. and G.L.; data curation, A.D.; writing—original draft preparation, A.D.; writing—review and editing, A.D., H.D. and G.L.; visualization, A.D.; supervision, A.D., H.D. and G.L.; project administration, A.D. and G.L.; funding acquisition, H.D. and G.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding. Part of this work served as a partial fulfillment of a Ph. D. degree by A.D. G.L. is supported by the *Fonds de recherche santé du Québec* (FRQS).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the *CIUSSS de l’Estrie–CHUS* (Sherbrooke, QC, Canada; approval #2022-4356-IUGS, October 18, 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: Data are available from the Research Center on Aging of *Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux de l’Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l’Estrie CHUS)* Ethics Committee (contact via ethique.recherche.ciusse-chus@ssss.gouv.qc.ca) for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

Acknowledgments: The authors gratefully thank James Antoine, Leïla Naït Hamoud and Matthieu Vincenot for their help with data collection. A special thanks to all the participants who took part in this project.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Alavi SMM, Goetz SM, Saif M. Input–Output Slope Curve Estimation in Neural Stimulation Based on Optimal Sampling Principles. *J Neural Eng* 2021;18:10.1088/1741-2552/abffe5.
- [2] de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011;152:320–326.
- [3] Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers E-J, Berk R, Bollen KA, Brembs B, Brown L, Camerer C, Cesarini D, Chambers CD, Clyde M, Cook TD, De Boeck P, Dienes Z, Dreber A, Easwaran K, Efferson C, Fehr E, Fidler F, Field AP, Forster M, George EI, Gonzalez R, Goodman S, Green E, Green DP, Greenwald AG, Hadfield JD, Hedges LV, Held L, Hua Ho T, Hoijtink H, Hruschka DJ, Imai K, Imbens G, Ioannidis JPA, Jeon M, Jones JH, Kirchler M, Laibson D, List J, Little R, Lupia A, Machery E, Maxwell SE, McCarthy M, Moore DA, Morgan SL, Munafó M, Nakagawa S, Nyhan B, Parker TH, Pericchi L, Perugini M, Rouder J, Rousseau J, Savalei V, Schönbrodt FD, Sellke T, Sinclair B, Tingley D, Van Zandt T, Vazire S, Watts DJ, Winship C, Wolpert RL, Xie Y, Young C, Zinman J, Johnson VE. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav* 2018;2:6–10.
- [4] Blumenfeld H. *Neuroanatomy through Clinical Cases*. 3e édition. New York: Sinauer Associates is an imprint of Oxford University Press, 2021.
- [5] Capaday C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *Journal of Neuroscience Methods* 1997;74:201–218.
- [6] Carbonneau E, Smeesters C, Léonard G. Repeatability of the capsaicin pain model in humans. 2018.
- [7] Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods* 2001;112:193–202.

- [8] Chrubasik S, Weiser T, Beime B. Effectiveness and safety of topical capsaicin cream in the treatment of chronic soft tissue pain. *Phytother Res* 2010;24:1877–1885.
- [9] Coulombe-Lévêque A, Tousignant-Laflamme Y, Léonard G, Marchand S. The effect of conditioning stimulus intensity on conditioned pain modulation (CPM) hypoalgesia. *Can J Pain* 2021;5:22–29.
- [10] Dancey E, Yielder P, Murphy B. The Interactive Effect of Tonic Pain and Motor Learning on Corticospinal Excitability. *Brain Sci* 2019;9. doi:10.3390/brainsci9030063.
- [11] Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 1997;114:329–338.
- [12] Duport A, Morel P, Léonard G, Devanne H. The influence of pain and kinesiophobia on motor control of the upper limb: how pointing task paradigms can point to new avenues of understanding. *Pain* 2024.
- [13] Duport A, Pelletier R, Martel M, Léonard G. The influence of kinesiophobia and pain catastrophizing on pain-induced corticomotor modulation in healthy participants: A cross sectional study. *Neurophysiol Clin* 2022:S0987-7053(22)00076–4.
- [14] Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2584–2596.
- [15] French DJ, Noël M, Vigneau F, French JA, Cyr CP, Evans RT. L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF: Adaptation canadienne en langue française de l'échelle «Pain Catastrophizing Scale». [PCS-CF: A French-language, French-Canadian adaptation of the Pain Catastrophizing Scale.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement* 2005;37:181–192.
- [16] French DJ, Roach PJ, Mayes S. Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). [Fear of movement in injured workers: The Tampa Scale of Kinesiophobia.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement* 2002;34:28–33.
- [17] Granovsky Y, Sprecher E, Sinai A. Motor corticospinal excitability: a novel facet of pain modulation? *Pain Rep* 2019;4. doi:10.1097/PR9.0000000000000725.

- [18] Harrison R, Gandhi W, van Reekum CM, Salomons TV. Conditioned pain modulation is associated with heightened connectivity between the periaqueductal grey and cortical regions. *Pain Rep* 2022;7:e999.
- [19] Houben RMA, Leeuw M, Vlaeyen JWS, Goubert L, Picavet HSJ. Fear of movement/injury in the general population: factor structure and psychometric properties of an adapted version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *J Behav Med* 2005;28:415–424.
- [20] Jin H, Witjes B, Roy M, Baillet S, de Vos CC. Neurophysiological oscillatory markers of hypoalgesia in conditioned pain modulation. *Pain Rep* 2023;8:e1096.
- [21] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58:208–213.
- [22] Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management* 1990;3:35–43.
- [23] 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.
- [24] Martel M, Gaudreault N, Pelletier R, Houde F, Harvey M-P, Giguère C, Balg F, Leonard G. Relationship between Motor Corticospinal System, Endogenous Pain Modulation Mechanisms and Clinical Symptoms in Patients with Knee Osteoarthritis: New Perspectives on an Old Disease. *Brain Sci* 2023;13:1154.
- [25] Martel M, Harvey M-P, Houde F, Balg F, Goffaux P, Léonard G. Unravelling the effect of experimental pain on the corticomotor system using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Exp Brain Res* 2017;235:1223–1231.
- [26] 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 (Lond)* 2008;586:1277–1289.
- [27] Matsumoto A, Ogawa A, Oshima C, Aruga R, Ikeda M, Sasaya R, Toriyama M, Irie K, Liang N. Attentional focus differentially modulates the corticospinal and intracortical

excitability during dynamic and static exercise. *Journal of Applied Physiology* 2024;136:807–820.

[28] Mavromatis N, Neige C, Gagné M, Reilly KT, Mercier C. Effect of Experimental Hand Pain on Training-Induced Changes in Motor Performance and Corticospinal Excitability. *Brain Sci* 2017;7.

[29] Mukaka M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012;24:69–71.

[30] Nir R-R, Yarnitsky D, Honigman L, Granot M. Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain* 2012;153:170–176.

[31] Omrani M, Kaufman MT, Hatsopoulos NG, Cheney PD. Perspectives on classical controversies about the motor cortex. *J Neurophysiol* 2017;118:1828–1848.

[32] 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.

[33] Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2014;8:143–151.

[34] Piché M, Arsenault M, Rainville P. Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci* 2009;29:14236–14246.

[35] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*. 1er édition. Cambridge Cambridgeshire ; New York: Cambridge University Press, 1986.

[36] Ramaswamy S, Wodehouse T. Conditioned pain modulation-A comprehensive review. *Neurophysiol Clin* 2021;51:197–208.

[37] Rohel A, Bouffard J, Patricio P, Mavromatis N, Billot M, Roy J-S, Bouyer L, Mercier C, Masse-Alarie H. The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2021;25:1209–1226.

- [38] Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, Carpenter LL, Cincotta M, Chen R, Daskalakis JD, Di Lazzaro V, Fox MD, George MS, Gilbert D, Kimiskidis VK, Koch G, Ilmoniemi RJ, Lefaucheur JP, Leocani L, Lisanby SH, Miniussi C, Padberg F, Pascual-Leone A, Paulus W, Peterchev AV, Quartarone A, Rotenberg A, Rothwell J, Rossini PM, Santarnecchi E, Shafi MM, Siebner HR, Ugawa Y, Wassermann EM, Zangen A, Ziemann U, Hallett M. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology* 2021;132:269–306.
- [39] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- [40] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007;68:484–488.
- [41] Sarkar A, Dipani A, Leodori G, Popa T, Kassavetis P, Hallett M, Thirugnanasambandam N. Inter-Individual Variability in Motor Output Is Driven by Recruitment Gain in the Corticospinal Tract Rather Than Motor Threshold. *Brain Sci* 2022;12:1401.
- [42] Schabrun SM, Jones E, Kloster J, Hodges PW. Temporal association between changes in primary sensory cortex and corticomotor output during muscle pain. *Neuroscience* 2013;235:159–164.
- [43] Sean M, Coulombe-Lévêque A, Bordeleau M, Vincenot M, Gendron L, Marchand S, Léonard G. Comparison of Thermal and Electrical Modalities in the Assessment of Temporal Summation of Pain and Conditioned Pain Modulation. *Front Pain Res (Lausanne)* 2021;2:659563.
- [44] Segning CM, Harvey J, Ezzaidi H, Fernandes KBP, da Silva RA, Ngomo S. Towards the Objective Identification of the Presence of Pain Based on Electroencephalography Signals' Analysis: A Proof-of-Concept. *Sensors (Basel)* 2022;22:6272.

- [45] Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, Moreno LM, Allman C, Mecke R, Woolrich M, Near J, Johansen-Berg H, Rothwell JC. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol* 2011;589:5845–5855.
- [46] Summers SJ, Chalmers KJ, Cavaleri R, Chipchase LS. Fear of movement is associated with corticomotor depression in response to acute experimental muscle pain. *Exp Brain Res* 2020;238:1945–1955.
- [47] Tarragó M da GL, Deitos A, Brietzke AP, Vercelino R, Torres ILS, Fregni F, Caumo W. Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition: An Exploratory Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3353.
- [48] Thompson JM, Neugebauer V. Amygdala Plasticity and Pain. *Pain Res Manag* 2017;2017:8296501.
- [49] Tremblay I, Beaulieu Y, Bernier A, Crombez G, Laliberté S, Thibault P, Velly AM, Sullivan MJL. Pain Catastrophizing Scale for Francophone Adolescents: a preliminary validation. *Pain Res Manag* 2008;13:19–24.
- [50] Trost Z, France CR, Thomas JS, Trost Z, France CR, Thomas JS. Pain-related fear and avoidance of physical exertion following delayed-onset muscle soreness. *PAIN* 2011;152:1540–1547.
- [51] Turco CV, Arsalan SO, Nelson AJ. The Influence of Recreational Substance Use in TMS Research. *Brain Sci* 2020;10. doi:10.3390/brainsci10100751.
- [52] Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil* 1995;5:235–52.
- [53] Weermeijer JD, Meulders A. Clinimetrics: Tampa Scale for Kinesiophobia. *Journal of Physiotherapy* 2018;64:126.
- [54] Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci* 2019;20:3130.

- [55] Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Lautenbacher S, Marchand S, Wilder-Smith O. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain* 2010;14:339.
- [56] Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Landau R, Marchand S, Matre D, Nilsen KB, Stubhaug A, Treede RD, Wilder-Smith OHG. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *European Journal of Pain* 2015;19:805–806.

Article 2

Avant-propos

Cette étude visera à examiner si la kinésiophobie peut moduler les changements induits par une douleur expérimentale sur l'excitabilité corticospinale, la cinématique du membre supérieur et l'activation des muscles de l'épaule pendant une tâche de pointage chez des sujets non douloureux.

Article publié. Autorisation de reproduction de l'éditeur du journal et des co-auteurs obtenue.

Research Paper

PAIN[®]

The influence of pain and kinesophobia on motor control of the upper limb: how pointing task paradigms can point to new avenues of understanding

Arnaud Duport^{a,b,c}, Pierre Morel^a, Guillaume Léonard^{b,c}, Hervé Devanne^{a,*}

Auteurs de l'article : Arnaud Duport, Pierre Morel, Guillaume Léonard, Hervé Devanne

Statut de l'article : Publié dans PAIN, 2024 Mar 13.

Doi : <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003213>; PMID: 38501987.

Contribution personnelle : J'ai rédigé le protocole expérimental, effectué la collecte de données, les analyses statistiques et rédigé le premier jet de l'article. Par la suite j'ai participé aux différentes réponses aux réviseurs tout en collectant et en intégrant les remarques de chaque co-auteur.

Résumé :

Les personnes souffrant de kinésiophobie sont plus susceptibles de développer des handicaps persistants et des douleurs chroniques. Cependant, l'impact de la kinésiophobie sur le système moteur reste mal compris. Nous avons cherché à déterminer si la kinésiophobie pouvait moduler les changements induits par la douleur à l'épaule sur (i) les paramètres cinématiques et l'activation musculaire lors du mouvement fonctionnel, et (ii) l'excitabilité corticospinale.

Trente sujets en bonne santé et exempts de douleur ont participé à l'étude. Les cinématiques de l'épaule, du coude et des doigts, ainsi que l'activité électromyographique du trapèze supérieur et du deltoïde antérieur, ont été enregistrées pendant qu'ils réalisaient une tâche de pointage avant et pendant la douleur induite par la capsaïcine à l'épaule. Les changements corticaux de l'excitabilité du deltoïde antérieur ont été évalués à travers la pente des courbes d'entrée-sortie de la TMS obtenues avant et pendant la douleur.

Les résultats ont révélé que la douleur réduisait l'activité électromyographique de l'épaule et avait un effet variable sur la cinématique des doigts, les individus présentant une kinésiophobie plus élevée montrant une plus grande réduction de la distance parcourue jusqu'à la cible par le doigt. Les scores de kinésiophobie étaient également corrélés aux changements de l'excitabilité corticospinale du deltoïde, suggérant que cette dernière peut influencer l'activité motrice dès l'émergence du signal moteur.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la douleur et la kinésiophobie interagissent avec l'adaptation du contrôle moteur.

Abstract

People suffering from kinesiophobia are more likely to develop persistent disabilities and chronic pain. However, the impact of kinesiophobia on the motor system remains poorly understood. We investigated whether kinesiophobia could modulate shoulder pain-induced changes in (i) kinematic parameters and muscle activation during functional movement, and (ii) corticospinal excitability.

Thirty healthy, pain-free subjects took part in the study. Shoulder, elbow and finger kinematics, as well as EMG activity of the upper trapezius and anterior deltoid, were recorded while subjects performed a pointing task before and during pain induced by capsaicin at the shoulder. Anterior deltoid cortical changes in excitability were assessed through the slope of TMS input-output curves obtained before and during pain.

Results revealed that pain reduced shoulder EMG activity and had a variable effect on finger kinematics, with individuals with higher kinesiophobia showing greater reduction in finger-target traveled distance. Kinesiophobia scores were also correlated with the changes in deltoid corticospinal excitability, suggesting that the latter can influence motor activity as soon as the motor signal emerges.

Taken together, these results suggest that pain and kinesiophobia interact with motor control adaptation.

Introduction

Pain avoidance behaviors can be observed in several living beings [66]. Individuals who experience pain during a particular movement tend to modify their movements to avoid suffering. This adaptation can lead to changes in habits or gestures, which can in turn influence our pain perception [4,57].

Kinesiophobia is a key concept of the fear-avoidance model. Defined as an excessive fear of movement or physical activity due to a perceived risk of (re-)injury or pain [31], kinesiophobia can hinder rehabilitation and increases the risk of developing chronic pain [34,63].

Kinesiophobia has been suggested to influence motor control in patients with chronic pain. For example, trunk kinematics during forward bending movements or lifting tasks are impaired more importantly in low back pain (LBP) patients with the highest level of kinesiophobia compared to patients with low level of kinesiophobia [22,47]. In chronic LBP, kinesiophobia can contribute to postural dysfunctions and altered patterns of muscle activation during trunk movements [38] and walking [33]. Several studies have also shown that kinesiophobia may partially account for lower neck flexion range of motion and velocity in patients suffering from neck pain [1,5].

To better understand interactions between kinesiophobia and pain-related motor adaptations, it is necessary to perform experimental pain studies, which could allow to identify task-dependent motor adaptations [15]. Experimental pain induced by injection of hypersaline solution into muscle or periarticular structures has also been used to create pain and mimic painful conditions of the shoulder, such as subacromial pain syndrome or rotator cuff pathology. Induction of experimental pain is generally followed by a decrease in maximal voluntary activation and maximal rotation force [56]. Experimental pain seems to have inconsistent effects on shoulder muscles activity during submaximal contractions. For instance, some studies have reported a decreased activity of the infraspinatus during arm elevation [10] or of the upper trapezius during a box lifting task [35] after experimental pain

induced in a shoulder muscle involved in respective tasks, while a slight increase in shoulder abductors activity has been observed during an abduction task [2]. During arm flexion reaching movements in a virtual reality environment, experimental pain has also been shown to decrease movement accuracy and to induce protective kinematic adaptations with less shoulder elevation and elbow flexion [20].

Several studies tend to confirm a possible contribution of kinesiophobia on motor behavior or corticospinal excitability in presence of experimental pain. It has been shown that when pain is induced with capsaicin applied on forearm skin, changes in corticospinal excitability of a wrist muscle can be observed in some individuals [37] and this variable effect could likely be due to kinesiophobia [18]. Neuroimaging studies also bring some evidence on the anatomical support of kinesiophobia. In participants subjected to a painful electrical stimulus immediately after making a motor task, kinesiophobia was associated with an over-activation in several brain areas, including the primary motor cortex [46]. In people who have previously suffered an episode of knee pain, kinesiophobia levels are positively associated with cerebello-frontal network activity [3]. Altogether, there are convergent data that indicates that kinesiophobia may be a critical factor contribute to pain motor response. However, little is known about the influence of kinesiophobia on the execution of precise gestures with the upper limb in the presence of pain, and on the cortical drive to the muscles involved in the movement.

The aim of this study was to investigate whether kinesiophobia can modulate pain-induced changes in upper limb kinematic parameters and shoulder muscles activation during a precise pointing task, as well as changes on the corticospinal excitability of the anterior deltoid muscle involved in arm flexion. An association between the levels of kinesiophobia and specific adaptations of the motor system to pain could improve our understanding of the neurophysiological phenomena linked to the unfavorable prognosis predicted by high kinesiophobia. This could provide a better understanding of the mechanisms involved in the development of chronic pain and allow to develop specific movement rehabilitation techniques in people affected by kinesiophobia.

Methods

Ethical approval and subjects

This pre-post study has been approved by the “*Comité de Protection des Personnes*” *Ile de France VI* (Reference 22.00817.000057) and was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki [68]. The trial was registered on ClinicalTrials.gov (NCT05396820).

We used the 30/30 rule for multilevel modeling (30 repetitions /30 participants) to determine the minimal sample size as well as the number of trial repetitions [39]. We therefore recruited 35 (30+5 over-enrollment). Thirty-five healthy subjects (19 men, 16 women) participated in the study after giving their written, informed consent. Participants were recruited by posting notices around the research center and by word of mouth. Testing took place from September 5, 2022 to October 28, 2022 in Eurasport (Loos, France). To take part in the study, participants had to: 1) be at least 18 years-old, 2) be able to understand simple instructions (good level of French language, no cognitive delay), 3) refrain from using recreational substances, tobacco or short-acting analgesics 6 hours prior to data collection [62].

Exclusion criteria included: 1) history of chronic pain and/or motor or sensory disorders, 2) contraindication to transcranial magnetic stimulation (e.g., implanted medical devices), 3) shoulder pathology, 4) pregnancy, lactating women, 5) allergy to capsaicin, and 6) neurological pathologies.

Course of the study

Participants were first asked to complete the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-CF) questionnaire using online REDCap (Research Electronic Data Capture).

Afterwards, participants performed a baseline pointing task consisting of a series of pointing movements, during which we measured upper limb kinematics and shoulder EMG activity. After this series, baseline corticospinal excitability of the shoulder was assessed using TMS while the subjects maintained a contraction of the shoulder in flexion.

After these baseline measurements, an experimental pain was induced. Once the pain has stabilized, the previous steps were carried out once again, starting with the TMS corticospinal excitability measures in order to avoid changes in the participant's position and thus preserve the positioning of the stimulation coil on the cortical hotspot as accurately as possible, followed by the pointing task with kinematics and EMG recording (Figure 1).

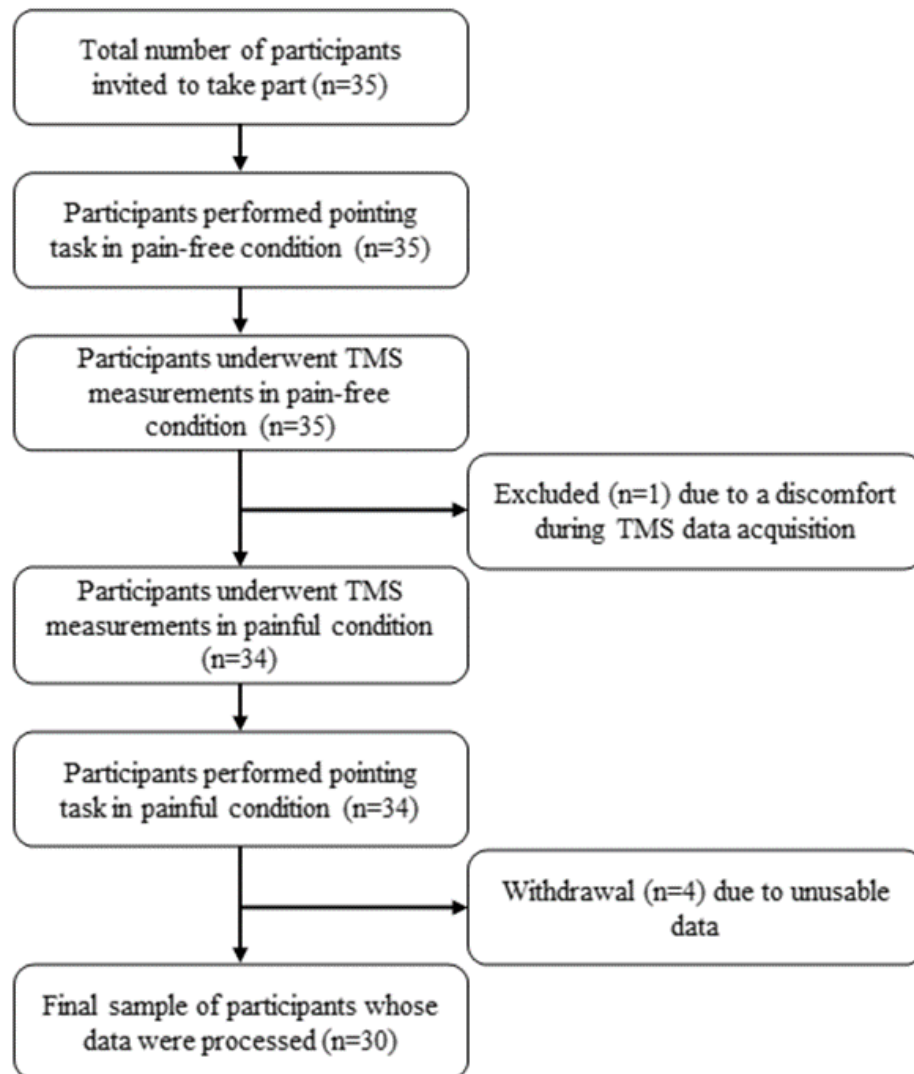


Figure 1: Flowchart of the study

Pointing task

For the pointing task, participants were sitting on a chair with the right forearm resting on a table in front of them, and were instructed to not rest their back on the backrest while keeping

their feet flat on the ground. The table and the chair were kept in the same position for all participants. A visual cue, corresponding to the initial index position, was drawn on the midline of the table. The pointing target was placed on the midline, at the top of a 10 cm stick, at a distance corresponding to about 80% of the subject's maximum arm extension without allowing trunk movement (Figure 2). This pointing task was chosen for its relative simplicity and was not expected to involve motor adaptation over the course of repetitions, insofar as subjects were asked not to try to improve their motor performance in terms of precision or speed of execution. Subjects were asked to get used to performing the task by repeating the movement ten times. Subjects performed 30 voluntary movements as naturally as possible, in response to a verbal command. Subjects performed 30 voluntary movements as naturally as possible, in response to a verbal command ("go") from the experimenter with no requirement for responsiveness or speed. Subjects performed one movement every 3 to 4 seconds depending on movement speed and their ability to return to the initial position and release muscle activity. When the subject returned to the initial position, the experimenter ensured that the recorded muscles were relaxed and that the relocation cues for the finger and elbow were respected before giving the next verbal command. During this task, the kinematics parameters were acquired using an OptiTrack™ 3D motion analysis video system with spherical retroreflective markers (diameter 9.5 mm) placed on the top of the acromion, on the most protruding part the lateral epicondyle of the humerus and on the nail of the distal phalanx of the index finger (five OptiTrack Flex 13 cameras, 120Hz sampling) in accordance with current recommendations [69]. All cameras were placed on a support structure in front of, above and to the side of the participants, in accordance with the procedure described in the system documentation [43]. We made sure that each marker was in the line of sight of at least 3 cameras at all times during the movement.

EMG recordings

Wireless bipolar surface EMG sensors using dry bar electrodes (Delsys Trigno™ Wireless EMG System, Natick, USA) were used to record muscle activity from the right anterior deltoid (AD) and upper trapezius (UT). Sensors were placed on clean, dry skin over the AD and UT muscles, in the middle of the muscle belly, taking into account the direction of the muscle fibers [27].

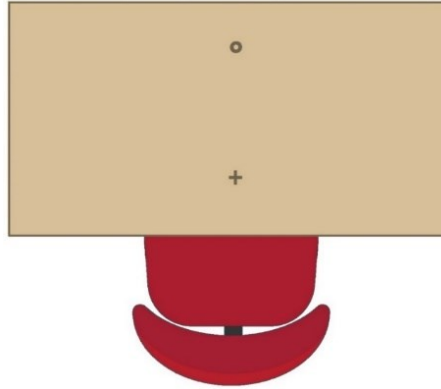


Figure 2: Upper view of the targeting task installation. The cross represents the starting point of the right index finger and the circle represents the ending point of the right index finger on the top of a 10 cm stick.

Correct sensors positioning was assessed by checking the EMG signals while the subject performed arm flexion (AD) or a shoulder elevation (UT). Surface EMG signals were band-pass filtered between 10-1000 Hz before digital sampling at 2 kHz with a 1401 Micro MKII device (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

Transcranial Magnetic Stimulation

These TMS data acquisition were done following as much as possible the guidelines of international consensus [11]. Corticospinal excitability of the AD was assessed using monophasic pulses delivered by a Magstim 200² stimulator (Whitland, UK) while the subjects maintained isometric shoulder flexion at 10% ($\pm 2\%$) of maximal voluntary contraction (MVC) using visual feedback. A 1401+ device (Cambridge Electronic Device, Cambridge, UK) was used with a customized Signal[®] software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) to record and display the visual feedback with an RMS level of the low-passed (100Hz) EMG. We measured input-output (I/O) curves of AD motor evoked potentials (MEPs) vs. TMS intensity [14] to determine changes of global corticospinal excitability. For that, participants sat comfortably in an armchair with feet resting on a footrest and head resting on a headrest. The coil was held tangentially to the skull over the primary motor cortex (M1) of the left hemisphere and oriented at 45° in the medial sagittal plane to induce an electric current oriented in the posterior to anterior direction. The hotspot was determined by slowly moving the coil over the target area of the skull until the location

eliciting the greatest MEP in the AD muscle was found. The hotspot location was then marked on a TMS cloth cap to ensure constant coil positioning through the experiment. The coil was maintained on the hotspot using a mechanical articulated arm. To build the I/O curve, at least 8 MEPs, randomly separated by 6 to 8 seconds, were recorded at each stimulus intensity ranging from subthreshold intensity (3% beneath threshold) to that evoking the largest response or until maximum stimulator output (MSO) was reached. These acquisitions were done in an incremental order, with steps of 3 to 5% of the MSO [49]. The average peak-to-peak MEP amplitude was plotted against the stimulus intensity. We used the Levenberg-Marquard nonlinear least-mean-squares algorithm [48] to fit the data points to a Boltzmann sigmoidal equation (used version 9.0.0. of GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). The equation (1) relates MEP amplitude to stimulus intensity (S) as follows:

$$MEP(S) = y_0 + \frac{MEP_{MAX}}{1 + e^{\frac{S_{50}-S}{k}}} \quad (1)$$

This equation has four parameters:

- MEP_{MAX} corresponds to the maximum value or the plateau of the I/O curve;
- S_{50} is the stimulus intensity required to obtain 50% of the maximum response;
- k , and its reciprocal (i.e., the slope, $1/k$) is directly proportional to the maximum slope of the curve, which occurs at S_{50} . We used the value of the maximum slope at S_{50} as a measure of the steepness of the sigmoid curve defined by the Boltzmann equation;
- y_0 corresponds to the floor of the I/O curve.

Experimental pain

After the first series of measurements (kinematics, EMG and TMS), an experimental pain was induced and maintained until the end of the experiment. We used a 1% capsaicin topic cream, frequently used for research purpose [37,54] (prepared on request by Gentès and Bolduc, with 1% capsaicin powder USP and 99% Dermabase Cream) which was applied on the participant's right delto-pectoral groove, after ensuring that the skin was intact and non-irritated. A warm moist pad was applied to the site to accelerate the onset of pain and increase

pain perception. An evaluation of the pain was made at regular intervals (each 1-2 minutes). Details of these experimental methods and the data analysis procedures follow.

Outcome measures

Pain

Pain intensity was assessed using a Numerical Rating Scale (NRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (intolerable pain).

Kinesiophobia

The Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK) is a self-reported questionnaire that assesses fear of movement related to pain or injury. The original version was developed by Miller, Kori, and Todd in 1990 [31], and subsequently translated and validated in French by Gauthier, Thibault, and Sullivan in 2006 [24]. The TSK-CF consists of 17 items rated on a 4-point scale ranging from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree). The items are designed to measure catastrophic beliefs related physical activity and pain. The TSK-CF has been shown to have good psychometric properties with Cronbach's $\alpha = 0.71$ and intraclass correlation coefficient > 0.7 [21,65]. The TSK instructions were modified to suit our participants, consistent with the TSK-G validated in the general population [28], as has already been done in other studies [61]. The instructions given were as follows: "We are seeking to understand the thoughts and emotions you may experience when confronted with pain. Please read each of the following statements and circle the number that most accurately reflects your thoughts and feelings during episodes of pain".

Kinematics

Kinematics data obtained using OptiTrack™ 3D motion analysis video system have an accuracy and reliability (both sub-millimetric) comparable with other reference systems [9,59]. The primary outcomes were trajectory length (i.e., the length of a marker's trajectory, L), defined as the total spatial distance covered by the path of the marker in three-dimensional space as the finger moved from the starting point to the target, and peak velocities, defined as the highest velocity from movement start to movement end, for the

finger, elbow and shoulder markers for each movement. Equation of trajectory length (L), for a trajectory of N samples is describe in (2):

$$L = \sum_{t=2}^{t=N} \sqrt{(x_t - x_{t-1})^2 + (y_t - y_{t-1})^2 + (z_t - z_{t-1})^2} \quad (2)$$

Movement start and end were determined from the continuous hand velocity with an automated Matlab (Mathworks, Natick MA) script using a velocity threshold of 0.001 m/s (raw velocity was smoothed using a robust quadratic regression over a 150 ms sliding window, initial gross movement detection was performed with a velocity threshold of 0.15 m/s and then refined).

Myoelectric activity

In both pointing task series (before and during pain) and after filtering (20th order Bandpass FIR filter 20-500 Hz) and envelope computation (RMS of the signal over 200-samples sliding window), we measured the peak EMG amplitude and the area of the electromyographic burst recorded during the movement. Due to the large inter-individual variation in EMG values and to model proportional instead of additive EMG changes, we log-transformed the EMG data.

Corticospinal excitability

Cortical excitability has been assessed by comparing the change in slope parameter of I/O curves between the two conditions (before and during pain).

Data reduction and Statistical analysis

To assess the influence of kinesiophobia on kinematics modifications during an experimental pain, we used mixed linear models on per-trial data with factors “condition” (pain-free or pain condition) and “TSK score” as fixed effects and factor “subject” as random effect. The interaction between “condition” and “TSK score” was also analyzed. In order to standardize the data and facilitate the interpretation of model parameters, the TSK z-score (z-TSK) was used for these mixed linear models analyses. The linearity, homoscedasticity and normality

of the residuals were graphically controlled. We used the same mixed linear model approach to evaluate the influence of kinesiophobia on myoelectrical activity (peak and area EMG) during acute pain. For each significant variable, a linear mixed model was used to assess the effect of repeating trials in the "pain-free" condition to test for the existence of a learning effect.

To determine whether there is a difference between pre-pain and pain conditions in the I/O curves slopes, and because the data was not normally distributed (as revealed by the Shapiro-Wilk tests and visual inspection of the histograms and normal Q-Q plots, we performed a Wilcoxon signed-rank test for paired samples. Second, to assess the influence of kinesiophobia on I/O curves' slopes and because the data was not normally distributed (as revealed by the Shapiro-Wilk tests and visual inspection of the histograms and normal Q-Q plots), we performed a Spearman correlation between slopes' differences (slope [pain-pre-pain] to have a positive value corresponding to increase of the slope) and TSK score. Corticospinal excitability of forearm and hand muscles is known to be related to handedness [6,70], we performed a second Wilcoxon signed-rank removing the 2 left-handed of the analysis, and a sensitivity analysis between the initial Spearman correlation, including all of the 30 participants, and the Spearman correlation removing the 2 left-handed of the analysis, using the Fisher r -to- z transformation.

All analysis were performed using SPSS Statistics version 21 (IBM, Armonk, NY, USA) and the level of significance has set at $p \leq 0.05$. Statistical assumptions for parametric tests and reliability analyses were explored by determining the normality and homoscedasticity of the data, and led to the use of appropriate tests. The presentation of results is in accordance with CONSORT guidelines [53].

Results

Subject's characteristics

Of the 35 subjects who took part in the study, 30 were included in the analysis and results, aged from 18 to 46 years (mean 28.7 ± 6.8 years old). Among the five subjects who were

excluded, one did not tolerate TMS, and the data of the 4 others could not be analyzed (undetectable MEP responses in the anterior deltoid). The mean TSK-CF score was 38 ± 7 , ranging from 23 to 49. The sample included 28 right-handed (93.3%) and 2 left-handed (6.7%) individuals. Pain stabilization (assessed when participants rated the same intensity of pain on 3 consecutive measurements 1 minutes apart) occurs approximately 10 min after capsaicin application, reaching a mean intensity of $6.2 \pm 1.7/10$ on the NRS [8]. The participants' characteristics are summarized in Table 1.

Table 1: Participant characteristics

Participants' characteristics	Total sample (% or SD)
Number of participants	30 (100%)
Gender:	
Men	16 (53.3%)
Women	14 (46.7%)
Age (years)	28.7 (6.8)
TSK-CF scores (/68)	38 (7)
Hand preference:	
Right-handed	28 (93.3%)
Left-handed	2 (6.7%)
Stabilized pain intensity (VAS /10)	6.2 (1.7)

Kinematics of pointing movements

The results of kinematic measurements are summarized in Table 2. Figure 3 shows representative motion and EMG data from one subject before pain induction (in pain-free condition).

Table 2: Mixed linear model for main results

Parameter		Estimation (standard error)	<i>p</i> -value
Finger distance	<i>Intercept</i>	.361002 (.003202)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.003823 (.003257)	.249
	<i>Condition</i>	-.002020 (.001739)	.255
	<i>Interaction</i>	-.004209 (.001768)	.024
Finger velocity peak	<i>Intercept</i>	.799316 (.027643)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.019216 (.028115)	.499
	<i>Condition</i>	-.031014 (.015800)	.060
	<i>Interaction</i>	-.030681 (.016066)	.066
Elbow distance	<i>Intercept</i>	.314611 (.004423)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.000184 (.004499)	.968
	<i>Condition</i>	.002409 (.002737)	.386
	<i>Interaction</i>	-.002419 (.002783)	.392
Elbow velocity peak	<i>Intercept</i>	.667745 (.022833)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.022029 (.023224)	.350
	<i>Condition</i>	-.033509 (.013987)	.024
	<i>Interaction</i>	-.022384 (.014224)	.127
Shoulder distance	<i>Intercept</i>	.068156 (.002731)	.000
	<i>Z-TSK</i>	-.001843 (.002778)	.511
	<i>Condition</i>	-.004116 (.002078)	.058
	<i>Interaction</i>	.001180 (.002113)	.581
Shoulder velocity peak	<i>Intercept</i>	.127986 (.006859)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.003327 (.006976)	.636
	<i>Condition</i>	-.011734 (.004976)	.026
	<i>Interaction</i>	-.002352 (.005060)	.646

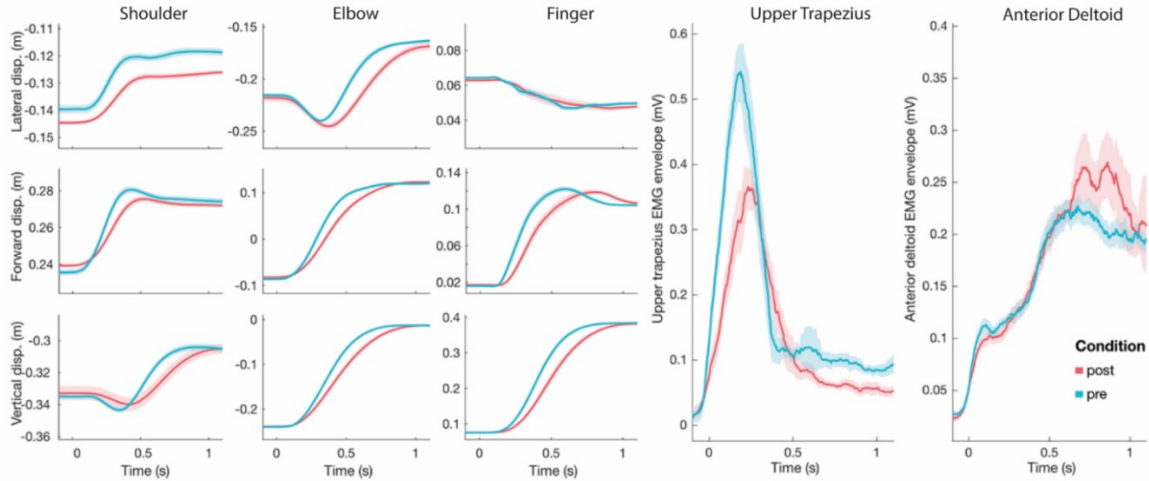


Figure 3: Representative motion and EMG data from one subject before (blue line) and after (red line) pain induction. The three leftward panels show shoulder, elbow and finger displacements, respectively. The two rightward panels show integrated EMG activity. For all panels, the shaded area represents 95% of CI. Time 0 corresponds to movement onset.

The distance and velocity covered by the markers located on the shoulder, elbow and finger markedly differed before and during pain (Figure 4). The effect of pain and kinesiophobia on these measures was assessed by the mixed linear model, which revealed a significant “condition” (pain vs no-pain) X “kinesiophobia” interaction for finger’s trajectory length ($p=0.024$), without learning effect ($p=0.18$), suggesting that the trajectory length of individuals with high kinesiophobia scores decreased more importantly in the pain condition compared to individuals with low score of kinesiophobia. On the other hand, the “condition” effect showed a decrease in marker velocity for the shoulder (-0.012 m/s, or 9.2% of mean decrease; $p=0.026$) and for the elbow (-0.034 m/s, or 5.0% of mean decrease; $p=0.024$), indicating a slowing of movements in the presence of pain, without learning effect ($p>0.06$ for both). The influence of kinesiophobia on finger kinematics was confirmed by the negative Spearman’s correlation observed between the difference in trajectory length covered by the finger (pain vs no-pain) and the TSK score ($R=-0.40$; $p=.03$, Figure 5). No main effect was observed for “kinesiophobia” for all kinematic parameters (all p -values > 0.05). Shoulder and elbow peak velocities during target pointing were significantly decreased in the pain condition, compared to the pain-free condition ($p=0.026$ and $p=0.024$ respectively).

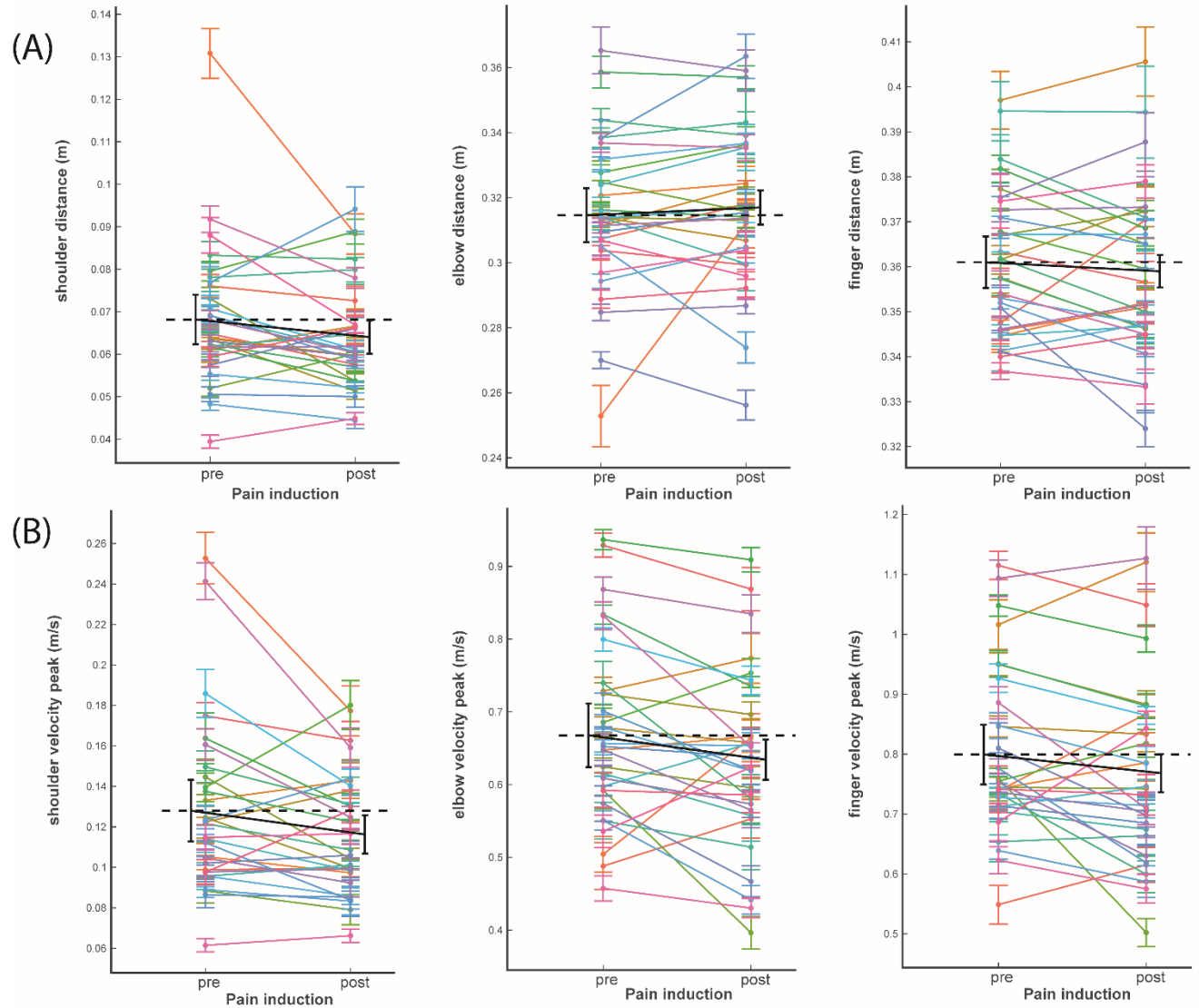


Figure 4: (A) Distance (m) covered by the shoulder (left), elbow (middle) and finger (right) markers during a pointing movement to the target before (pre) and after (post) pain induction, in all participants. (B) Velocity (m/s) of the shoulder (left), (middle) and finger (right) during a pointing movement to the target before (pre) and after (post) pain induction, in all participants. Colored error bars indicate the 95% confidence interval of individual values. The dashed black lines and corresponding “pre” black error bar represent the pre pain induction values and 95% CI. The “post” black error bar represents the main effect and 95% CI of a corresponding mixed effect model with subject as a random factor.

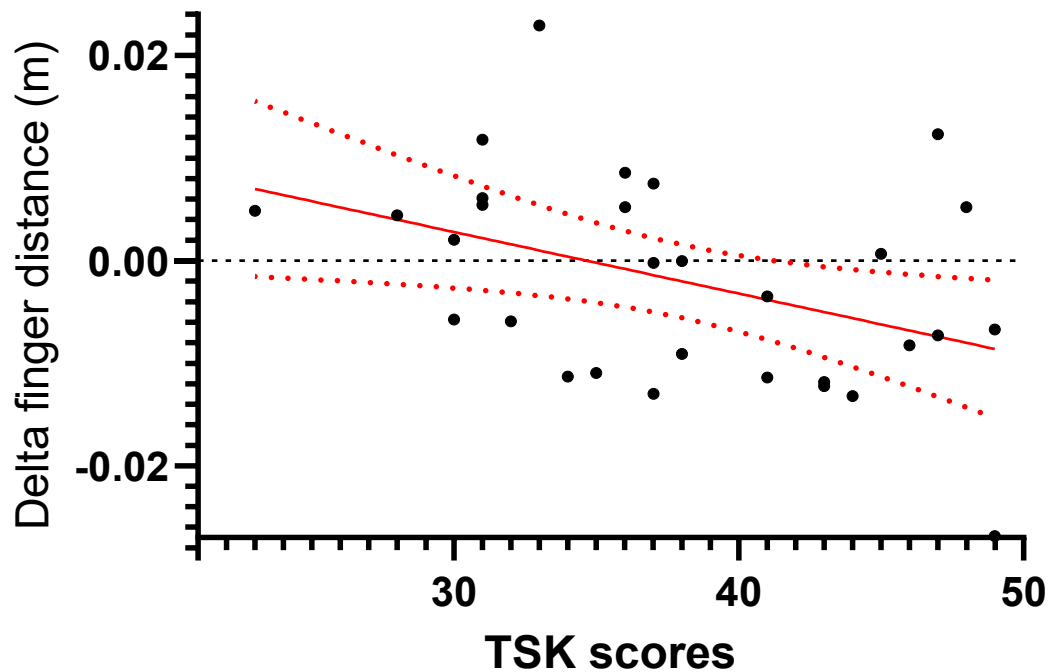


Figure 5: Correlation between delta (post-pre pain induction) average distance travelled by the finger and TSK scores ($R=-0.40$; $p=.03$) with linear regression line in red line (dotted red lines corresponding at 95%CI).

EMG activity during pointing

The peak and area of EMG bursts for the UT and AD muscles were measured before and during pain (Figure 6). The mixed linear models revealed a significant main effect for “condition” for UT EMG Peak ($p<0.001$), UT EMG Area ($p<0.001$) and AD EMG area ($p=0.035$) without learning effect (all $p>0.40$) but not for AD EMG peak ($p=0.073$), indicating that pain decreased both UT EMG peak and area, and AD EMG area, but had no effect on AD EMG peak. No interaction effect of pain and kinesiophobia on EMG activity was found. The summary of the results of the mixed linear models for EMG data is presented in Table 3.

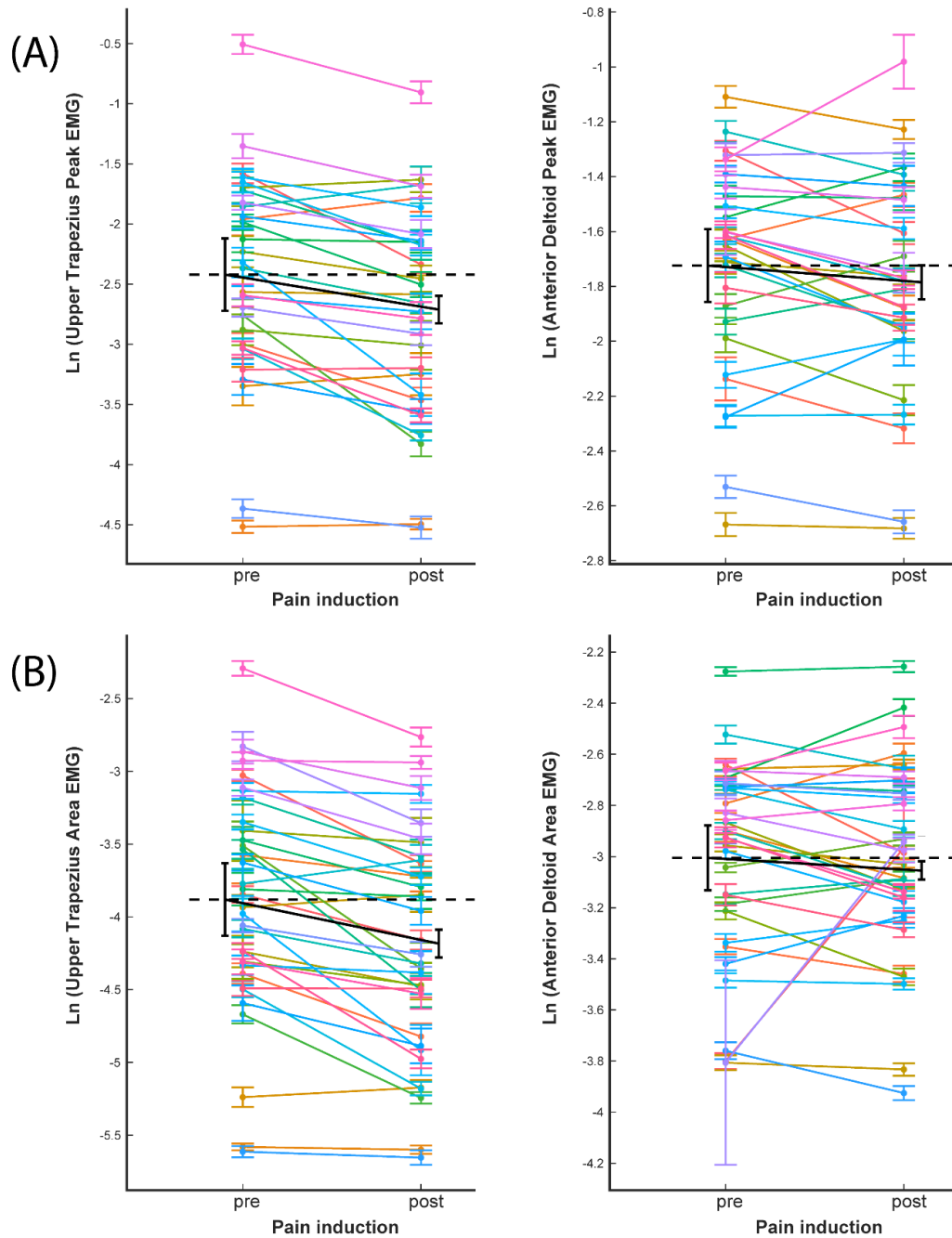


Figure 6: (A) Transformed peaks EMG (Ln) for upper trapezius (left) and anterior deltoid (right), during one way to reach the target (mean and 95%CI), before (pre) and after (post) pain induction, for each participant. (B) Transformed area EMG (Ln) for upper trapezius (left) and anterior deltoid (right), during one way to reach the target (mean and 95%CI), before (pre) and after (post) pain induction, for each participant. Whiskers indicate the 95% confidence interval of individual values, and the dashed lines represent the pre pain induction values.

Table 3: Mixed linear model for secondary results, EMG data

Parameter		Estimation (standard error)	<i>p</i> -value
Ln (Peak_{EMG} Upper Trapezius)	<i>Intercept</i>	-2.420288 (.160420)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.005120(.163162)	.975
	<i>Condition</i>	-.290597 (.060465)	.000
	<i>Interaction</i>	.004401 (.061486)	.943
Ln (Peak_{EMG} Anterior Deltoid)	<i>Intercept</i>	-1.724240 (.071102)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.048709 (.072318)	.506
	<i>Condition</i>	-.060914 (.032678)	.073
	<i>Interaction</i>	-.007370 (.033232)	.826
Ln (Area_{EMG} Upper Trapezius)	<i>Intercept</i>	-3.974347 (.141856)	.000
	<i>Z-TSK</i>	-.011377 (.144281)	.938
	<i>Condition</i>	-.285937 (.054015)	.000
	<i>Interaction</i>	.026237 (.054928)	.637
Ln (Area_{EMG} Anterior Deltoid)	<i>Intercept</i>	-2.979905 (.065134)	.000
	<i>Z-TSK</i>	.035083 (.066248)	.600
	<i>Condition</i>	-.063214 (.028568)	.035
	<i>Interaction</i>	-.013882 (.029054)	.637

I/O curves

Figure 7A represents individual data for I/O curves' slope variation between before and during pain. Considering that a negative value reflects a decrease (flattening) and a positive value an increase (steepening) in slope, the analysis of individual differences allows to identify people with a decrease in curve slope (n=16) in the presence of pain while some others have increase (n=14) in slope. Figure 7B depicts this phenomenon for a typical subject, who showed a decrease in TMS slope during pain.

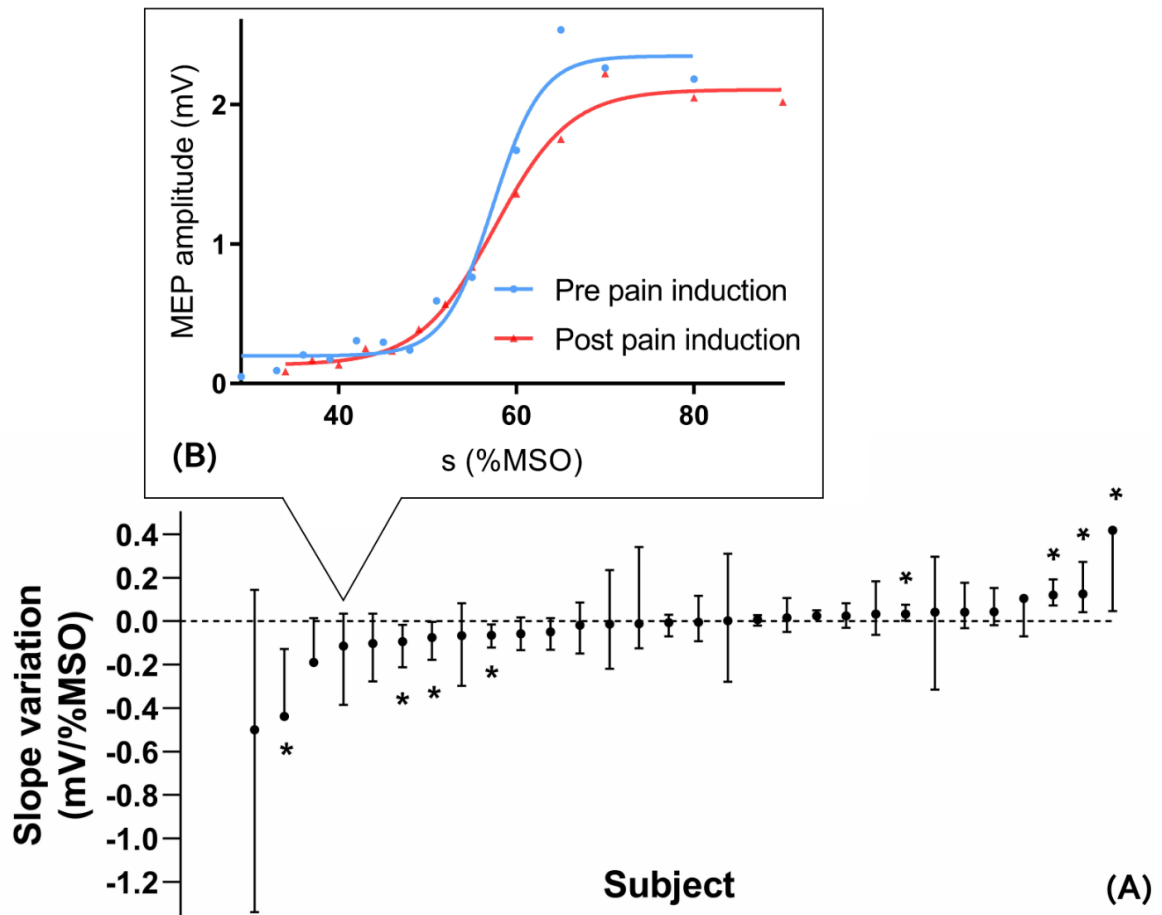


Figure 7: (A) Slope variation per subject (included 95% CI) due to the pain induction. Negative values reflect a decrease and positive values reflect an increase of I/O curve's slope. (B) Example of I/O curves obtained on anterior deltoid muscle in one subject before (blue line) and after (red line) pain induction.

As a whole, the Wilcoxon signed-rank test for paired samples did not show difference in I/O curves slope between “pre-pain” and “pain” condition ($p=0.59$). Still, the Spearman's correlation analysis revealed the presence of a significant association between kinesiophobia scores and changes in TMS slopes induced by pain ($R=0.62$; $p<0.001$), indicating that participants with the lowest TSK scores had higher decrease in IO curve slope (figure 8).

Although the 2 left-handed subjects involved in this study were not outliers, we performed a Wilcoxon signed-rank test after removing the two left-handers, and a sensitivity analysis

using the Fisher r-to-z transformation. When the 2 left-handed subjects were removed from the analysis, the Wilcoxon signed-rank test again revealed no further difference ($p=0.67$) and there was no difference between the 2 Spearman correlations as indicated by the Fisher r-to-z transformation (two-tailed $p=0.76$).

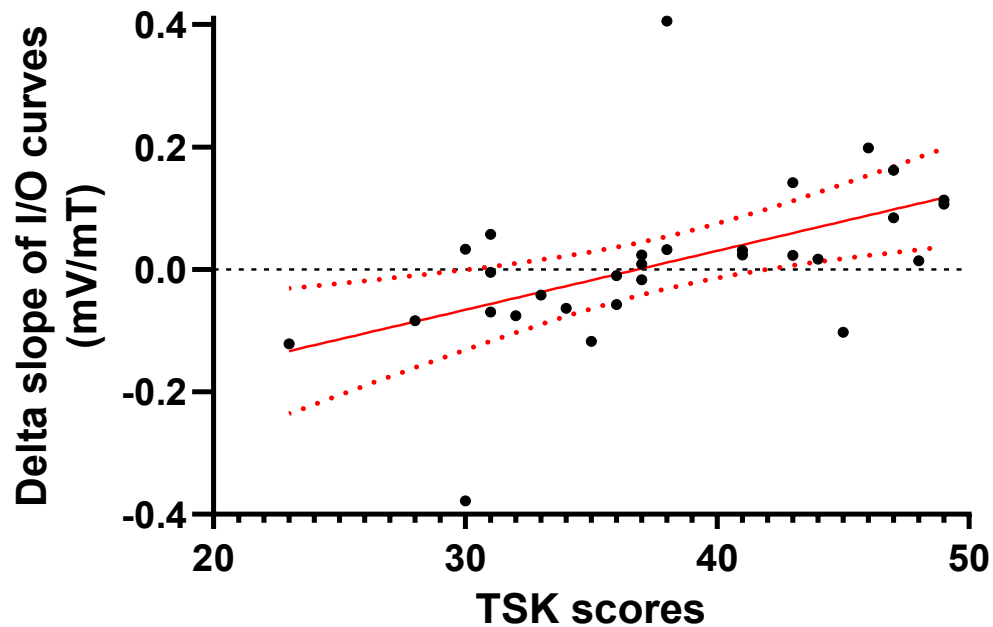


Figure 8: Bivariate Spearman correlation shown a positive and significant relation between slopes' differences and TSK scores ($R=0.62$; $p<0.001$). It is noteworthy that the regression line (in red with dotted lines corresponding at 95%CI) crosses the 0 line at around 37/68 on the TSK scale which corresponds to the cut-off value to distinguish people who have significant kinesiophobia from those who have not (Roelofs et al., 2011).

Discussion

The aim of this study was to investigate the influence of kinesiophobia on changes induced by experimental pain on upper limb kinematics and shoulder muscles activation during a pointing task, as well as on corticospinal excitability of the anterior deltoid muscle. We observed that pain altered both kinematics and muscle activation, and that kinematic changes

were influenced by participants' levels of kinesiophobia, with greater reduction in finger-to-target distance in individuals with higher level of kinesiophobia. Kinesiophobia also modulates the pain effect on corticospinal excitability of the anterior deltoid.

Influence of experimental pain on motor control during pointing

Only a few studies have explored the influence of experimental pain on shoulder motor control. Most of them employed an injection of hypersaline solution in the subacromial space (i.e. in the vicinity of the shoulder rotator cuff muscles) [19,55,56,64] or directly in the muscle [2,36,41]. Studies using these experimental pain paradigms have shown that the pain induced by hypersaline solution reduces muscle strength [2,56,64], affects muscle activation adaptations (including decrease in EMG activation [36,41,55]), and alters the realization of complex movements [19]. In the same way, our results show that pain induced by capsaicin cream applied in the deltopectoral groove leads to both reduced shoulder EMG activity and subtle changes in the pointing movements kinematics. The fact that pain induced on the skin by capsaicin altered muscle synergies and movement kinematics (as does injection of hypersaline solution in the vicinity of, or inside muscles) suggests that adaptative strategy occurred not only when pain affects locally a specific muscle but also when pain affects the skin region around the joint that is mobilized. This strategy may be useful to limit the movement speed in presence of pain that we observed at both the elbow and shoulder joints.

The fact that there was no pain-driven difference in trajectory length for the three upper arm markers is likely due to standardized start and finish positions. Indeed, the fixed start and finish points used in this study could not really allow subject to modify joint amplitude due to the fixed distance of the target [29]. Nevertheless, the presence of pain decreased the peak of velocity of both the shoulder and elbow movements. These modifications can be due to a conscious or unconscious strategy to minimize skin mobility and friction during the movement to the target, and to improve motor control and accuracy. Similar observations in favor of this hypothesis have been reported by Dancey et al. who noticed that subjects trained to perform a typing task in the presence of capsaicin induced pain at the elbow improved their performance accuracy compared to individuals who were not subjected to pain, an effect that could be attributable to the impact that pain can have on attention to the body part

mobilized in motor learning [13]. All together, these findings and our own results suggest that adaptative strategies that occur in presence of pain can have an impact on fine motor control but allow the maintenance of precise task performance and learning.

Influence of kinesiophobia on motor control during pointing

The influence of kinesiophobia on movement kinematics has mainly been considered in patients with anterior cruciate ligament reconstruction and chronic neck pain but rarely on upper limb kinematics. In non-painful subjects with a history of pain in the lower limb, it has been shown that kinesiophobia altered range of motion of joints around and at distance of the painful area, and lowered velocity peak for hip, knee and trunk, suggesting motor compensation [17,25,60]. Our observations are partly in accordance with these results: while kinesiophobia alone did not influence upper limb movement parameters, interaction between kinesiophobia and pain induced a reduction of the distance covered by the hand without affecting the distance covered by the elbow and the shoulder located closer to the painful site. However, we did not observe decrease of velocity as seen for the lower limb. It is possible that the fixed start and finish targets for pointing did not allow sufficient arm orientation compensations, which would explain the absence of expected decrease in distances traveled by the shoulder and elbow [29]. It is also conceivable that the range of motion of the shoulder to reach the target cannot decrease due to the impossibility for others joints to compensate the mobility available to the shoulder. This is possibly different for the finger, located at the distal end of the upper limb, which could potentially amplify and better reflect the slight proximal disturbances which are more difficult to detect [52,67].

Influence of kinesiophobia and pain on I/O curves

To the best of our knowledge, only two studies have examined the relationship between kinesiophobia and corticospinal excitability in individuals with pain. In the first one, pain was experimentally induced by injection of hypersaline solution in a wrist muscle and changes in MEP amplitude were analyzed after pain resolution [58]. It was shown that the corticomotor depression, i.e., the reduction of MEP between before and after pain resolution was higher in subjects with the lowest level of kinesiophobia, i.e., individuals with high,

compared to low kinesiophobia, displayed less corticomotor depression within the first ten minutes after the pain resolution.

When corticospinal excitability is assessed during experimental pain, the slope of I/O curve was shown to be decreased in subjects with lowest kinesiophobia whereas it remained unchanged in subjects with highest kinesiophobia [18]. Our present results are in accordance with those of previous data and confirm that kinesiophobia can modulate the effect of pain on corticomotor excitability. The mechanisms underlying this phenomenon remains unclear, but several clues indicate that the cuneus could play a role in M1 modulation by kinesiophobia. A potential path to understanding comes from the study by Martel et al (2017), who observed that EEG functional connectivity between the cuneus and M1 was greater in the beta band in subjects who have the greatest reduction of M1 excitability following capsaicin application. The cuneus has been suggested to play a role in the integration of sensory signals and information about the context in which the subject is placed. As a kind of anxiety, kinesiophobia is likely to induce an increase in cortisol production [44] which, in turn, is known to exert an effect on the cuneus [26,40,51]. It can thus be hypothesized that the cuneus could be a brain structure involved in modulation of M1 excitability depending on the kinesiophobia level. This hypothesis is further supported by the finding of Diekfuss et al (2020) who have shown that in young females with patellofemoral pain, greater kinesiophobia was directly associated with increased brain activity in the cuneus region [16].

Strengths and limitations

It is the first time that the level of kinesiophobia is considered as a factor that can contribute to the adaptative kinematic responses that occur when an experimental pain is applied to the upper limb. The use of capsaicin makes it possible to induce a pain that provokes central sensitization with a symptomatology relatively similar to that observed in neuropathic pain (central sensitization with hyperalgesia and allodynia) and presents numerous methodological advantages (*e.g.*, controlled dose, non-invasive and pain rate stability) [12,45].

Although this is unlikely due to the nature of the task (simple functional movement) and the instructions given by the experimenter (who emphasized the natural aspect of the task with no improvement imperative), it is impossible to exclude the possibility that the present results are influenced by confounding factors related, for example, to task familiarization and learning. The inclusion of a pre-test familiarization period or of a pain-free control group would have been helpful in minimizing these risks.

We also acknowledge that the TSK-17 is not entirely suitable for individuals who have been pain-free for some time, or who have never experienced pain at all, and who may therefore have difficulty answering some of the questions on the questionnaire.

Conclusion and clinical significance

It has been shown that individuals with the highest level of kinesiophobia would more likely develop incapacity and chronic pain. The identification of a special “*kinesiophobia-related motor profile adaptation to pain*” could provide a better understanding of the mechanisms involved in the development of chronic pain and to bring out specific rehabilitation in people affected by kinesiophobia. For the first time, an interaction between pain and kinesiophobia in motor adaptation in healthy subject was highlighted. We found that certain changes in kinematics during a pointing movement towards a target were negatively correlated with the TSK score, revealing a tendency for kinesiophobia to decrease the range of motion of the upper limb in the presence of pain, possibly with the aim of enabling efficient gestures while minimizing pain. Moreover, the decrease of shoulder muscles activity observed during pain could lead to disturb joint stability [32,50], alter muscular pattern of activation [7], overuse the compensatory muscles [23], cause a muscle weakness [30] and promote chronic pain [42]. The influence of kinesiophobia on excitatory and inhibitory cortico-cortical circuits should also be explored to better understand the interaction between kinesiophobia, pain and corticospinal excitability.

Acknowledgment

We thank all the subjects who participated to the study. We would also like to thank the University of Lille for allowing us to carry out experiments at the Eurasport facilities.

Contributors: Arnaud Duport : conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, visualization, writing (original draft and review) and editing; Pierre Morel : conceptualization, formal analyses, investigation, methodology, visualization, writing (original draft and review) and editing; Guillaume Léonard : methodology, project administration, writing (original draft and review) and editing; Hervé Devanne : conceptualization, data curation, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, writing (original draft and review) and editing. The authors have no conflicts of interest to declare. This work did not receive specific funding. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health or other sponsors.

Data availability: The data that support the present findings are available from the corresponding author.

References

- [1] Asiri F, Reddy RS, Tedla JS, Al Mohiza MA, Alshahrani MS, Govindappa SC, Sangadala DR. Kinesiophobia and its correlations with pain, proprioception, and functional performance among individuals with chronic neck pain. *PLoS ONE* 2021;16. doi:10.1371/journal.pone.0254262.
- [2] 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.
- [3] Barber Foss KD, Slutsky-Ganesh AB, Diekfuss JA, Grooms DR, Simon JE, Schneider DK, Jayanthi N, Lamplot JD, Hill D, Pombo M, Wong P, Reiter DA, Myer GD. Brain Activity During Experimental Knee Pain and Its Relationship With Kinesiophobia in Patients With Patellofemoral Pain: A Preliminary Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *J Sport Rehabil* 2022;31:589–598.
- [4] Bartley EJ, Palit S, Staud R. Predictors of Osteoarthritis Pain: the Importance of Resilience. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:57.
- [5] Bocos-Corredor E, Moggioli F, Pérez-Fernández T, Armijo-Olivo S, Sánchez C, Cuenca-Zaldívar JN, Fernández-Carnero J, Martín-Pintado-Zugasti A. Kinematic analysis of sensorimotor control during the craniocervical flexion movement in patients with neck pain and asymptomatic individuals: a cross-sectional study. *J Neuroeng Rehabil* 2023;20:8.
- [6] Brouwer B, Sale MV, Nordstrom MA. Asymmetry of motor cortex excitability during a simple motor task: relationships with handedness and manual performance. *Exp Brain Res* 2001;138:467–476.
- [7] Brueckner D, Kiss R, Muehlbauer T. Associations Between Practice-Related Changes in Motor Performance and Muscle Activity in Healthy Individuals: A Systematic Review. *Sports Med Open* 2018;4:9.
- [8] Carbonneau E, Smeesters C, Léonard G. Repeatability of the capsaicin pain model in humans. 2018.
- [9] Carse B, Meadows B, Bowers R, Rowe P. Affordable clinical gait analysis: An assessment of the marker tracking accuracy of a new low-cost optical 3D motion analysis system. *Physiotherapy* 2013;99:347–351.
- [10] Castelein B, Cools A, Parlevliet T, Cagnie B. The influence of induced shoulder muscle pain on rotator cuff and scapulothoracic muscle activity during elevation of the arm. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26:497–505.
- [11] Chipchase L, Schabrun S, Cohen L, Hodges P, Ridding M, Rothwell J, Taylor J, Ziemann U. 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;123:1698–1704.
- [12] Chrubasik S, Weiser T, Beime B. Effectiveness and safety of topical capsaicin cream in the treatment of chronic soft tissue pain. *Phytother Res* 2010;24:1877–1885.
- [13] Dancey E, Murphy BA, Andrew D, Yielder P. The effect of local vs remote experimental pain on motor learning and sensorimotor integration using a complex typing task. *Pain* 2016;157:1682–1695.
- [14] Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 1997;114:329–338.

- [15] Devecchi V, Falla D, Cabral HV, Gallina A. Neuromuscular adaptations to experimentally induced pain in the lumbar region: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2023;164:1159–1180.
- [16] Diekfuss JA, Grooms DR, Coghill RC, Nissen KS, Saltman AJ, Berz K, Logan K, Gubanich P, Bonnette S, Foss KDB, Slutsky AB, Dudley JA, Yuan W, Leach JL, Myer GD. KINESIOPHOBIA IS RELATED TO BRAIN ACTIVITY FOR KNEE MOTOR CONTROL IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PATELLOFEMORAL PAIN. *Orthop J Sports Med* 2020;8. doi:10.1177/2325967120S00187.
- [17] Dudley RI, Lohman EB, Patterson CS, Knox KG, Gharibvand L. The relationship between kinesiophobia and biomechanics in anterior cruciate ligament reconstructed females. *Phys Ther Sport* 2022;56:32–37.
- [18] Duport A, Pelletier R, Martel M, Léonard G. The influence of kinesiophobia and pain catastrophizing on pain-induced corticomotor modulation in healthy participants: A cross sectional study. *Neurophysiol Clin* 2022:S0987-7053(22)00076–4.
- [19] Dupuis F, de Fontenay BP, Bouffard J, Bouchard M, Bouyer LJ, Mercier C, Roy J-S. Does musculoskeletal pain interfere with motor learning in a gait adaptation task? A proof-of-concept study. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23:281.
- [20] Dupuis F, Sole G, Wassinger CA, Osborne H, Beilmann M, Mercier C, Campeau-Lecours A, Bouyer LJ, Roy J-S. The impact of experimental pain on shoulder movement during an arm elevated reaching task in a virtual reality environment. *Physiol Rep* 2021;9:e15025.
- [21] French DJ, Roach PJ, Mayes S. Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). [Fear of movement in injured workers: The Tampa Scale of Kinesiophobia.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement* 2002;34:28–33.
- [22] Fujii R, Imai R, Tanaka S, Morioka S. Kinematic analysis of movement impaired by generalization of fear of movement-related pain in workers with low back pain. *PLoS One* 2021;16:e0257231.
- [23] Gál-Pottyondy A, Petró B, Takács M, Négyesi J, Nagatomi R, Kiss RM. Compensatory muscle activation and spinal curve changes in response to fatigue among adolescent male athletes. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* 2023;15:57.
- [24] Gauthier N, Thibault P, Adams H, Sullivan MJ. Validation of a French-Canadian version of the Pain Disability Index. *Pain Res Manag* 2008;13:327–33.
- [25] Hart HF, Collins NJ, Ackland DC, Crossley KM. Is impaired knee confidence related to worse kinesiophobia, symptoms, and physical function in people with knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction? *J Sci Med Sport* 2015;18:512–517.
- [26] Henckens MJAG, van Wingen GA, Joëls M, Fernández G. Time-dependent effects of cortisol on selective attention and emotional interference: a functional MRI study. *Front Integr Neurosci* 2012;6:66.
- [27] Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 2000;10:361–374.
- [28] Houben RMA, Leeuw M, Vlaeyen JWS, Goubert L, Picavet HSJ. Fear of movement/injury in the general population: factor structure and psychometric properties of an adapted version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *J Behav Med* 2005;28:415–424.

- [29] Jakobson LS, Goodale MA. Factors affecting higher-order movement planning: a kinematic analysis of human prehension. *Exp Brain Res* 1991;86:199–208.
- [30] Karatzaferi C, Chase PB. Muscle fatigue and muscle weakness: what we know and what we wish we did. *Front Physiol* 2013;4:125.
- [31] Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinisophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management* 1990;3:35–43.
- [32] Labriola JE, Lee TQ, Debski RE, McMahon PJ. Stability and instability of the glenohumeral joint: the role of shoulder muscles. *J Shoulder Elbow Surg* 2005;14:32S–38S.
- [33] Lamothe CJC, Meijer OG, Daffertshofer A, Wuisman PIJM, Beek PJ. Effects of chronic low back pain on trunk coordination and back muscle activity during walking: Changes in motor control. *Eur Spine J* 2006;15:23–40.
- [34] Leeuw M, Goossens MEJB, van Breukelen GJP, de Jong JR, Heuts PHTG, Smeets RJEM, Köke AJA, Vlaeyen JWS. Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2008;138:192–207.
- [35] Liew BXW, Ryan Yue Y, Cescon C, Barbero M, Falla D. Influence of experimental pain on the spatio-temporal activity of upper trapezius during dynamic lifting - An investigation using Bayesian spatio-temporal ANOVA. *J Electromyogr Kinesiol* 2019;48:1–8.
- [36] Madeleine P, Lundager B, Voigt M, Arendt-Nielsen L. Shoulder muscle coordination during chronic and acute experimental neck-shoulder pain. An occupational pain study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;79:127–140.
- [37] Martel M, Harvey M-P, Houde F, Balg F, Goffaux P, Léonard G. Unravelling the effect of experimental pain on the corticomotor system using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Exp Brain Res* 2017;235:1223–1231.
- [38] Massé-Alarie H, Beaulieu L-D, Preuss R, Schneider C. Influence of chronic low back pain and fear of movement on the activation of the transversely oriented abdominal muscles during forward bending. *Journal of Electromyography & Kinesiology* 2016;27:87–94.
- [39] McNeish JH Daniel. *Small Samples in Multilevel Modeling. Small Sample Size Solutions*. Routledge, 2020.
- [40] Milani P, Piu P, Popa T, della Volpe R, Bonifazi M, Rossi A, Mazzocchio R. Cortisol-induced effects on human cortical excitability. *Brain Stimul* 2010;3:131–139.
- [41] Muceli S, Falla D, Farina D. Reorganization of muscle synergies during multidirectional reaching in the horizontal plane with experimental muscle pain. *J Neurophysiol* 2014;111:1615–1630.
- [42] Murphy RJ, Carr AJ. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid* 2010;2010:1107.
- [43] Nagymate G, Kiss R. Application of OptiTrack motion capture systems in human movement analysis A systematic literature review. *Recent Innovations in Mechatronics* 2018;5.
- [44] Nambi G, Abdelbasset WK, Alsubaie SF, Saleh AK, Verma A, Abdelaziz MA, Alkathiry AA. Short-Term Psychological and Hormonal Effects of Virtual Reality Training on Chronic Low Back Pain in Soccer Players. *J Sport Rehabil* 2021:1–10.
- [45] 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.

- [46] Osumi M, Sumitani M, Nishi Y, Nobusako S, Dilek B, Morioka S. Fear of movement-related pain disturbs cortical preparatory activity after becoming aware of motor intention. *Behav Brain Res* 2021;411:113379.
- [47] Osumi M, Sumitani M, Otake Y, Nishigami T, Mibu A, Nishi Y, Imai R, Sato G, Nagakura Y, Morioka S. Kinesiophobia modulates lumbar movements in people with chronic low back pain: a kinematic analysis of lumbar bending and returning movement. *Eur Spine J* 2019;28:1572–1578.
- [48] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*. 1er édition. Cambridge Cambridgeshire ; New York: Cambridge University Press, 1986.
- [49] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- [50] Rupp M-C, Rutledge JC, Quinn PM, Millett PJ. Management of Shoulder Instability in Patients with Underlying Hyperlaxity. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2023;16:123–144.
- [51] Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Cortisol Inhibits Neuroplasticity Induction in Human Motor Cortex. *J Neurosci* 2008;28:8285–8293.
- [52] Salmond LH, Davidson AD, Charles SK. Proximal-distal differences in movement smoothness reflect differences in biomechanics. *J Neurophysiol* 2017;117:1239–1257.
- [53] Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
- [54] Segning CM, Harvey J, Ezzaidi H, Fernandes KBP, da Silva RA, Ngomo S. Towards the Objective Identification of the Presence of Pain Based on Electroencephalography Signals' Analysis: A Proof-of-Concept. *Sensors (Basel)* 2022;22:6272.
- [55] Sole G, Osborne H, Wassinger C. Electromyographic response of shoulder muscles to acute experimental subacromial pain. *Man Ther* 2014;19:343–348.
- [56] 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.
- [57] Sturgeon JA, Zautra AJ. Psychological resilience, pain catastrophizing, and positive emotions: perspectives on comprehensive modeling of individual pain adaptation. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:317.
- [58] Summers SJ, Chalmers KJ, Cavaleri R, Chipchase LS. Fear of movement is associated with corticomotor depression in response to acute experimental muscle pain. *Exp Brain Res* 2020;238:1945–1955.
- [59] Thewlis D, Bishop C, Daniell N, Paul G. Next-Generation Low-Cost Motion Capture Systems Can Provide Comparable Spatial Accuracy to High-End Systems. *Journal of Applied Biomechanics* 2013;29:112–117.
- [60] Trigsted SM, Cook DB, Pickett KA, Cadmus-Bertram L, Dunn WR, Bell DR. Greater fear of reinjury is related to stiffened jump-landing biomechanics and muscle activation in women after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26:3682–3689.

- [61] Trost Z, France CR, Thomas JS, Trost Z, France CR, Thomas JS. Pain-related fear and avoidance of physical exertion following delayed-onset muscle soreness. *PAIN* 2011;152:1540–1547.
- [62] Turco CV, Arsalan SO, Nelson AJ. The Influence of Recreational Substance Use in TMS Research. *Brain Sci* 2020;10. doi:10.3390/brainsci10100751.
- [63] Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil* 1995;5:235–52.
- [64] Wassinger CA, Sole G, Osborne H. Clinical measurement of scapular upward rotation in response to acute subacromial pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2013;43:199–203.
- [65] Weermeijer JD, Meulders A. Clinimetrics: Tampa Scale for Kinesiophobia. *Journal of Physiotherapy* 2018;64:126.
- [66] Williams AC de C. Persistence of pain in humans and other mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2019;374:20190276.
- [67] Winter DA. *Biomechanics and motor control of human movement*. 4th ed. Hoboken, N.J: Wiley, 2009.
- [68] WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. n.d. Available: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Accessed 4 Jul 2023.
- [69] Wu G, van der Helm FCT, Veeger HEJD, Makhsous M, Van Roy P, Anglin C, Nagels J, Karduna AR, McQuade K, Wang X, Werner FW, Buchholz B, International Society of Biomechanics. ISB recommendation on definitions of joint coordinate systems of various joints for the reporting of human joint motion--Part II: shoulder, elbow, wrist and hand. *J Biomech* 2005;38:981–992.
- [70] Ziemann U, Hallett M. Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. *Clin Neurophysiol* 2001;112:107–113.

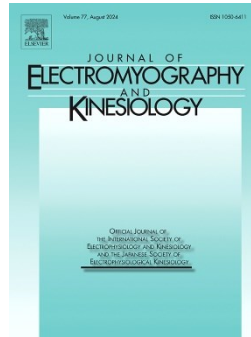
Article 3

Avant-propos

L'analyse des synergies musculaires implique souvent la réduction de dimension pour extraire des motifs ou des synergies significatifs à partir de données complexes telles que les activations musculaires ou les coordonnées cinématiques. Il existe plusieurs méthodes couramment utilisées pour ce type d'analyse (Zhao et al., 2022). La factorisation matricielle non négative est une technique qui s'applique à des matrices contenant des valeurs non négatives. Elle est souvent utilisée pour décomposer la matrice d'activation musculaire en synergies musculaires positives. L'analyse de composante principale est une technique de réduction de dimension qui transforme les données originales en un nouvel ensemble de variables non corrélées appelées composantes principales. Elle peut être appliquée à la matrice d'activation musculaire pour identifier les combinaisons linéaires de muscles qui expliquent la variance maximale. L'analyse indépendante des composants est une méthode visant à séparer un ensemble de signaux mixés en des composantes indépendantes. Elle a été utilisée pour extraire des synergies musculaires en supposant que les activations musculaires sont le résultat de combinaisons linéaires indépendantes. D'autres types d'analyses, plus rares, peuvent être utilisées, telles que le train tensoriel de factorisation, l'analyse de composante principale temporelle ou encore les réseaux de neurones, en particulier les auto-encodeurs. Chaque méthode présente des avantages et ses inconvénients, et le choix dépend souvent de la nature spécifique des données disponibles, des hypothèses sous-jacentes et des objectifs de l'étude. Il est également possible de combiner plusieurs approches pour obtenir une compréhension plus approfondie des synergies musculaires dans certains contextes particuliers.

L'objectif de cette étude était de réanalyser les données obtenues dans l'étude précédemment avec une autre approche qui pourrait permettre de faire émerger d'autres résultats en analysant le fonctionnement conjoint de deux muscles plutôt que pris isolément. Les adaptations de la synergie musculaire face à la douleur ont été analysées à l'aide d'une méthode de factorisation matricielle non négative. Nous avons

étudié les interrelations possibles entre la kinésiophobie, les changements dans la synergie musculaire et les changements dans l'excitabilité M1 au cours d'une tâche de pointage impliquant une douleur expérimentale.



Revealing the interactions between kinesiophobia and pain-induced modulation of corticospinal excitability and muscle synergies through a pointing task

Auteurs de l'article : Arnaud Duport, Gaspard Diotalevi, Pierre Morel, Flore Le Blanc, Guillaume Léonard, Hervé Devanne

Statut de l'article : Soumis à *Journal of Electromyography and Kinesiology* (en révision)

Contribution de personnelle : J'ai rédigé le protocole expérimental, effectué la collecte de données, les analyses statistiques et rédigé le premier jet de l'article. Par la suite j'ai participé aux différentes réponses aux réviseurs tout en collectant et en intégrant les remarques de chaque co-auteur.

Résumé :

Objectif : La plupart des études sur la douleur n'explorent pas la manière dont les changements dans la fonction corticomotrice sont liés aux schémas musculaires coordonnés dans les mouvements volontaires. Une sous-analyse des données issues d'une étude pré-post a été réalisée pour étudier les relations entre les changements dans l'excitabilité corticospinale et les synergies musculaires (SMs), ainsi que pour explorer les liens entre ces changements et les peurs liées au mouvement (kinésiophobie).

Méthodes : Trente participants non douloureux ont effectué une tâche de pointage avec le membre supérieur, d'abord dans un état indolore, puis dans une condition douloureuse expérimentale. La stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée pour évaluer l'excitabilité corticospinale via les courbes d'entrée-sortie du muscle deltoïde et ses paramètres : pente et S_{50} . L'électromyographie a été utilisée pour enregistrer l'activité des muscles du trapèze supérieur et du deltoïde antérieur. Les adaptations de la SM à la douleur ont été analysées à l'aide d'une méthode de factorisation de matrice non négative et trois paramètres ont été pris en compte : le cosinus de l'angle du vecteur de poids de la synergie, la norme euclidienne et leur produit scalaire. Des corrélations ont été effectuées pour examiner les interrelations entre chaque aspect : kinésiophobie et changements induits par la douleur dans l'excitabilité corticospinale et dans la SM.

Résultats : Les corrélations ont révélé des associations entre la kinésiophobie et le changement de S_{50} induit par la douleur ($r_s = -0,56$ [IC à 95 %, $-0,80$ à $-0,15$] ; $p = 0,01$), entre le changement de S_{50} induit par la douleur et entre les conditions pour le cosinus et la norme ($r_s = 0,43$ [IC 95 %, $-0,02$ à $0,73$] ; $p = 0,05$ pour les deux) et entre le changement induit par la douleur de la pente de la courbe entrée-sortie et la norme de la synergie ($r_s = -0,46$ [IC 95 %, $-0,75$ à $-0,02$] ; $p = 0,04$).

Conclusion : Cette étude permet de mieux comprendre la relation complexe entre la kinésiophobie, l'adaptation de l'excitabilité corticospinale et la SM en réponse à la douleur et fournit des preuves que ces deux dernières sont liées.

Impact : L'augmentation de l'excitabilité corticospinale a été associée à la fois à une kinésiophobie élevée (identifiée comme prédictive d'un handicap) et à davantage de changements dans la SM. L'efficacité des traitements basés sur la neuromodulation, tels que la stimulation cérébrale non invasive, pourrait dépendre du niveau de kinésiophobie

Abstract

Objective: Most pain studies fail to explore how changes in corticomotor function relate to coordinated muscle patterns in voluntary movement. A subanalysis of data derived from a pre-post study was performed to investigate relationships between changes in corticospinal excitability and muscle synergies (MS), as well as exploring the links between these changes and movement-related fears (kinesiophobia).

Methods: Thirty pain-free participants performed an upper limb pointing task, first in a pain-free state and then in an experimental painful condition. Transcranial magnetic stimulation was used to assess corticospinal excitability via the deltoid muscle input output curves and its parameters: slope and S_{50} . Electromyography was used to record upper trapezius and anterior deltoid muscle activity. MS adaptations to pain were analyzed using a non-negative matrix factorization method and three parameters were taken into account: the cosine of the angle of the synergy weight vector, the Euclidian norm and their scalar product. Correlations were performed to examine the interrelationships between each aspect: kinesiophobia and pain-induced changes in corticospinal excitability and in MS.

Results: Correlations revealed associations between kinesiophobia and pain-induced S_{50} change ($r_s = -0.56$ [95% CI, -0.80 to -0.15]; $p = 0.01$), between pain-induced S_{50} change and between-conditions for cosine and norm ($r_s = 0.43$ [95% CI, -0.02 to 0.73]; $p = 0.05$ for both) and between pain-induced change of IO curve slope and synergy's norm ($r_s = -0.46$ [95% CI, -0.75 to -0.02]; $p = 0.04$).

Conclusion: This study provides insight into the complex relationship between kinesiophobia and adaptation of corticospinal excitability and MS in response to pain and provides evidence that these last two are linked.

Impact: Increased corticospinal excitability was associated with both elevated kinesiophobia (identified as predictive of disability) and more changes in MS. The efficiency of neuromodulation-based treatments such as non-invasive brain stimulation could depend on kinesiophobia level.

Introduction

Musculoskeletal pain is a major problem, challenging healthcare and burdening society. Identifying people at risk of developing chronic pain and disability could enable early preventive care to optimize recovery^{1,2}. Kinesiophobia, defined as an irrational movement-related fear associated with false beliefs regarding one's fragility and vulnerability to injury³, can lead to avoidance behavior, hinder rehabilitation and foster the development of chronic pain and disability⁴⁻⁷. Despite its screening qualities, kinesiophobia's neurophysiological impact is yet to be explored, particularly on the motor system.

Although it is known that kinesiophobia is associated with alternative motor activation among people suffering from chronic pain^{8,9}, it remains unclear if it has an impact on motor activation during the early stages of musculoskeletal pain. It is already known that the appearance of pain in the musculoskeletal system leads to motor adaptations^{10,11}, but not if these are related to kinesiophobia. Studies focusing on experimental pain have shown that these adjustments lead to a reduction in the motor response of painful muscle, while modifying the surrounding muscles, to minimize the impact on function¹². Other studies have highlighted that these adaptations partly depend on the task^{13,14} and involve changes in functional muscle coordination patterns, called temporal muscle synergies (MS)¹⁵. MSs are defined as temporal muscle activation profiles that can be simply scaled and summed together to reconstruct the actual activity of each muscle, and their analysis allows to better characterize a subject's motor deficits and/or compensations and to evaluate the degree of flexibility and adaptability of their motor patterns^{16,17}. It has been shown that it is more relevant to analyze the joint muscular activity of several muscles of the shoulder girdle rather than the muscles in isolation¹⁸. Moreover, pain-induced neuromuscular adjustments may be masked at the kinematic level by compensatory strategies, with similar movements that may be produced by different neuromuscular mechanisms¹⁹.

However, it is not known whether kinesiophobia takes part in the adaptation of MS to acute pain. Theories of motor adaptation to pain struggle to explain the high variability of MS

induced by pain^{20,21} and it may be possible that a psychological factor such as kinesiophobia could at least partly explain MS adaptation during experimental pain²² at the muscular level.

At the cortical level, a few transcranial magnetic stimulation (TMS) studies have shown a relationship between kinesiophobia and pain-induced modulation of excitability in the primary motor cortex (M1)^{23–25}. A meta-analysis has shown that experimental pain applied on a limb causes a decrease in corticospinal excitability²⁶. This study also highlighted a modification of MS, but without linking the two, and to the best of our knowledge, no study has yet explored the relationship between kinesiophobia and pain-induced changes in MS and whether these changes could be related with changes in M1 excitability.

The aim of this study was to re-analyze the data obtained in a previously published study²³ with another approach which could allow other results to emerge by analyzing the associated functioning of 2 muscles rather than taken in isolation. Here, MS adaptations to pain were analyzed using a non-negative matrix factorization method. We investigated possible interrelationships between kinesiophobia, changes in MS and changes in M1 excitability during a pointing task involving experimental pain. We hypothesize that kinesiophobia will correlate with both pain adaptation of MS and M1 excitability.

Methods

Ethics and approval

This pre-post study was approved by the “*Comité de Protection des Personnes*” Ile de France VI (Reference 22.00817.000057) and conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki²⁷. The original trial was registered on ClinicalTrials.gov (NCT05396820).

Participants

Thirty healthy subjects (16 men and 14 women) voluntarily participated in this study after providing their written and informed consent. Participants were recruited by posting notices

around the research center and by word of mouth. Testing took place from September 5, 2022, to October 28, 2022, in Eurasport facilities (Loos, France).

To be included in the study, participants had to meet the following criteria: be at least 18 years of age, possess a good understanding of simple instructions in the French language with no cognitive impairments, abstain from recreational substances, tobacco, and short-acting analgesics for at least 6 hours prior to data collection.

Exclusion criteria were as follows: history of chronic pain and/or motor or sensory disorders, contraindications to transcranial magnetic stimulation (e.g., presence of implanted medical devices), shoulder pathology, pregnancy, allergies to capsaicin.

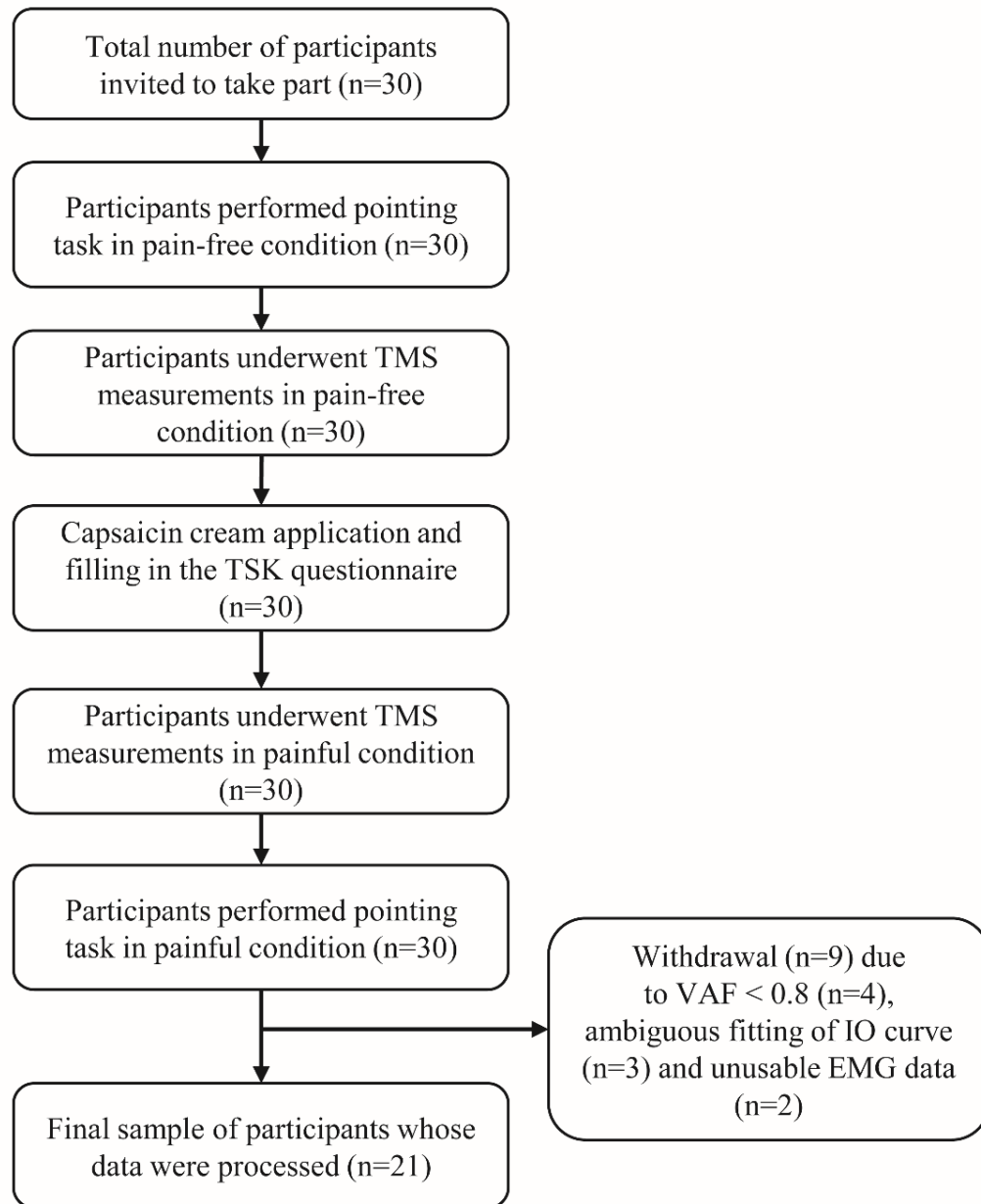
Course of the study

Participants underwent a single experimental (± 2 hours) session, which took place as follows: first, they were asked to perform a pointing task, followed by an evaluation of corticospinal excitability. Experimental pain was then induced by application of capsaicin on the deltopectoral groove, and participants were asked to fill out a kinesiophobia questionnaire. Finally, a second assessment of corticospinal excitability was done, followed by a pointing task, while participants were in the painful condition (Appendix 1). The measurements were carried out by experienced researchers in TMS and EMG.

Pointing task and EMG recording

Participants were instructed to sit on a chair with their right forearm resting on a table in front of them and asked to keep their feet flat on the ground while not resting their back on the backrest. The table and chair were maintained in the same relative position for all participants. A visual cue, corresponding to the initial index position, was drawn on the midline of the table. The pointing target was placed at the top of a 10 cm stick on the midline, at a distance corresponding to about 80% of the subject's maximum arm extension, without allowing trunk movement. Surface electrodes (Trigno Wireless, Delsys, Natick, USA) were placed on clean, dry skin in the middle of the belly of the AD and UT muscles, taking into account the direction of the muscle fibres.

Appendix 1. Flowchart of the study



Correct electrode positioning was assessed by checking the EMG signals while the subject performed either an arm flexion (AD) or a shoulder elevation (UT). The experimental task consisted of the execution of 27 voluntary movements in a spontaneous manner, prompted by verbal instructions (“go”) from the experimenter, without any emphasis on promptness or speed.

Each participant was given time to familiarize themselves with the task prior to the experimental trial. After completing each movement and returning to the initial position, the experimenter checked that the recorded muscles were in a relaxed state and that the instructions for repositioning the finger and elbow had been followed.

Surface EMG signals were amplified ($\times 1,000$) and filtered in the 10-1,000 Hz bandwidths before digital sampling at 2 kHz with a 1401 Micro MKII device (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Electromyographic signals from the AD and UT muscles were pre-processed using a customized MATLAB algorithm (MATLAB, Version R2018a, Natick, MA, USA). The linear trend was removed before filtering each signal with a fourth order zero-lag band-pass Butterworth filter set between 20Hz and 400Hz to remove motion artifacts (low frequencies) and noise (high frequencies) from data. Full wave rectification and smoothing through a fourth order zero-lag low-pass Butterworth filter (cut-off frequency 5Hz) then yielded EMG envelopes. Movement onset was adjusted from kinematic data for each repetition to the last local EMG envelope amplitude minimum preceding observable movement for the first of the two muscles to activate. If no local minimum was to be found, the algorithm defaulted to the mean activation time difference from kinematic data for the given participant and condition across repetitions. Signals were then cut from the onset of movement to the index reaching the target for each repeated trial and resampled to 2,000 evenly spaced time points to simplify calculations. Data matrices were then horizontally concatenated for each participant among both pain conditions rather than averaged to increase reconstruction quality¹¹. Finally, EMG values were normalized over concatenated trials in both conditions.

The normalization method does not significantly affect extracted synergy weights, but alters the VAF, affecting the number of extracted synergies²⁸. However, this was not a factor in this study as only one synergy can be extracted from our dataset. The most common method in current literature is the normalization of each muscle amplitude by its maximum value across concatenated trials²⁹; the second, third and fourth most common methods are normalization by unit variance, median value or average maximum among individual trials, respectively. We performed each of these normalization methods across concatenated trials.

We also tried normalizing concatenated EMG signals by their mean and kept the method best suited for our needs, based on our VAF criteria detailed in “Outcomes/Muscle synergy” section.

TMS measurements

Corticospinal excitability of the anterior deltoid (AD) was evaluated with TMS while participants maintained an isometric shoulder anterior flexion at 10% ($\pm 2\%$) of their maximal voluntary contraction, with visual feedback. A 1401+ device (CED, Cambridge, UK), coupled with customized Signal® software (CED, Cambridge, UK), was utilized to display the root mean square (RMS) level of the low-passed (100Hz) AD EMG. Input output (IO) curves of AD motor evoked potentials (MEPs) versus TMS intensity were measured to assess changes in corticospinal excitability. Participants sat comfortably in an armchair with their feet on a footrest and their head on a headrest. The coil, oriented tangentially to the skull, was placed over left M1 at an angle of 45° in the medial sagittal plane to induce a posterior-anterior electric current. The optimal hotspot for the AD was determined by moving the coil until the largest MEP was recorded. The coil was then maintained on the hotspot using a mechanical articulated arm. To construct the IO curve, at least 8 MEPs were recorded at each stimulus intensity, ranging from subthreshold intensity (3% below threshold) to the intensity evoking the largest response or reaching maximum stimulator output (MSO). Acquisitions were done incrementally, with steps of 3 to 5% of the MSO.

Experimental pain and questionnaire completion

We used a 1% topical capsaicin cream, frequently used for research purposes^{30,31} (prepared on request by Gentès and Bolduc, © Familiprix pharmacists, with 1% Capsaicin Powder USP and 99% Dermabase Cream) which was applied to the participant’s right delto-pectoral groove on intact and non-irritated skin. A pain evaluation was made every 1-2 minutes until it was stabilized (± 10 min). Pain stabilization (assessed when participants rated the same intensity of pain on 3 consecutive measurements) occurred approximately 10 min after capsaicin application, reaching a mean intensity of $6.2 \pm 1.7/10$ on the numeric pain scale.

While waiting for the pain to set in and stabilize, participants were asked to complete the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK) questionnaire using online REDCap (Research Electronic Data Capture).

Outcomes

Kinesiophobia

Kinesiophobia was assessed using the TSK French-Canadian version (TSK-CF). TSK is a self-reported questionnaire consisting of 17 items rated on a 4-point scale, ranging from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree), designed to measure catastrophic beliefs related to physical activity and pain. The TSK-CF has been shown to have good psychometric properties, with Cronbach's $\alpha = 0.71$ and intraclass correlation coefficient $> 0.7^{32}$. The TSK instructions were modified to align with the participants' current pain-free state, as had already been done in other studies³³. Instructions given prior to the assessment were as follow: "We are seeking to understand the thoughts and emotions you may experience when confronted with muscle or joint pain. Please read each of the following statements and circle the number that most accurately reflects your thoughts and feelings during episodes of muscle or joint pain".

Muscle synergy

Only one synergy could be extracted from our dataset on two agonist muscles, as two would perfectly recreate the original dataset without reducing its dimension thus defeating the purpose of extracting synergies. Temporal MS weights (U , 2 muscles by 1 synergy) and activation signals (C , 1 synergy by t time points) were identified from pre-processed EMG signals (M , $m=2$ muscles by t time points) by using the base non-negative matrix factorization method (NNMF)³⁴ built in MATLAB 2023a which uses the alternating least squares algorithm (1). Factorizations were repeated 20 to avoid converging on a local maximum.

$$M = U \cdot C + \varepsilon \quad (1)$$

Goodness of fit is usually computed as the variance accounted for (VAF) (3) by the reconstructed EMG matrix (2). Note that, contrary to a determination coefficient, the total sum of squares is not centered. VAF was computed both globally and for each individual muscle³⁵ (“muscle” equals 1 or 2 instead of a sum in (3)) for each normalization method. As the number of synergies cannot be optimized to obtain satisfactory VAF values for all participants, the number of participants meeting a simple threshold of 0.8 for each 6 VAF values was recorded for each normalization method. The method that had the highest number of participants meeting our VAF criteria was kept and participants that the NNMF could not adequately model were excluded from further analysis.

$$\hat{M} = U \cdot C \quad (2)$$

$$VAF = 1 - \frac{\sum_{muscle=1}^2 \sum_{time=1}^t (M_{muscle,time} - \hat{M}_{muscle,time})^2}{\sum_{muscle=1}^2 \sum_{time=1}^t M_{muscle,time}^2} \quad (3)$$

MS parameters compared between pain-free and induced pain conditions were the cosine of the angle between the synergy weight vectors U in the two conditions, their Euclidian norm’s difference between conditions and their scalar product^{36,37}. Note that, as we did not normalize U , this scalar product reflects both the norm and angle of synergy weights.

Corticospinal excitability

The excitability of M1 was assessed using IO curves. Two parameters were considered: the slope and the S_{50} of the IO curve. The average peak-to-peak MEP amplitude was plotted against stimulus intensity, and the data points were fitted to a Boltzmann sigmoidal equation, using the Levenberg-Marquard nonlinear least-mean-squares algorithm (GraphPad, version 9.0.0, San Diego, CA, USA)³⁸. The equation (4) describes the relationship between MEP amplitude and stimulus intensity (S):

$$MEP(S) = y_0 + \frac{MEP_{MAX}}{1 + e^{\frac{S_{50}-S}{k}}} \quad (4)$$

The equation (4) comprises four parameters: MEP_{MAX} is the plateau of the curve; S_{50} represents the stimulus intensity needed to elicit 50% response of the maximum; k , and its reciprocal (the slope, $1/k$), is proportional to the maximum slope of the curve, occurring at S_{50} . We employed the maximum slope value at S_{50} as an indicator of the steepness of the curve; y_0 corresponds to the baseline of the curve. Slope and the S_{50} have been chosen because they represent a global index of M1 excitability³⁹.

Statistical analysis

GraphPad was used for statistical analyses. In order to test for the existence of a learning effect, a linear mixed model was used to assess the effect of repeating trials in the pain-free condition on EMG data. Because the data were not normally distributed (as revealed by Shapiro-Wilk tests), non-parametric correlation tests were used. Spearman correlation was performed between TSK-CF score and pre-post difference in MS (cosine, norm and scalar product), between TSK-CF score and pre-post S_{50} difference, and between pre-post difference in MS and curve's slope as well as S_{50} . The correlation between TSK-CF and IO curve's slope had already been evaluated in the original study²³. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Role of the Funding Source

This study did not receive any specific funding.

Results

Participants' characteristics

VAF was used to select the best normalization method for data. The mean value normalization method was found to let the NMF model fit the largest proportion of participants with a VAF threshold of 0.8 (Appendix 2). Nine participants were withdrawn from the analysis: four due to a low VAF (< 0.8), three due to ambiguous fitting between TMS measurements and IO curves, and two due to unusable EMG data. There was no learning effect on pain-free trials ($p = 0.49$ [95% CI, -0.00 to 0.00]). Characteristics of the

21 included participants are shown in Table I. Figure 1 shows an example of comparison of reconstructed EMGs with original EMGs, for UT and AD muscles.

Appendix 2. *Variance accounted for (VAF) depends on normalization methods*

Normalization method	Max value	Median value	Average Max Value	Unit Variance	Mean value
Number of participants	14	16	18	17	26
meeting all VAF criteria	(46.7%)	(53.3%)	(60.0%)	(56.7%)	(86.7%)

Table I. *Participants' characteristics*

Variables	Mean (SD or number)
Participants	
<i>Sample (women/men)</i>	21 (9/12)
<i>Age (years old)</i>	28.10 (5.09)
<i>Dominant hand (left/right)</i>	0/21
Kinesiophobia	
<i>TSK scores (/68)</i>	37.57 (7.72)
Muscle synergy	
<i>Cosine of the angle between vectors before and during pain</i>	0.999 (0.00)
<i>Difference of norm before and during pain</i>	-2.16 (4.56)
<i>Scalar product between vectors (10^3)</i>	121.80 (3.82)
Corticospinal excitability	
<i>Difference of S_{50} before and during pain (%MSO)</i>	-0.43 (5.51)
<i>Difference of slopes before and during pain ($\mu V/\%MSO$)</i>	0.01 (0.15)

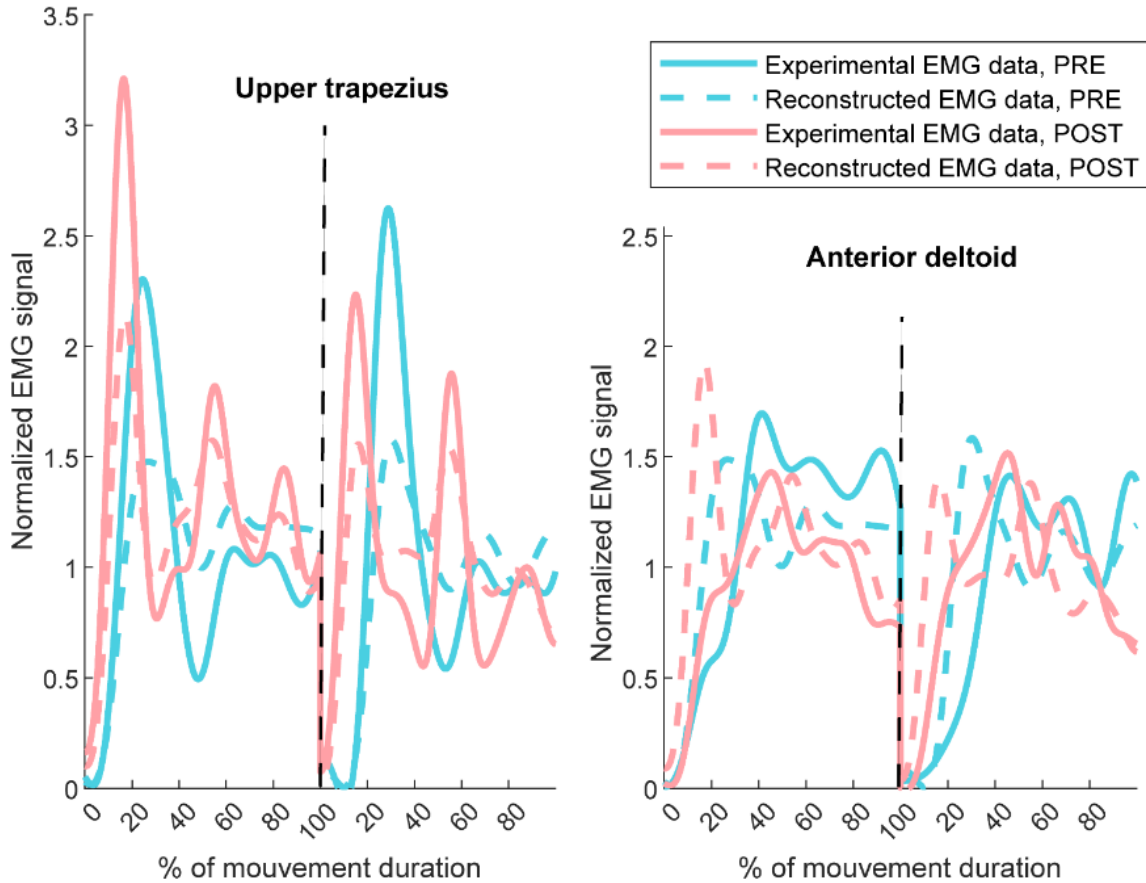


Figure 1. Example of original (solid lines) and reconstructed EMG traces (dashed lines) of the upper trapezius (left) and anterior deltoid (right) in pain-free (PRE, in blue) and painful condition (POST in pink) for two concatenated trials separated by black dash lines.

Correlation between kinesiophobia and pain-induced muscle synergy changes

Figure 2 shows an example of muscle activation signal C and synergy weight U from a random participant. Spearman correlations revealed no association between TSK score and synergy's cosine ($r_s = -0.14$ [95% CI, -0,55 to 0,32]; $p = 0.55$), difference of the synergy's norm ($r_s = -0.16$ [95% CI, -0,56 to 0,30]; $p = 0.49$) or scalar product ($r_s = 0.31$ [95% CI, -0,13 to 0,67]; $p = 0.14$). These results indicated that kinesiophobia had no effect on MS adaptation to pain.

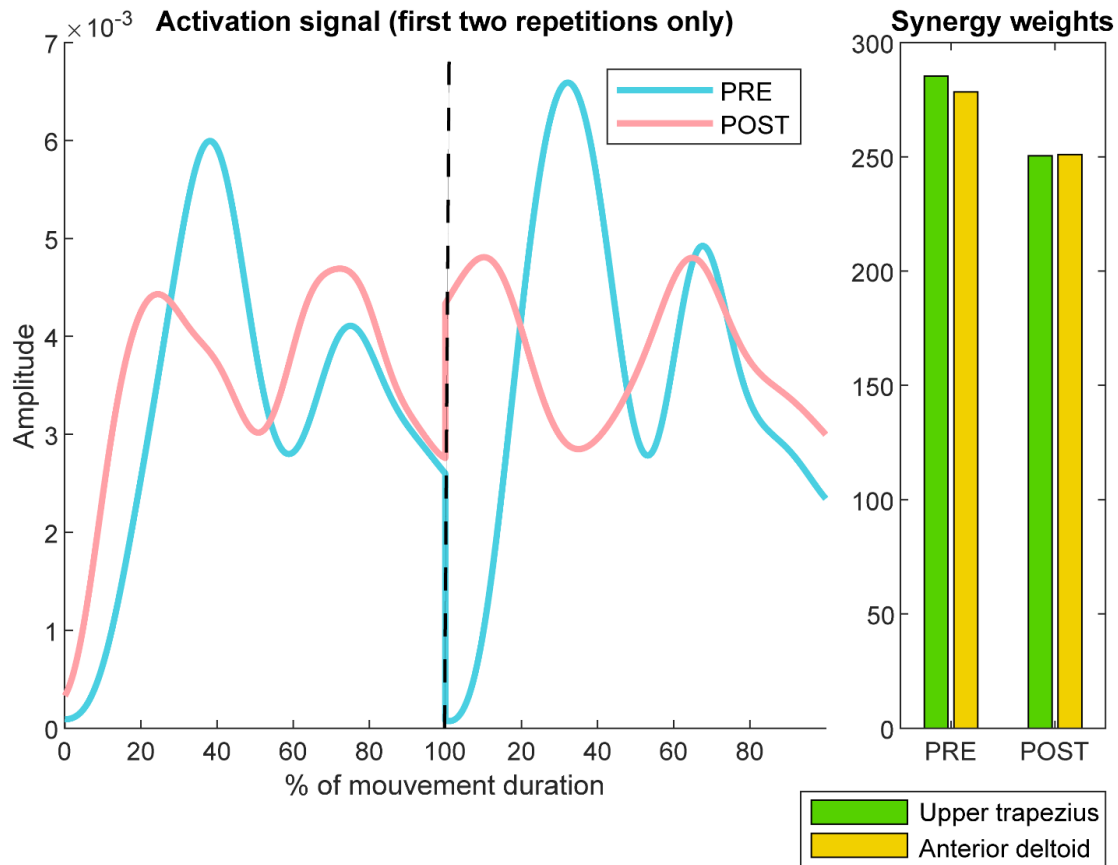


Figure 2. Example of amplitude of synergy activation (trapezius and deltoid) and its weight in pain-free (blue) and painful conditions (pink) for two concatenated trials separated by black dash line

Correlation between kinesiophobia and pain-induced corticospinal excitability changes (S_{50})

Spearman correlation revealed an association between TSK score and S_{50} ($r_s = -0.56$ [95% CI, -0.80 to -0.15]; $p = 0.01$). This result indicates that, in response to experimental pain, subjects with highest kinesiophobia showed a leftward shift of S_{50} toward low %MSO (increase corticospinal excitability) (Fig. 3).

Correlation between pain-induced changes of corticospinal excitability and muscle synergy

Spearman correlations suggested an association between pain-induced S_{50} change and between-conditions for cosine and norm ($r_s = 0.43$ [95% CI, -0.02 to 0.73]; $p = 0.05$ for both),

indicating that a leftward shift of S_{50} toward low %MSO (increased corticospinal excitability) was associated with more changes in MS (Fig. 4A and 4C, respectively).

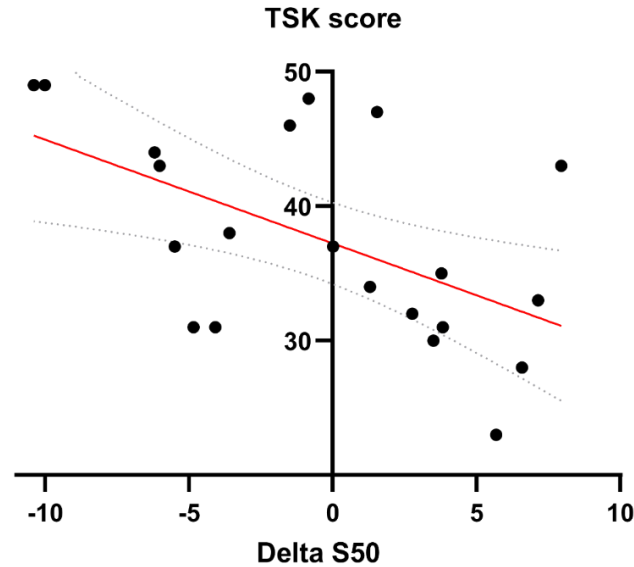


Figure 3. Spearman correlations between TSK score and change in S_{50} in response to pain ($r_s = -0.56$ [95% CI, -0.80 to -0.15]; $p = 0.01$). The linear regression line is in red and the 95% confidence interval is curved gray dotted line.

To illustrate the impact of a S_{50} shift on cosine and norm, we performed two non-parametric Mann-Whitney tests comparing left and rightward shift. A leftward shift of S_{50} had more impact on cosine than a rightward shift but this was not significant ($p = 0.07$ [95% CI difference between medians, -0.00 to 0.00]), while a leftward shift of S_{50} had a significant reducing effect on norm than a rightward shift ($p = 0.02$ [95% CI difference between medians, 1.12-8.39]) (Fig. 4B and 4D, respectively). No correlation was found between S_{50} and scalar product ($r_s = -0.36$ [95% CI, -0.69 to 0.10 = 0.11]).

Spearman correlation also revealed an association between pain-induced change in IO curve's slope and synergy's norm ($r_s = -0.46$ [95% CI, -0.75 to -0.02]; $p = 0.04$), indicating that an increase in IO curve's slope was associated with a decrease of the synergy's norm (Fig. 5). No correlations were found between pain-induced change of IO curve's slope and scalar product ($r_s = 0.41$ [95% CI, -0.07 to 0.69]; $p = 0.06$) or cosine ($r_s = -0.28$ [95% CI, -0.61 to 0.22]; $p = 0.23$).

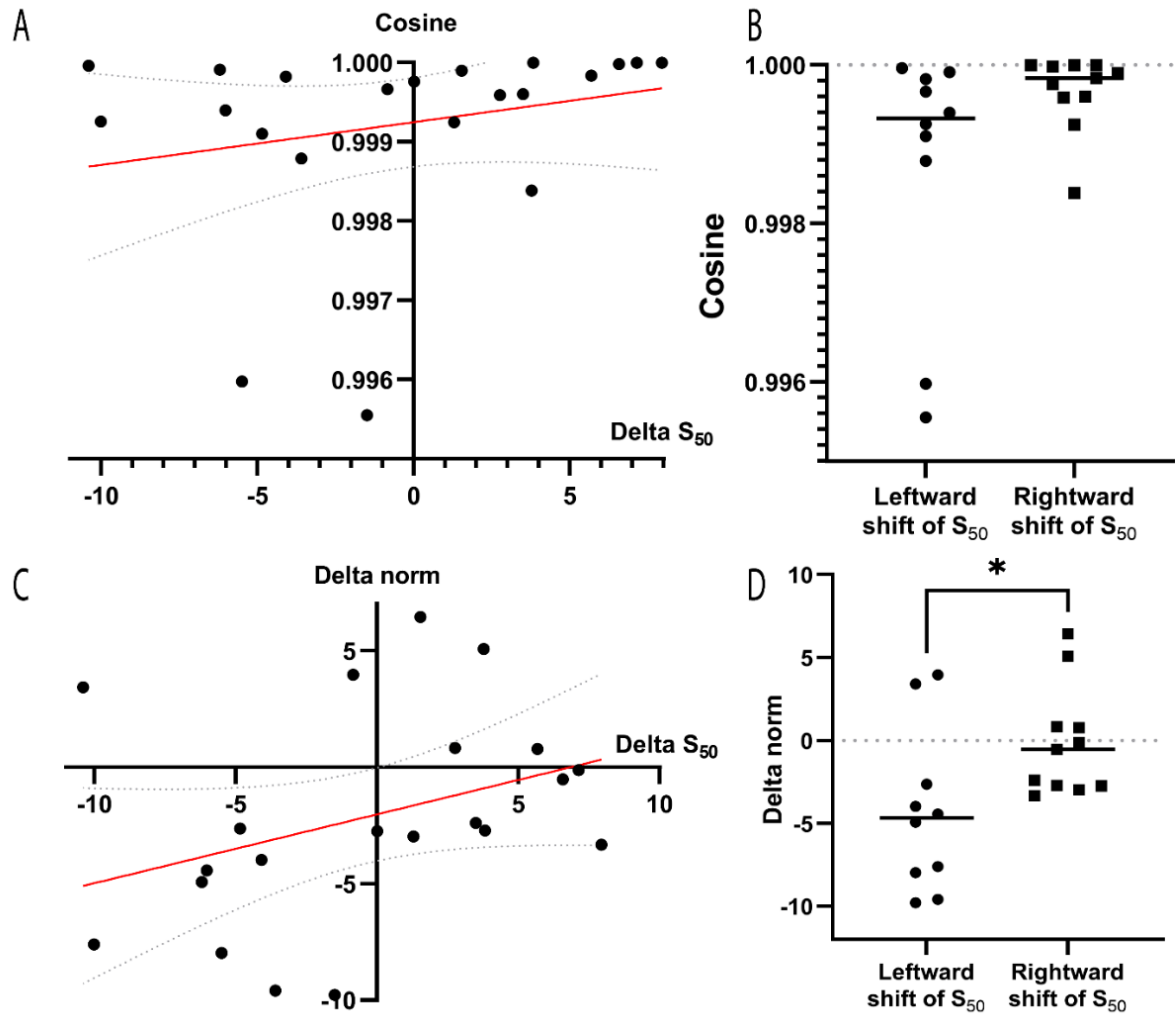


Figure 4. Spearman correlation between pain-induced S_{50} change and between-conditions for cosine (A) and norm (C) ($r_s = 0.43$ [95% CI, -0.02 to 0.73]; $p = 0.05$ for both). The linear regression line is in red and the 95% confidence interval is curved gray dotted line; Mann-Whitney tests comparing left and rightward shift of S_{50} for cosine ($p = 0.07$ [95% CI difference between medians, -0.00 to 0.00]) (C), and norm ($p = 0.02$ [95% CI difference between medians, 1.12-8.39]) (D).

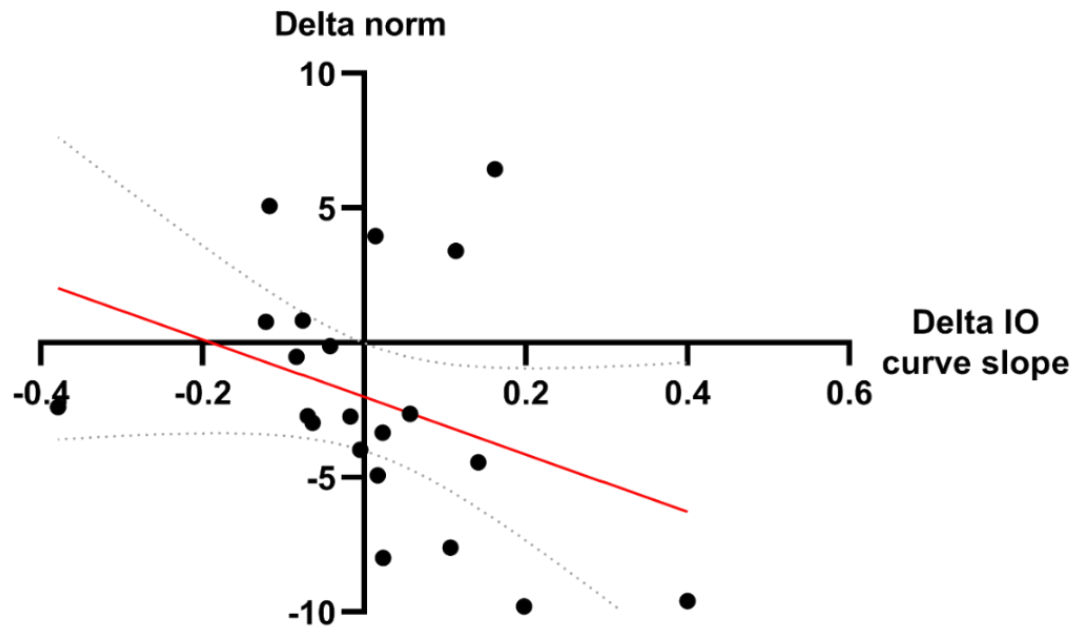


Figure 5. Spearman correlation also revealed an association between pain-induced change of IO curves' slopes and synergy's norm ($r_s = -0.46$ [95% CI, -0.75 to -0.02]; $p = 0.04$). The linear regression line is in red and the 95% confidence interval is curved gray dotted line.

Discussion

This study highlights the relationships between three major aspects of movement, namely movement-related fears and beliefs, intracortical processes behind corticospinal motor impulses, and motor behaviour as reflected by MS. Our results indicate that kinesiophobia was not directly associated with pain-induced change of motor synergies. However, higher kinesiophobia values were associated with pain-induced increases of corticospinal excitability (shift of the S_{50}) and vice versa. Correlations were also found between pain-induced S_{50} change and both the cosine and pain-induced differences of synergy's norm, indicating that an increase of corticospinal excitability is associated with changes in MS. Moreover, a correlation was found in pain-induced differences between IO curve's slope and synergy's norm, indicating that an increase of corticospinal excitability is associated with changes of motor synergy.

Our results are in line with previous studies showing that kinesiophobia may affect corticospinal excitability, with an increase in IO slope^{23,24} and less MEP depression²⁵ in subjects who had the highest kinesiophobia scores. Indeed, subjects with the highest kinesiophobia also presented an increase in corticospinal excitability, resulting in a leftward shift of the S₅₀. It is possible that, during pain, kinesiophobia led to an increased focus on the painful shoulder, which would result in an increased corticospinal excitability as has already been observed in a study on body focus⁴⁰. This increased corticospinal excitability correlated to high kinesiophobia scores is opposite to the decrease observed among pain-free subjects who underwent the same pain paradigm in another study⁴¹ which could explain the variability observed in other studies³⁰.

Interestingly, in a previous work²³ we demonstrated that high kinesiophobia scores in presence of pain led to a reduction in the distance travelled by the finger to a target during a precise pointing task, but was also associated with an increase of IO curve slopes. The present study provides additional information by unveiling the association between higher levels of kinesiophobia and increased corticospinal excitability reflected by a decrease in S₅₀. We hypothesize that this could lead to motor changes toward more precision and control. Such an association between increased corticospinal excitability and precision during motor tasks has already been shown in tasks involving the upper limb⁴². The somatic focus on the painful area underlying the concept of kinesiophobia could have the consequences of increasing corticospinal excitability while promoting the precision of the gesture, which would be consistent with the intention of reducing the quantity or amplitude of movements in order to avoid feeling pain. Indeed, an increase in corticospinal excitability seems to promote motor skills adaptation⁴³ and, associated with practice of elementary movements, could constitute a necessary precursor for inducing plastic changes within the motor system⁴⁴.

Several studies have shown that motor synergies involved in a task such as ours (reach-to-grasp movements) can be conceived as weighted combinations of only a few main muscle activation patterns^{45,46}. These patterns of activation are function-specific, and agonist muscles showed greater overlap within M1 representations than muscles with antagonist actions⁴⁷. However, when faced with acute pain, the central nervous system is driven to adopt

an alternative pattern of muscle activation¹¹ likely to transiently reduce the mechanical stress on painful tissues⁴⁸. The local increase in corticospinal excitability, reflected by the leftward S_{50} shift that we observed for some subjects in this study, correlated with more pain-induced changes in MS. This could reveal the onset of early motor corticospinal adaptation to favor the activation of an alternative MS to modify the trajectory of the upper limb and thus, limit pain. The reorganization of recruitment in cortical areas could explain the increase or decrease in M1 excitability in the surrounding painful area observed in some studies⁴⁹, and is consistent with the motor adaptation to pain¹⁰.

Limitations

To the best of our knowledge, our study is the first to reveal a relationship between kinesiophobia and MS using the matrix factorization method, which allows to consider different muscles' contributions over time during a functional task. As more than two muscles are involved in the pointing task, analyzing the synergies of more than two muscles would be necessary to ascertain the relationship between MS and corticospinal excitability or kinesiophobia. Furthermore, adding muscles to the NNMF model would give more flexibility to the number of synergies and allow for a better-fitting model while avoiding an overestimation of the VAF⁵⁰.

As the motor task chosen in this study is not cyclical in nature, the datasets are discontinuous, but the reconstructed signals still achieve satisfactory VAF values. Further research would be required to make sure that NNMF processing of discontinuous EMG datasets does not cause unexpected adverse effects.

Normalizing data to the maximum value of EMG signals across all trials of the same pain condition is the most common approach²⁹. However, checking data mid-calculations revealed that this method could skew the whole dataset towards abnormal values. This has resulted in a model of both muscles exceeding a global VAF threshold of 0.9 for some participants, although one of the two individual muscles' VAF dropped below 0.1. Using the mean value of all maximum amplitudes across concatenated trials instead is more robust, and benefits scale with the number of trials in each condition. The unit variance method did

not prove satisfactory for our dataset, but has been reported to decrease bias towards high-variance EMG signals³⁵. Surprisingly, normalizing signals by their mean value proved much more reliable than using their median, although the latter is less easily skewed by a low proportion of high values.

Results on normalization methods confirm the impact of the choice of method on VAF²⁸. This signifies that if more muscles had been instrumented, this choice would have had an impact on the number of synergies extracted and their subsequent interpretation. Although normalization allows EMG signals to be compared from one study to another, caution is advised regarding its potential effect on synergy extraction.

Conclusions

In this study, we confirmed that high kinesiophobia level was associated with increased corticospinal excitability, but not directly with motor adaptation to pain. Moreover, an increase in corticospinal excitability was associated with more MS adaptations to pain. This study helps to better understand the complex interactions between kinesiophobia and the adaptation of corticospinal excitability and MS in response to pain and provides evidence that these last two are linked.

Acknowledgements

The authors thank the subjects who participated to the study, the University of Lille for the use of Eurasport facilities.

Funding

This work did not receive specific funding.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Authors' contributions

A. Duport: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, visualization, writing (original draft and review), and editing; G. Diotalevi: data curation, investigation, methodology, project administration, visualization, writing (original draft and review), and editing; P. Morel: conceptualization, formal analyses, investigation, methodology, visualization, writing (original draft and review), and editing; F. Le Blanc: writing (original draft and review), and editing; G. Léonard: methodology, project administration, writing (original draft and review), and editing; H. Devanne: conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing (original draft and review), and editing.

References

1. Lin I, Wiles L, Waller R, et al. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *Br J Sports Med.* 2020;54(2):79-86. doi:10.1136/bjsports-2018-099878
2. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-530. doi:10.7326/M16-2367
3. Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Held U, Weiser S, Bachmann LM, Brunner F. Fear-avoidance beliefs-a moderator of treatment efficacy in patients with low back pain: a systematic review. *Spine J.* 2014;14(11):2658-2678. doi:10.1016/j.spinee.2014.02.033
4. Roelofs J, Sluiter JK, Frings-Dresen MHW, et al. Fear of movement and (re)injury in chronic musculoskeletal pain: Evidence for an invariant two-factor model of the Tampa Scale for Kinesiophobia across pain diagnoses and Dutch, Swedish, and Canadian samples. *Pain.* 2007;131(1-2):181-190. doi:10.1016/j.pain.2007.01.008
5. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. Psychometric properties of the TSK-11: a shortened version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Pain.* 2005;117(1-2):137-144. doi:10.1016/j.pain.2005.05.029
6. Gregg CD, McIntosh G, Hall H, Watson H, Williams D, Hoffman CW. The relationship between the Tampa Scale of Kinesiophobia and low back pain rehabilitation outcomes. *The Spine Journal.* 2015;15(12):2466-2471. doi:10.1016/j.spinee.2015.08.018
7. Gatchel RJ, Neblett R, Kishino N, Ray CT. Fear-Avoidance Beliefs and Chronic Pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016;46(2):38-43. doi:10.2519/jospt.2016.0601
8. Núñez-Cortés R, Horment-Lara G, Tapia-Malebran C, et al. Role of kinesiophobia in the selective motor control during gait in patients with low back-related leg pain. *J Electromyogr Kinesiol.* 2023;71:102793. doi:10.1016/j.jelekin.2023.102793
9. Ohji S, Aizawa J, Hirohata K, et al. Association between landing biomechanics, knee pain, and kinesiophobia in athletes following anterior cruciate ligament reconstruction: A cross-sectional study. *PM R.* 2023;15(5):552-562. doi:10.1002/pmrj.12827
10. Hodges PW, Tucker K. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S90-98. doi:10.1016/j.pain.2010.10.020
11. Liew BXW, Del Vecchio A, Falla D. The influence of musculoskeletal pain disorders on muscle synergies-A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206885. doi:10.1371/journal.pone.0206885
12. 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(2):127-140. doi:10.1007/s004210050486

13. Ervilha UF, Farina D, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Experimental muscle pain changes motor control strategies in dynamic contractions. *Exp Brain Res*. 2005;164(2):215-224. doi:10.1007/s00221-005-2244-7
14. Falla D, Farina D, Dahl MK, Graven-Nielsen T. Muscle pain induces task-dependent changes in cervical agonist/antagonist activity. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102(2):601-609. doi:10.1152/jappphysiol.00602.2006
15. Cheung VCK, d'Avella A, Bizzi E. Adjustments of motor pattern for load compensation via modulated activations of muscle synergies during natural behaviors. *J Neurophysiol*. 2009;101(3):1235-1257. doi:10.1152/jn.01387.2007
16. Clark DJ, Ting LH, Zajac FE, Neptune RR, Kautz SA. Merging of healthy motor modules predicts reduced locomotor performance and muscle coordination complexity post-stroke. *J Neurophysiol*. 2010;103(2):844-857. doi:10.1152/jn.00825.2009
17. Ivanenko YP, Cappellini G, Dominici N, Poppele RE, Lacquaniti F. Coordination of locomotion with voluntary movements in humans. *J Neurosci*. 2005;25(31):7238-7253. doi:10.1523/JNEUROSCI.1327-05.2005
18. Ranaldi S, De Marchis C, Severini G, Conforto S. An Objective, Information-Based Approach for Selecting the Number of Muscle Synergies to be Extracted via Non-Negative Matrix Factorization. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2021;29:2676-2683. doi:10.1109/TNSRE.2021.3134763
19. Safavynia SA, Torres-Oviedo G, Ting LH. Muscle Synergies: Implications for Clinical Evaluation and Rehabilitation of Movement. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2011;17(1):16-24. doi:10.1310/sci1701-16
20. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69(5):683-694.
21. Roland MO. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1986;1(2):102-109. doi:10.1016/0268-0033(86)90085-9
22. Kantak SS, Johnson T, Zarzycki R. Linking Pain and Motor Control: Conceptualization of Movement Deficits in Patients With Painful Conditions. *Phys Ther*. 2022;102(4):pzab289. doi:10.1093/ptj/pzab289
23. Duport A, Morel P, Léonard G, Devanne H. The influence of pain and kinesiophobia on motor control of the upper limb: how pointing task paradigms can point to new avenues of understanding. *Pain*. March 2024. doi:10.1097/j.pain.0000000000003213
24. Duport A, Pelletier R, Martel M, Léonard G. The influence of kinesiophobia and pain catastrophizing on pain-induced corticomotor modulation in healthy participants: A cross sectional study. *Neurophysiol Clin*. October 2022:S0987-7053(22)00076-4. doi:10.1016/j.neucli.2022.08.001

25. Summers SJ, Chalmers KJ, Cavaleri R, Chipchase LS. Fear of movement is associated with corticomotor depression in response to acute experimental muscle pain. *Exp Brain Res*. 2020;238(9):1945-1955. doi:10.1007/s00221-020-05854-3
26. Bank PJM, Peper CE, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ. Motor consequences of experimentally induced limb pain: a systematic review. *Eur J Pain*. 2013;17(2):145-157. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00186.x
27. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Accessed July 4, 2023.
28. Kieliba P, Tropea P, Pirondini E, Coscia M, Micera S, Artoni F. How are Muscle Synergies Affected by Electromyography Pre-Processing? *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2018;26(4):882-893. doi:10.1109/TNSRE.2018.2810859
29. Zhao K, Zhang Z, Wen H, et al. Muscle synergies for evaluating upper limb in clinical applications: A systematic review. *Heliyon*. 2023;9(5):e16202. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e16202
30. Martel M, Harvey MP, Houde F, Balg F, Goffaux P, Léonard G. Unravelling the effect of experimental pain on the corticomotor system using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Exp Brain Res*. 2017;235(4):1223-1231. doi:10.1007/s00221-017-4880-0
31. Segning CM, Harvey J, Ezzaidi H, Fernandes KBP, da Silva RA, Ngomo S. Towards the Objective Identification of the Presence of Pain Based on Electroencephalography Signals' Analysis: A Proof-of-Concept. *Sensors (Basel)*. 2022;22(16):6272. doi:10.3390/s22166272
32. French DJ, Roach PJ, Mayes S. Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). [Fear of movement in injured workers: The Tampa Scale of Kinesiophobia.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*. 2002;34(1):28-33. doi:10.1037/h0087152
33. Trost Z, France CR, Thomas JS. Pain-related fear and avoidance of physical exertion following delayed-onset muscle soreness. *Pain*. 2011;152(7):1540-1547. doi:10.1016/j.pain.2011.02.038
34. Chiovetto E, Berret B, Delis I, Panzeri S, Pozzo T. Investigating reduction of dimensionality during single-joint elbow movements: a case study on muscle synergies. *Front Comput Neurosci*. 2013;7:11. doi:10.3389/fncom.2013.00011
35. Roh J, Rymer WZ, Perreault EJ, Yoo SB, Beer RF. Alterations in upper limb muscle synergy structure in chronic stroke survivors. *J Neurophysiol*. 2013;109(3):768-781. doi:10.1152/jn.00670.2012
36. Cheung VCK, d'Avella A, Tresch MC, Bizzi E. Central and Sensory Contributions to the Activation and Organization of Muscle Synergies during Natural Motor Behaviors. *J Neurosci*. 2005;25(27):6419-6434. doi:10.1523/JNEUROSCI.4904-04.2005

37. Roh J, Rymer WZ, Beer RF. Evidence for altered upper extremity muscle synergies in chronic stroke survivors with mild and moderate impairment. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:6. doi:10.3389/fnhum.2015.00006
38. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. 1997;114(2):329-338.
39. Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, et al. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol*. 2011;589(Pt 23):5845-5855. doi:10.1113/jphysiol.2011.216978
40. Matsumoto A, Ogawa A, Oshima C, et al. Attentional focus differentially modulates the corticospinal and intracortical excitability during dynamic and static exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2024;136(4):807-820. doi:10.1152/jappphysiol.00821.2023
41. Cheong JY, Yoon TS, Lee SJ. Evaluations of inhibitory effect on the motor cortex by cutaneous pain via application of capsaicin. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2003;43(4):203-210.
42. Geevasinga N, Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Motor cortical function and the precision grip. *Physiol Rep*. 2014;2(12):e12120. doi:10.14814/phy2.12120
43. Tallent J, Woodhead A, Frazer AK, Hill J, Kidgell DJ, Howatson G. Corticospinal and spinal adaptations to motor skill and resistance training: Potential mechanisms and implications for motor rehabilitation and athletic development. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(3):707-719. doi:10.1007/s00421-020-04584-2
44. Koenke S, Lutz K, Herwig U, Ziemann U, Jäncke L. Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res*. 2006;174(2):199-209. doi:10.1007/s00221-006-0440-8
45. d'Avella A, Portone A, Fernandez L, Lacquaniti F. Control of fast-reaching movements by muscle synergy combinations. *J Neurosci*. 2006;26(30):7791-7810. doi:10.1523/JNEUROSCI.0830-06.2006
46. Mason CR, Gomez JE, Ebner TJ. Hand synergies during reach-to-grasp. *J Neurophysiol*. 2001;86(6):2896-2910. doi:10.1152/jn.2001.86.6.2896
47. Massé-Alarie H, Bergin MJG, Schneider C, Schabrun S, Hodges PW. "Discrete peaks" of excitability and map overlap reveal task-specific organization of primary motor cortex for control of human forearm muscles. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(12):6118-6132. doi:10.1002/hbm.23816
48. van Dieën JH, Flor H, Hodges PW. Low-Back Pain Patients Learn to Adapt Motor Behavior With Adverse Secondary Consequences. *Exerc Sport Sci Rev*. 2017;45(4):223-229. doi:10.1249/JES.0000000000000121
49. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, et al. Inhibition of biceps brachii muscle motor area by painful heat stimulation of the skin. *Exp Brain Res*. 2001;139(2):168-172. doi:10.1007/s002210100753

50. Damiano D. Muscle synergies: input or output variables for neural control? *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(12):1091-1092. doi:10.1111/dmcn.12843

Article 4

Avant-propos

L'objectif de cette étude pilote était d'évaluer la faisabilité d'une étude expérimentale contrôlée et randomisée en double aveugle, conçue pour manipuler la kinésiophobie et observer son impact sur les modifications corticomotrices induites par la douleur à l'aide de la TMS.

Provoking Kinesiophobia: Impact on Motor Cortex Excitability during Pain-Induced: A pilot study of a randomized controlled trial

Auteurs de l'article : Arnaud Duport, Hervé Devanne, Guillaume Léonard

Statut de l'article : Révision finale des co-auteurs en cours

Contribution personnelle : J'ai rédigé le protocole expérimental, effectué la collecte de données, les analyses statistiques et rédigé le premier l'ébauche d'article.

Introduction

Chronic pain poses a real challenge for healthcare systems, and carries a heavy economic burden [18]. Kinesiophobia is major factor that can complicate recovery and foster the onset of chronic pain. [35]. Kinesiophobia is described as an excessive fear of movement due to concerns about pain or injury, that is often linked to prone to fear personality, previous injuries, or medical conditions [21], and can lead to a sedentary lifestyle, emotional distress, social isolation or chronic pain [6,8,9,38].

Past studies have shown that there are significant associations between pain, disability and kinesiophobia, and that the latter can substantially hinder rehabilitation. For example, kinesiophobia is related to worse performance in mobility tests and higher fear of falling among women with fibromyalgia [22], or has a negative impact on proprioception while being a significant predictor of worse pain intensity and poor functional performance [5].

Research has also shown associations between kinesiophobia and motor neurophysiological markers obtained with transcranial magnetic stimulation (TMS). These studies have investigated the impact of kinesiophobia on pain-induced corticomotor, revealing that kinesiophobia is associated with reduced corticomotor changes, as assessed by motor evoked potential (MEP) amplitude and input output (IO) curves [13,14,33]. For instance, a high kinesiophobia associated with a decrease IO curve's slope in response to induced pain, while a low kinesiophobia associated with an increase IO curve's slope [13]. A similar phenomenon was observed after pain resolution when comparing individuals who had a high and a low kinesiophobia in pain-free group, with less motor evoked potentials (MEPs) inhibition associated with a high kinesiophobia [33].

Altogether, these observations provide insight into how kinesiophobia may impact motor function and impede rehabilitation and recovery. However, these observations remain correlational and do not allow us to determine the nature of the relationship between kinesiophobia and these motor changes, in particular whether this relationship is causal in nature [19,41]. To the best of our knowledge, no study has yet attempted to manipulate

participants' kinesiophobia, and it remains unclear whether such experimental manipulation of kinesiophobia levels can be successful in naïve participants.

The objective of this pilot study was to fill this knowledge gap and to assess the feasibility of conducting a randomized, experimental double-blind study, designed to manipulate kinesiophobia and observe its impact on pain-induced alterations in pain-induced corticomotor changes using TMS.

Material and methods

Study design and setting

This pilot study is a two-armed and randomized trial. Participants were recruited by posters placed at different locations in the *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke* Research Center on aging of the *CIUSSS de l'Estrie-CHUS* (Sherbrooke, Canada), and through posts on social networks (Facebook), during the month of May 2022. The study took place in Research Center on aging from January 15, 2022 to July 28, 2023. Ethical approval was granted by the *CIUSSS de l'Estrie - CHUS* Research Ethics Board and Research Ethics Board (Reference 22-4356). Each participant involved in this study provided written consent before participating in the study and received a financial compensation equal to \$20 (Canadian dollars). The trial was previously registered on ClinicalTrials.gov (NCT05161832). The presentation of results is in accordance with CONSORT guidelines for pilot studies [25,31].

Participants

To take part in the study, participants met the following inclusion criteria: be judged able to understand instructions, abstain from tobacco and caffeine 2 hours before data collection (in order not to disrupt the results of the experiment without creating a withdrawal situation) [37], and abstain from short-acting analgesics (*e.g.* acetaminophen/paracetamol) 6 hours before data collection.

Participants with the following criteria were excluded from the study: living with a painful condition or having chronic pain, presence of neurological disorders, having a shoulder pathology, skin diseases, capsaicin allergy, having epilepsy, having intracranial metal foreign bodies, hearing aids, and cochlear implants.

Randomization

Randomization was done by minimization to obtain two similar groups. This allocation method is recognized by the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) group [2] as an acceptable (and sometimes preferable alternative) to a classical randomization, especially when the sample size is small. Minimization was performed using MinimPy2 software (MinimPy Program 0.3, Copyright 2010-2011 Mahmoud Saghaei) [29,30], with an allocation index towards the lowest ratio of 99%, while considering the factors sex (women and men with equal weight) and age (>35 years old and ≤ 35 years old, with equal weight), between the two groups named "nocebo group" and "control group" [30].

Intervention

At least few days before the experiment and after obtained written consent, each participant asked to complete the initial kinesiophobia questionnaire, but also pain catastrophizing questionnaire, using online REDCap (Research Electronic Data Capture).

On the day of the experiment, participants were comfortably seat in an armchair, with their feet resting on a footrest and their head supported by a headrest. TMS pulses were administered using a figure-eight coil connected to a Magstim 2002 device (Magstim Co., based in Dyfed, UK). The coil was positioned tangentially to the skull, targeting the left hemisphere's M1 area and oriented at a 45-degree angle in the medial sagittal plane to induce an electric current from posterior to anterior. To record MEPs, surface electromyography (EMG) electrodes (Delsys Trigno™, Delsys Incorporated, MA 01760, USA) were placed over the right first dorsal interosseous (FDI) and right anterior deltoid (AD) muscles. The EMG signals generated by magnetic stimuli were amplified (x1000) and filtered with a band-

pass between 10-1000 Hz before being digitally sampled at 2 kHz using a 1401 Micro MKII device (Cambridge Electronic Design in Cambridge, UK). MEPs from the FDI then AD muscles were recorded while the participants maintained a slight voluntary muscle contraction, equivalent to 8-12% of their maximal voluntary contraction using a visual feedback cursor. A neuronavigation system (Brainsight from Rogue Research Inc. in Montreal, QC, Canada) was used to ensure consistent brain stimulation placement over M1. A 1401+ device (Cambridge Electronic Design, also in Cambridge, UK) was used with customized Signal software to record and provide feedback to the participants in the form of the Root Mean Square (RMS) EMG level of the low-passed (100 Hz) signal as a percentage of their maximal voluntary contraction EMG. To construct the input-output (IO) curve, a minimum of 8 MEPs were recorded at various stimulus intensities, ranging from subthreshold intensity (3% below the threshold) up to the intensity evoking the largest response or until the maximum stimulator output (MSO) was reached. These acquisitions were performed incrementally, with steps of 3 to 5% of the MSO [28].

Once the TMS data for FDI and AD have been acquired, the experimenter performed ultrasound examination, pretending to assess the integrity of the participant's right shoulder nerve. At this moment, a false radiologist took the place of the experimenter which left the room during the ultrasound examination. During this simulated ultrasound assessment, the evaluator either announced a rotator cuff tendon injury (nocebo group, see Appendix A for the standardized alarming speech used by the evaluator), or announced no anomaly (control group, see Appendix B for the standardized not alarming speech). Kinesiophobia and pain catastrophizing are known to can be generated or accentuated by the discourse of healthcare professionals, when communicating recommendations or results of clinical examinations [20,23]. This is the case for potentially benign abnormalities discovered on imaging evaluations which, in many cases are not directly related to the patient's pain [10]. In all cases, the examiner told the participant that the experiment could continue, asking them not to inform the experimenter about the ultrasound results as this had no impact on the eligibility criteria. After succinctly answering any potential questions, the ultrasound examiner left the room and the experimenter was allowed to return to his seat to continue the experiment.

The experimenter then applied a 1% capsaicin cream to the participant's right delto-pectoral groove to induce experimental pain. To speed up the onset of pain and increase pain perception, a warm moist pad was administered to the area. Subsequent assessments of the pain experience were conducted at consistent intervals, every 1-2 minutes until pain has stabilized.

Once pain stabilized, the experimenter asked the participants to complete a second time the kinesiphobia and pain catastrophizing questionnaires, claiming a completion error. In fact, this second completion aimed to determine whether the simulated ultrasound procedure (in particular the placebo condition) modulated kinesiphobia and pain dramatization scores. Finally, motor cortex excitability assessed by TMS for AD and FDI were recorded similar to prior the capsaicin cream application.

Once the second series TMS data were obtained, the experimenter gave the financial compensation to the participants and informed them of the simulated ultrasound evaluation procedure. Due to the deception, the possibility of the withdrawal of their consent was mentioned. Following this revelation, experimenter asked to each participant to rate the confidence in the diagnosis (how credible was the evaluator and the ultrasound examination) as well as the concern and the anxiety generated by evaluator's announcement. Participants were also asked to identify any emotions they had experienced, and to give all relevant feedback regarding the simulated evaluation procedure. To ensure that there were no psychological consequences, a 6-month email follow-up was set up using REDCap for all participants (placebo and control groups).

Feasibility criteria and outcome measures

Feasibility criteria

The primary aims of this feasibility study was evaluated following current recommendations [34] regarding the recruitment rate, intervention management, trustful and concern about a false diagnosis, safety and follow-up rate. Given the innovative aspect of the project and

since there is no prior information on which to base our sample size calculation, we planned to recruit 20 participants (10 per group).

Although we do not anticipate any untoward safety consequences from the false diagnosis, participants in this placebo group be asked to complete the French version of the Post-traumatic Stress Disorder Checklist (PCL) [39]. The PCL appears to be a suitable means of quantifying self-reported symptoms of a possible disorder that may generate stress associated with the placebo intervention. The PCL focuses on 4 symptom clusters: reliving, avoiding, negative alterations in cognition and mood, and increased arousal and reactivity. The PCL consists of 20 items, and respondents rate how much they have been bothered by each symptom in the past month on a scale from 0 (not at all) to 4 (extremely). The total score on the PCL can range from 0 to 80, with higher scores indicating a higher severity of post-traumatic stress disorder symptoms, and they are typically categorized as normal (≤ 19), mild (20-39), moderate (40-59), or severe (≥ 60). The French version of the PCL has excellent internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.94$) and strong convergent and divergent validity. Strong internal consistency was also observed for each of the four subscales of each version (Cronbach's $\alpha > 0.79$). Test-re-test reliability for the French version of the measure was also very good ($r = 0.89$) [4].

Kinesiophobia

Kinesiophobia assessed using the Canadian-French version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-CF), which has good metrological qualities (Cronbach's $\alpha = 0.71$ and intraclass correlation coefficient > 0.7) [17,40]. The TSK-CF is a 17-item self-report questionnaire using a Likert scale from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree), for a total score ranging from 17 (lowest level of kinesiophobia) to 68 (highest level of kinesiophobia).

Pain catastrophizing

Pain catastrophizing is defined as an exaggerated and irrational negative perception of painful experiences, often involving recurring thoughts about the worst possible outcomes and the inability to cope with pain [3,15], which is associated with heightened pain

perception and increased distress, increase disability, reduced quality of life and with the onset of pain [1,11,27].

Pain catastrophizing assessed using the Canadian-French version of the Pain Catastrophizing Scale (PCS-CF), which has good metrological qualities (Cronbach's $\alpha = 0.87$ and ICC > 0.7) [16,36]. This self-reported questionnaire includes 13 items which are evaluated using a Likert scale ranging from 0 (not at all) to 4 (all the time), grouped in 3 dimensions: rumination (cannot help thinking about how much it hurts), amplification (wondering if their pain is severe), and feeling of helplessness (not feeling able to relieve pain). The total score is obtained by summing the values of the 13 items and ranges between 0 and 52.

Motor cortex excitability

In order to obtained a reflect of general state of motor cortex excitability and avoid to multiply of different parameters analysis, we used the slopes and S_{50} of the IO curves as a global index of excitability, which can be used in a large number of cortex regions, assuming that steeper slopes reflected increased cortical excitability [12,32]. To construct IO curves, the average peak-to-peak MEP amplitude was plotted against the stimulus intensity. Data fitting was carried out using the Levenberg-Marquard nonlinear least-mean-squares algorithm in GraphPad Prism software (version 9.0.0) [26], which was used to fit the data points to a Boltzmann sigmoidal equation relating MEP amplitude to stimulus intensity (S):

$$MEP(S) = y_0 + \frac{MEP_{MAX}}{1 + e^{\frac{S_{50}-S}{k}}}$$

This equation has four parameters:

- MEP_{MAX} corresponds to the maximum value or the plateau of the IO curve;
- S_{50} is the stimulus intensity required to obtain 50% of the maximum response;
- k , and its reciprocal (i.e., $1/k$) is directly proportional to the maximum slope of the curve, which occurs at S_{50} ;
- y_0 corresponds to the floor of the IO curve

Data analysis

Preliminary analyses were carried out to compare the effects of ultrasound announcement of a rotator cuff tendon injury versus announcing with no abnormality. Because of the small number of subjects, and because visual inspection of the histograms did not allow us to assume that the data were normally distributed, non-parametric tests were used for all statistical analyses. First, in order to know whether ultrasound intervention had an effect, a Wilcoxon signed-rank tests used to compare TSK-CF and PCS-CF scores between baseline and post-ultrasound scores in placebo and control groups. Second, we wanted to know whether false ultrasound coupled with experimental painful condition has an impact on motor cortical excitability in placebo and control groups, so we performed a Wilcoxon signed-rank tests used to compare IO slopes and S_{50} on AD (painful shoulder) and on the ipsilateral FDI (pain-free hand) in each group. Then, in order to detect whether the announcement of a rotator cuff tendon injury had a different effect from an announcement of no abnormality in painful condition has an impact on motor cortical excitability, we used a Mann-Whitney U tests to compare both groups' changes from baseline for slopes and S_{50} , on AD (painful shoulder) and on the ipsilateral FDI (pain-free hand). Finally, Wilcoxon signed-rank tests performed to detect differences between painful shoulder and pain-free ipsilateral hand in IO slopes and S_{50} in each group.

All tests were performed using SPSS Statistics (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and, according to Benjamin et al. in 2017, results associated with a $p < 0.05$ were considered as suggestive and the statistical significance was set at $p < 0.005$ [7].

Results

Participants' characteristics

Each group of participants included 5 women and 5 men (flowchart of the study was shown in Fig. 1).

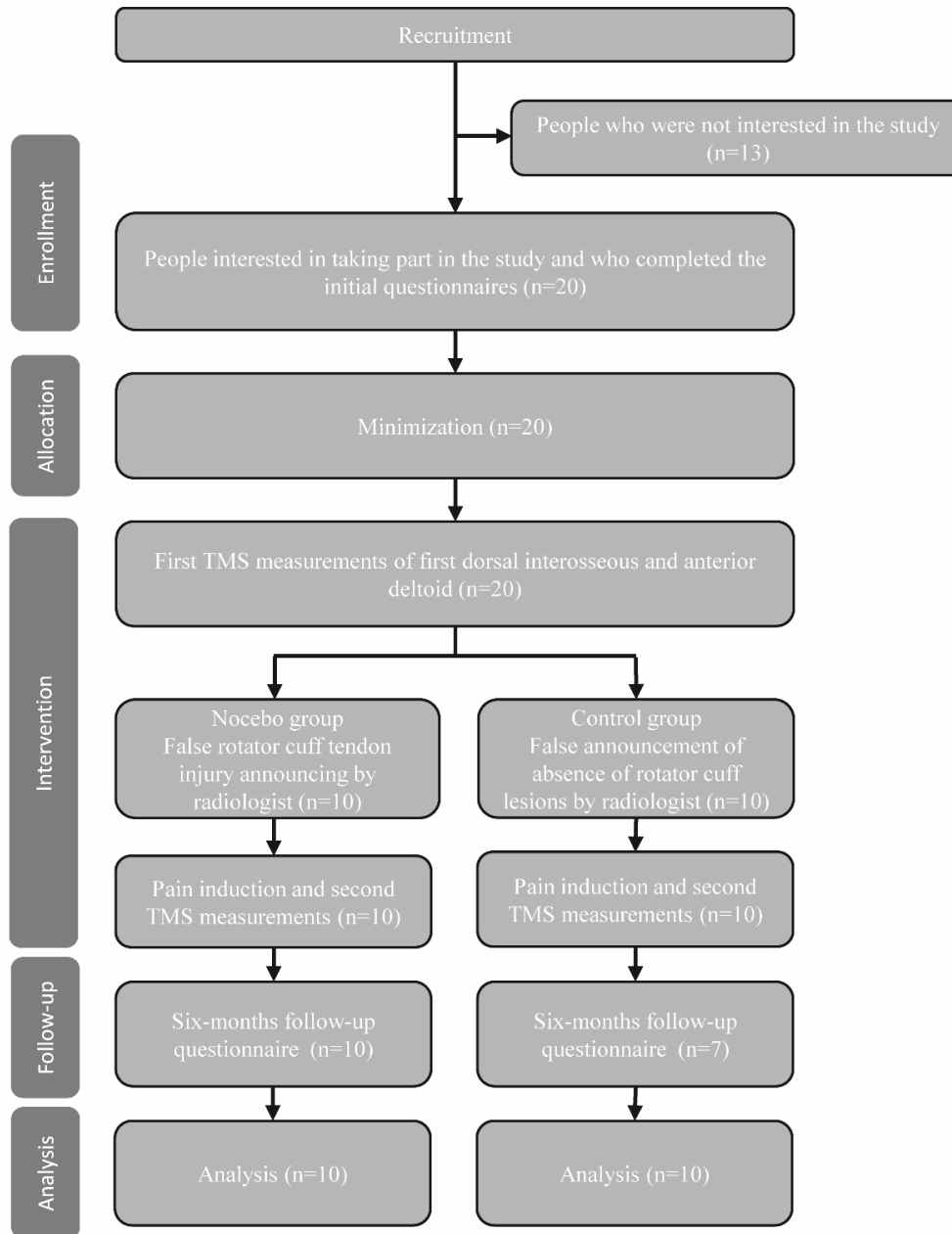


Fig. 1: The flowchart of the study

Within nocebo group, the mean age was 37 years old (± 17.8), the mean height was 1.76 meter (± 0.12), the mean weight was 76.8 kilograms (± 15.8) and the ethnicity was 8 Caucasian, 1 Black and 1 Hispanic peoples. Within control group, the mean age was 36.5 years old (± 16.7), the mean height was 1.73 meter (± 0.09), the mean weight was 79.1 kilograms (± 19.0) and the ethnicity was 9 Caucasian, 1 Black and 0 Hispanic peoples. No

difference was found between the 2 groups on these previous variables. The general characteristics are summarized in Tables 1.

Table 1. Participants' Characteristics

Variable	Number or mean ($\pm$ SD)		<i>p</i> value*
	Nocebo group	Control group	
Sex (woman/men)	5/5	5/5	1.00
Age (years old)	37 (17.8)	36.5 (16.7)	1.00
Height (meter)	1.76 (0.12)	1.73 (0.09)	0.80
Weight (kilograms)	76.8 (15.8)	79.1 (19.0)	0.63
Ethnic group (Caucasian/Black/Hispanic)	8/1/1	9/1/0	0.59

Abbreviation: SD; Standard Deviation. *Quantitative variables were analyzed using Mann-Whitney U tests and qualitative variables were analyzed using Chi square tests.

Feasibility criteria

Recruitment rate

From the 33 people contacted, 20 (60.6%) were recruited and analyzed. Of the 13 people (39.4%) who refused to take part in the study, 11 (84.6%) declared that financial compensation was too low for about 2 hours of inconvenience, and 2 (15.4%) say they no longer live near the laboratory.

Intervention management

All 20 included participants respond to all TSK-CF and PCF-CF items, whether at the initial completion or at the second time (between TMS acquisition sessions). No participant was suspicious that the data from the initial questionnaire was not recorded correctly and all agreed to complete it again. This second completion of the questionnaires was an opportunity to let the pain settle and stabilize.

A false ultrasound intervention requires a number of resources as 2 experimenters (for TMS data acquisition), 1 false radiologist with an ultrasound device and 1 physiotherapist (only

present to reassure a participant who might be worried about the condition of their shoulder), who can make themselves available for the needs of the study. An important point was to find member crew who feel comfortable to perform a credible fake ultrasound and announce the false diagnosis. Moreover, it was difficult to standardize a speech when participants asked questions but radiologist try to provide brief information as succinct as possible. It could be helpful to prepare standardized answers for few most obvious questions as “Is it bad?” or “What I suppose to do”.

During the experiment, every participant felt pain (rate from 0 to 10) after capsaicin cream application with an average of 5.69 ± 1.9 .

For both groups, the trustful in fake ultrasound (rated from 0 to 10) was very high with an average of 9.0 ± 1.1 for nocebo group and 9.7 ± 0.7 for control group. As expected, the concern (rated from 0 to 10) about false diagnosis was equal to 0 for control group, but, surprisingly, was very low for nocebo group with an average of 1.6 ± 2.3 . A key-point that was all participants in the nocebo group said they had no concern about the false diagnosis of rotator cuff tendon injury due to the absence of shoulder pain prior to the test.

Another key point was not to disclose information about the fake ultrasound intervention, so in addition to asking all participants not to talk about their participation in the study, we extended the study for 1 year to maximize their forgetting.

Overall, all participants understood the challenges of this kind of study and were comfortable with the using of a nocebo or placebo.

Six-month follow-up

On the 20 participants who take part in this study, 17 (85%) completed the 6-months follow-up PCL questionnaire. It should be noted that the 3 participants who not completed the 6-months follow-up PCL questionnaire were in control group. On 20 participants, 17 (85%) responded to the online PCL questionnaire. On these 17 participants, 16 (94%) reported a score of 0/80. One participant in nocebo group reported a score of 2/80, with the response “a

little bit” (+1 point) in item #9 (“Having strong negative beliefs about yourself, other people, or the world [for example, having thoughts such as: I am bad, there is something seriously wrong with me, no one can be trusted, the world is completely dangerous]?”) and #17 (“Being ‘superalert’ or watchful or on guard?”).

Impact of false diagnosis of an anomaly on kinesiophobia or pain catastrophizing

As was predictable, Wilcoxon signed-rank tests reveal no changes between before and after ultrasound in TSK-CF and PCS-CF scores in control group ($p = 0.31$ and 0.11 , respectively), but surprisingly, it was the same for placebo group ($p = 0.72$ and 0.80 respectively). These results suggesting false diagnosis of rotator cuff tendon injury hasn't had any more changes than an announcement of no abnormality on kinesiophobia and pain catastrophizing. Paradoxically, TSK-CF and PCS-CF scores slightly decrease in placebo groups (-0.5 for both questionnaires) whereas it slightly increases in control group ($+1.5$ and $+2.1$ respectively). The motor cortical excitability and psychological measures of the participants are summarized in Table 2.

Impact of false diagnosis of an anomaly on motor corticospinal excitability (slopes and S_{50})

All 20 included participants completed the TMS sessions until the end and no comment were reported. All TMS data were usable and allowed to build the IO curves and obtained the S_{50} . In placebo group, Wilcoxon signed-rank tests reveal no difference between prior ultrasound in pain-free condition and post-ultrasound in painful condition for AD's IO slopes and S_{50} ($p = 0.65$ and 0.14 , respectively), nor for FDI's IO slopes and S_{50} ($p = 0.89$ and 0.39 , respectively).

In control group, Wilcoxon signed-rank tests reveal no difference between prior ultrasound in pain-free condition and post-ultrasound in painful condition for AD's IO slopes and S_{50} ($p = 0.14$ and 0.11 , respectively), nor for FDI's IO slopes and S_{50} ($p = 0.72$ for both).

Table 2. Motor cortical excitability and psychological measures

Variable	Nocebo group		Control group	
	Mean	SD	Mean	SD
IO curves' slopes ($\mu\text{V}/\%\text{MSO}$)				
AD				
Slopes in pain-free condition	234	98	197	81
Slopes in painful condition	207	108	331	314
Delta slopes	-27	129	134	288
FDI				
Slopes in pain-free condition	358	186	343	140
Slopes in painful condition	355	158	366	199
Delta slopes	-3	261	24	195
S₅₀ (%MSO)				
AD				
	65.83	10.95	62.75	13.54
S ₅₀ in pain-free condition	70.22	16.40	68.41	17.40
S ₅₀ in painful condition	4.40	8.13	5.66	11.26
Delta S ₅₀				
FDI				
	46.08	10.42	45.59	9.35
S ₅₀ in pain-free condition	47.76	9.19	45.16	9.22
S ₅₀ in painful condition	1.69	5.26	-0.42	3.42
Delta S ₅₀				
Questionnaires				
Kinesiophobia (TSK-CF)				
Initial (/68)	34.9	7.9	37.2	9.1
After ultrasound (/68)	34.4	9.6	38.7	10.5
Delta scores	-0.5	3.0	1.5	4.9
Pain catastrophizing (PCS-CF)				
Initial (/52)	13.0	9.6	14.1	13.3
After ultrasound (/52)	12.5	11.0	16.2	12.2
Delta scores	-0.5	6.6	2.1	3.7
False diagnosis				
Trustful (/10)	9.0	1.1	9.7	0.7
Concern (/10)	1.6	2.3	0.0	0.0
Post-traumatic stress disorder (PCL-CF)				
6-month follow-up (/80)	0.2	0.63	0.0	0.0

Abbreviation: SD; Standard deviation, CPM; conditioned pain modulation, AD; Anterior Deltoid, FDI; First Dorsal Interosseous, CPT; cold pressor test, IO; input/output, MSO; maximum stimulator output, TSK-CF; Tampa Scale for Kinesiophobia Canadian-French version, PCS-CF; Pain Catastrophizing Scale Canadian-French version, PCL-CF; Post-traumatic Stress Disorder Checklist.

Mann-Whitney U tests revealed no differences between groups on AD's changes in IO slopes and S_{50} ($p = 0.12$ and 0.66 respectively), nor on FDI's changes in IO slopes and S_{50} for ($p = 0.91$ and 0.28 respectively), suggesting false diagnosis of rotator cuff tendon injury did not change motor cortical excitability compared to ultrasound with no abnormality.

Finally, Wilcoxon signed-rank tests reveal no differences between painful shoulder and pain-free ipsilateral hand on IO slopes and S_{50} ($p = 0.96$ and 0.51 , respectively) in nocebo group and ($p = 0.45$ and 0.17 , respectively) in control group.

Ethical considerations

Regarding the using of a false rotator cuff tendon injury diagnosis for the nocebo group, research team took some precautions. First, ethic committee accepted to carry out the experiments while do not disclose the true objective of the study before experiments ending. At the end of the total data acquisition at the laboratory, the true objective was revealed at each participant of both groups, with the possibility to withdrawal their consent. All participants chose to maintain consent with the understanding that the use of a nocebo was necessary in an attempt to induce kinesiphobia or pain catastrophizing. Second, a physiotherapist capable of performing a shoulder examination was in the laboratory every time the experimentation carried out, to reassure the participants who might have been too anxious regarding the ultrasound diagnosis. No participant showed any sign of concern that could have suggested the need for physiotherapist intervention. Finally, it is important that studies' participants do not have psychological after-effects and maintain confidence in clinical research, which is why a 6-months follow-up questionnaire sent to each participant. In case of questionnaire revealed a significant issue, the research team could have made contact with the participants to provide them appropriate resources. No participant presented any significant problem according to the PCL questionnaire who suggests that a 5–10-point change represents reliable change and a 10–20-point change represents clinically significant change [24]. Finally, ethic committee asked to research team to send them feedback after few noceboes ultrasounds to ensure that participants' reactions were acceptable and non-traumatic.

Conclusion

This pilot study was to assess the feasibility of conducting a randomized, double-blind, controlled trial of a false shoulder's ultrasound in pain-free subjects with TMS measurements including an experimental pain was feasible but modification should be applied. Involvement of participants without history of pain shoulder does not allow the fake ultrasound to instill kinesiophobia or pain catastrophizing and have no impact on motor cortex excitability. A possible solution would be to recruit with the help of a physician or physiotherapist among people with an history of pain shoulder.

References

- [1] Akbari F, Dehghani M, Khatibi A, Vervoort T. Incorporating Family Function into Chronic Pain Disability: The Role of Catastrophizing. *Pain Research & Management* 2016;2016:6838596–6838596.
- [2] Altman DG. Randomisation. *BMJ* 1991;302:1481–1482.
- [3] Amini-Fasakhoodi M, Alilou MM, Bakhshipour-Roudsari A. An investigation of the mediating role of catastrophizing in the relationship of high neuroticism and extraversion with fear of movement and pain intensity in chronic musculoskeletal pain sufferers. *J Kerman Univ Med Sci* 2016;23:55–67.
- [4] Ashbaugh AR, Houle-Johnson S, Herbert C, El-Hage W, Brunet A. Psychometric Validation of the English and French Versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). *PLoS One* 2016;11. doi:10.1371/journal.pone.0161645.
- [5] Asiri F, Reddy RS, Tedla JS, ALMohiza MA, Alshahrani MS, Govindappa SC, Sangadala DR. Kinesiophobia and its correlations with pain, proprioception, and functional performance among individuals with chronic neck pain. *PLoS One* 2021;16:e0254262.
- [6] Bartlett O, Farnsworth Ii JL. The Influence of Kinesiophobia on Perceived Disability in Patients With an Upper-Extremity Injury: A Critically Appraised Topic. *Journal of Sport Rehabilitation* 2021;30:818–823.
- [7] Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers E-J, Berk R, Bollen KA, Brembs B, Brown L, Camerer C, Cesarini D, Chambers CD, Clyde M, Cook TD, De Boeck P, Dienes Z, Dreber A, Easwaran K, Efferson C, Fehr E, Fidler F, Field AP, Forster M, George EI, Gonzalez R, Goodman S, Green E, Green DP, Greenwald AG, Hadfield JD, Hedges LV, Held L, Hua Ho T, Hoijtink H, Hruschka DJ, Imai K, Imbens G, Ioannidis JPA, Jeon M, Jones JH, Kirchler M, Laibson D, List J, Little R, Lupia A, Machery E, Maxwell SE, McCarthy M, Moore DA, Morgan SL, Munafó M, Nakagawa S, Nyhan B, Parker TH, Pericchi L, Perugini M, Rouder J, Rousseau J, Savalei V, Schönbrodt FD, Sellke T, Sinclair B, Tingley D, Van Zandt T, Vazire S, Watts DJ, Winship C, Wolpert RL, Xie Y, Young C, Zinman J, Johnson VE. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav* 2018;2:6–10.
- [8] Bolarinde SO, Adegoke BOA, Ayanniyi O. Relationship among pain, functional disability, kinesiophobia and health-related quality of life in quarry workers with work-related low back pain. *Indian J Public Health Res Dev* 2018;9:134–139.
- [9] Bordeleau M, Vincenot M, Lefevre S, Duport A, Seggio L, Breton T, Lelard T, Serra E, Roussel N, Neves JFD, Léonard G. Treatments for kinesiophobia in people with chronic pain: A scoping review. *Front Behav Neurosci* 2022;16:933483.
- [10] Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, Halabi S, Turner JA, Avins AL, James K, Wald JT, Kallmes DF, Jarvik JG. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:811–816.
- [11] Dal ÇN, EkİNeİ B. Be Brave and Cool, Be Far from Low Back Pain: Kinesiophobia and Pain Catastrophizing Behaviour Can Cause Disability in Chronic Non-specific Low Back Pain Patients Like the Other Maladaptive Psychosocial Factors. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences / Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi* 2021;24:143–151.

- [12] Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 1997;114:329–338.
- [13] Duport A, Morel P, Léonard G, Devanne H. The influence of pain and kinesiophobia on motor control of the upper limb: how pointing task paradigms can point to new avenues of understanding. *Pain* 2024.
- [14] Duport A, Pelletier R, Martel M, Léonard G. The influence of kinesiophobia and pain catastrophizing on pain-induced corticomotor modulation in healthy participants: A cross sectional study. *Neurophysiol Clin* 2022:S0987-7053(22)00076–4.
- [15] Feinstein AB, Sturgeon JA, Darnall BD, Dunn AL, Rico T, Kao MC, Bhandari RP. The Effect of Pain Catastrophizing on Outcomes: A Developmental Perspective Across Children, Adolescents, and Young Adults With Chronic Pain. *J Pain* 2017;18:144–154.
- [16] French DJ, Noël M, Vigneau F, French JA, Cyr CP, Evans RT. L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF: Adaptation canadienne en langue française de l'échelle «Pain Catastrophizing Scale». [PCS-CF: A French-language, French-Canadian adaptation of the Pain Catastrophizing Scale.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement* 2005;37:181–192.
- [17] French DJ, Roach PJ, Mayes S. Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). [Fear of movement in injured workers: The Tampa Scale of Kinesiophobia.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement* 2002;34:28–33.
- [18] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–1259.
- [19] Gershman SJ, Ullman TD. Causal implicatures from correlational statements. *PLoS One* 2023;18:e0286067.
- [20] Hall AM, Aubrey-Bassler K, Thorne B, Maher CG. Do not routinely offer imaging for uncomplicated low back pain. *BMJ* 2021;372:n291.
- [21] Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management* 1990;3:35–43.
- [22] Leon-Llamas JL, Murillo-Garcia A, Villafaina S, Domínguez-Muñoz FJ, Morenas J, Gusi N. Relationship between Kinesiophobia and Mobility, Impact of the Disease, and Fear of Falling in Women with and without Fibromyalgia: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:8257.
- [23] Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet* 2017;389:736–747.
- [24] Marx BP, Lee DJ, Norman SB, Bovin MJ, Sloan DM, Weathers FW, Keane TM, Schnurr PP. Reliable and clinically significant change in the clinician-administered PTSD Scale for DSM-5 and PTSD Checklist for DSM-5 among male veterans. *Psychol Assess* 2022;34:197–203.
- [25] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191–1194.

- [26] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing. 1er édition. Cambridge Cambridgeshire ; New York: Cambridge University Press, 1986.
- [27] Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* 2009;9:745–758.
- [28] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- [29] Saghaei M. An Overview of Randomization and Minimization Programs for Randomized Clinical Trials. *J Med Signals Sens* 2011;1:55–61.
- [30] Saghaei M, Saghaei S. Implementation of an open-source customizable minimization program for allocation of patients to parallel groups in clinical trials. *Journal of Biomedical Science and Engineering* 2011;4:734–739.
- [31] Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
- [32] Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, Moreno LM, Allman C, Mekle R, Woolrich M, Near J, Johansen-Berg H, Rothwell JC. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol* 2011;589:5845–5855.
- [33] Summers SJ, Chalmers KJ, Cavaleri R, Chipchase LS. Fear of movement is associated with corticomotor depression in response to acute experimental muscle pain. *Exp Brain Res* 2020;238:1945–1955.
- [34] Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, Robson R, Thabane M, Giangregorio L, Goldsmith CH. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol* 2010;10:1.
- [35] Tichonova A, Rimdeikienė I, Petruševičienė D, Lendraitienė E. The relationship between pain catastrophizing, kinesiophobia and subjective knee function during rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction and meniscectomy: A pilot study. *Medicina (Kaunas)* 2016;52:229–237.
- [36] Tremblay I, Beaulieu Y, Bernier A, Crombez G, Laliberté S, Thibault P, Velly AM, Sullivan MJL. Pain Catastrophizing Scale for Francophone Adolescents: a preliminary validation. *Pain Res Manag* 2008;13:19–24.
- [37] Turco CV, Arsalan SO, Nelson AJ. The Influence of Recreational Substance Use in TMS Research. *Brain Sci* 2020;10. doi:10.3390/brainsci10100751.
- [38] Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil* 1995;5:235–252.
- [39] Weathers F, Litz B, Herman D, Huska JA, Keane T. The PTSD Checklist (PCL): Reliability, validity, and diagnostic utility. Paper Presented at the Annual Convention of the International Society for Traumatic Stress Studies 1993.
- [40] Weermeijer JD, Meulders A. Clinimetrics: Tampa Scale for Kinesiophobia. *Journal of Physiotherapy* 2018;64:126.

- [41] Zaniletti I, Larson DR, Lewallen DG, Berry DJ, Maradit Kremers H. How to Distinguish Correlation From Causation in Orthopaedic Research. *J Arthroplasty* 2023;38:634–637.

Appendix

Appendix A: Speech aimed at alert the participant by announcing a rotator cuff tendon injury for the placebo group (translated into English):

Radiologist – *"I'm going to carry out a control ultrasound of the nerves in your brachial plexus to make sure that the measurements we took with the electrodes are correct, because the results we've just obtained are unusual..."*

[switching on the ultrasound device and preparing the probe]

Radiologist – *"OK, there's nothing wrong with the brachial plexus nerves. Oops! You seem to have rotator cuff pathology?"*

[participant answer "no", since this is an exclusion criterion]

Radiologist – *"Okay... Then this is probably an incidental finding... Do you have pain when you move your arm, shoulder or hand? This could make the situation worse, so I suggest you avoid overusing your wrist, as this creates tension at the lesion. This is not a reason to stop experimenting, but you should consult a doctor and take care with your shoulder when making sudden movements. This will have no impact on the results of the study, and there's no need to tell the examiner".*

Appendix B: speech aimed to do not alert the participant in which everything is normal with no damage for the control group (translated into English):

Radiologist – *"I'm going to carry out a control ultrasound of the nerves in your brachial plexus to make sure that the measurements we're going to take with the electrodes are correct".*

[switching on the ultrasound device and preparing the probe]

Radiologist – *"Okay, everything seems correct for your shoulder, you can continue to take part in the study".*

Article 5

Avant-propos

Article publié en libre accès.

PLOS ONE

 OPEN ACCESS  PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

Cross-cultural translation and psychometric validation of the French version of the Fear-Avoidance Components Scale (FACS)

Arnaud Duport , Sonia Bédard , Catherine Raynauld, Martine Bordeleau, Randy Neblett, Frédéric Balg, Hervé Devanne ,
Guillaume Léonard  

Auteurs de l'article : Duport A, Bédard S, Raynauld C, Bordeleau M, Neblett R, Balg F, Devanne H, Léonard G.

Statut de l'article : Publié dans PLoS One. 2023 Oct 12;18(10):e0288899

PMID: 37824567 PMCID: [PMC10569597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37824567/) DOI: [10.1371/journal.pone.0288899](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288899)

Contribution personnelle : J'ai rédigé le protocole expérimental, effectué les analyses statistiques et rédigé le premier jet de l'article. Par la suite j'ai participé aux différentes réponses aux réviseurs tout en collectant et en intégrant les remarques de chaque co-auteur.

Résumé :

Contexte : L'échelle des composants de la peur-évitement (FACS) est un instrument fiable et valide largement utilisé pour évaluer les croyances de peur-évitement liées à la douleur et à l'incapacité. Cependant, il existe une rareté de traductions validées du FACS dans différents contextes culturels et linguistiques, y compris la population française. Cette étude visait à traduire et valider la version française du FACS (FACS-Fr/CF), examinant ses propriétés psychométriques parmi les personnes francophones.

Méthodes : Un processus de traduction interculturelle, comprenant la traduction en avant, la traduction en arrière, l'examen par un comité d'experts et des pré-tests, a été réalisé pour élaborer le FACS-Fr/CF. La version traduite a été administrée à un échantillon d'adultes francophones ($n = 55$) souffrant de douleurs musculosquelettiques chroniques. La cohérence interne (y compris des analyses confirmatoires des 2 facteurs identifiés dans la version serbe), la fiabilité test-retest et la validité convergente ont ensuite été évaluées.

Résultats : Le FACS-Fr/CF a présenté une cohérence interne globale élevée ($\alpha = 0,94$, IC à 95 % : 0,91–0,96) ainsi qu'une cohérence interne élevée des 2 facteurs identifiés dans la version serbe ($\alpha = 0,90$, IC à 95 % : 0,86–0,94 et $\alpha = 0,90$, IC à 95 % : 0,85–0,94, respectivement). L'analyse test-retest a révélé une fiabilité modérée (proche d'élévée) (ICC = 0,89 ; IC à 95 % : 0,82–0,94 et $r = 0,89$; $p < 0,005$). La validité convergente a été étayée par des corrélations significatives entre les scores du FACS-Fr/CF et l'échelle de Tampa pour la Kinésiophobie ($r = 0,82$; $p < 0,005$), l'échelle de Catastrophisation de la Douleur ($r = 0,72$; $p < 0,005$) et l'échelle d'Anxiété et de Dépression Hospitalière ($r = 0,66$; $p < 0,005$).

Conclusion : La présente étude fournit des preuves de la traduction interculturelle et de la validation psychométrique du FACS-Fr/CF. Le FACS-Fr/CF présente une cohérence interne élevée, une fiabilité test-retest modérée (proche d'élévée) et une bonne validité de construit, suggérant son utilité dans l'évaluation des croyances de peur-évitement dans la population francophone. Cet outil validé peut améliorer l'évaluation et la compréhension des comportements de peur-évitement et faciliter la recherche interculturelle dans les études liées à la douleur.

Abstract

Background: The Fear-Avoidance Components Scale (FACS) is a reliable and valid instrument widely used to assess fear-avoidance beliefs related to pain and disability. However, there is a scarcity of validated translations of the FACS in different cultural and linguistic contexts, including the French population. This study aimed to translate and validate the French version of the FACS (FACS-Fr/CF), examining its psychometric properties among French-speaking individuals.

Methods: A cross-cultural translation process – including forward translation, backward translation, expert committee review, and pre-testing – was conducted to develop the FACS-Fr/CF. The translated version was administered to a sample of French-speaking adults ($n=55$) with chronic musculoskeletal pain. Internal consistency (including confirmatory analyses of the 2 factors identified in the Serbian version), test-retest reliability and convergent validity were then assessed.

Results: The FACS-Fr/CF demonstrated high global internal consistency ($\alpha=0.94$, 95% CI: 0.91-0.96) as well as high internal consistency of the 2 factors identified in the Serbian version ($\alpha=0.90$, 95% CI: 0.86-0.94 and $\alpha=0.90$, 95% CI: 0.85-0.94, respectively). Test-retest analysis revealed a moderate (close to high) reliability ($ICC=0.89$; 95% CI: 0.82-0.94 and $r=0.89$; $p<0.005$). Convergent validity was supported by significant correlations between the FACS-Fr/CF scores and the Tampa Scale for Kinesiophobia ($r=0.82$; $p<0.005$), the Pain Catastrophizing Scale ($r=0.72$; $p<0.005$) and the Hospital Anxiety and Depression Scale ($r=0.66$; $p<0.005$).

Conclusion: The present study provides evidence for the cross-cultural translation and psychometric validation of the FACS-Fr/CF. The FACS-Fr/CF exhibits a high internal consistency, a moderate (close to high) test-retest reliability, and good construct validity, suggesting its utility in assessing fear-avoidance beliefs in the French-speaking population. This validated tool can enhance the assessment and understanding of fear-avoidance behaviors and facilitate cross-cultural research in pain-related studies

Introduction

The fear-avoidance (FA) model is proposed as a possible explanation for the transition from acute to chronic pain in some patients [1,2]. According to this model, individuals who perceive their pain as threatening and who catastrophize will tend to develop fear of pain, avoid regular activities, and monitor excessively bodily sensations [1,3,4]. These responses may precipitate physical deconditioning, limit the ability to work and to participate in recreational/familial activities, and foster depression [1,3,4].

Several patient-reported outcome (PRO) questionnaires have been developed to quantify FA related concepts, including the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK) [5], the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS) [6], the Pain Catastrophizing Scale (PCS) [7], and the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) [8]. However, the FA model has significantly evolved in recent years, and none of these questionnaires comprehensively examine all the cognitive, emotional, and behavioral components of the model [9]. Although they have been used in a substantial number of peer-reviewed published research, the psychometric properties of these tools (including construct validity and sensitivity to change) have sometimes been called into question [10], and some of their items have received criticism for being either too narrowly defined (only applicable to a single situation) or overly broad (too vague or subject to interpretation) [11]. Furthermore, while pain-related avoidance can occur due to fear of injury or reinjury, fear of increased pain, or an actual increase in pain, none of these questionnaires attempt to distinguish between these different cases [12].

In an attempt to address these shortcomings, Neblett et al. (2015) have developed the Fear Avoidance Component Scale (FACS) [9], which includes items from other published FA related measures (TSK, PASS, PCS, FABQ). The FACS also includes items based on the Injustice Experience Questionnaire (IEQ) [13], designed to assess the degree to which chronic pain sufferers feel injustice in relation to their pain. All FACS items were created to assess specific fear avoidance related beliefs and feelings about a person's painful medical condition, such as cognitive (pain catastrophizing), affective (pain-related fear and anxiety), and behavioral (avoidance) constructs [9]. In addition, six items (15 to 20) were developed

to assess the specific types of activities and physical intensity of activities (from low to strenuous) that an individual avoids, and three items were developed to evaluate why the individual is avoiding these activities [9].

The original English version of the FACS has shown acceptable test-retest reliability ($r=0.90-0.94$) as well as acceptable internal consistency (Cronbach $\alpha=0.92$) [9]. The FACS has been translated and validated in several different languages. It has shown good psychometric properties in Serbian (test-retest reliability: ICC = 0.93; internal consistency: Cronbach $\alpha = 0.90$) [14], Spanish (convergent validity: $r=0.41$; internal consistency: Cronbach $\alpha=0.90-0.88$) [15], Gujarati (test-retest reliability: ICC=0.92; internal consistency: Cronbach $\alpha=0.83$) [16], Dutch (internal consistency: Cronbach $\alpha=0.92$; test-retest reliability: ICC=0.92, CI 0.80-0.96) [17] and Turkish (internal consistency: Cronbach $\alpha=0.815$; test-retest reliability: ICC=0.53-0.97).

There are currently about 321 million French speakers throughout the world. [18] However, a psychometrically validated French version of the FACS has not been made available to date. Clinical settings in French-speaking parts of the world – including France and Canada – could certainly benefit from a French version of this questionnaire. The aim of the current study was to translate the FACS into a common French version, including dialects of France and Canadian French (FACS-Fr/CF), and to assess the psychometric properties of the translated questionnaire – including internal consistency, test-retest reliability, and construct validity.

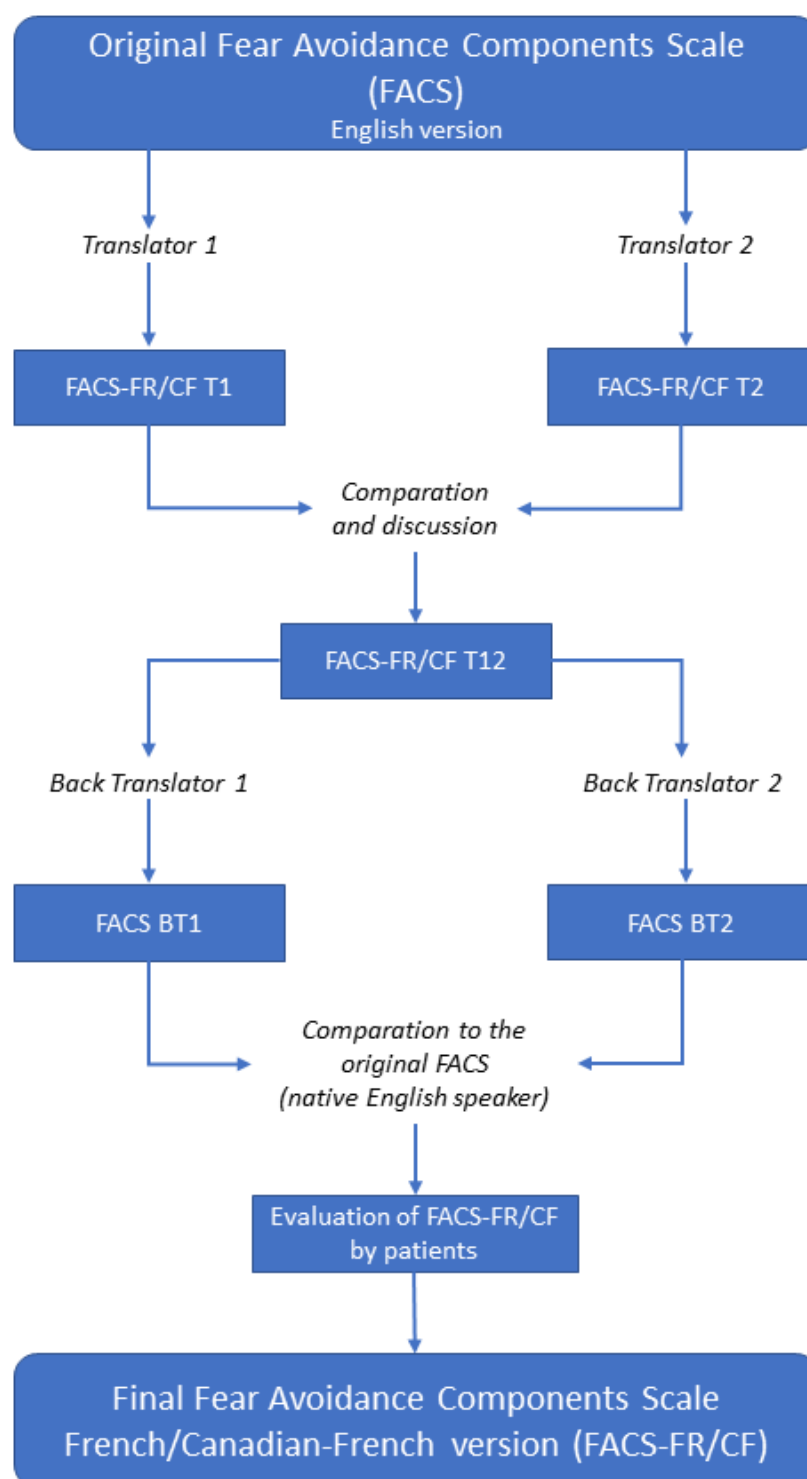
Materials and Methods

The study was approved by the ethics committee of the Research Center on Aging du Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie CHUS) and registered on the ClinicalTrials website (NCT05217017). This study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki [19].

Cross-cultural translation process

The translation was performed using a six-step process according to the guidelines for the cross-cultural adaptation process written by the American Association of Orthopaedic Surgeons and the Institute for Work & Health [20]. Before embarking on the cross-cultural translation process, we obtained permission from the original designers of FACS. Initial translation, synthesis, back translation, expert committee, test of the prefinal version and submission of the final version of the document to the one of the original developers (RN) were performed. For the initial translation, two independent translators (ST and SW), whose mother tongue was French, translated the scale from English to French. A synthesized version of the two translated questionnaires was completed after discussion with the translator and research team. Two independent translators (BVD and AS), blinded to the original scale and whose native language was English, then translated the synthesized version back to English. An expert committee, comprised of the four translators and the research team, consolidated the prefinal version.

The content validity of the French FACS was pre-tested by 10 healthcare professionals (including physiotherapists, nurses, neuropsychiatrists, and orthopedic surgeons) and 20 individuals (pain-free participants and painful patients including 10 in Quebec (Canada), and 10 in France. All of them tested the prefinal version by completing the questionnaire and evaluating their understanding of each item. Each person was invited to report any interpretation difficulties and other observations about each test item [20]. Based on participants' answers, only item 13 « La douleur causée par mon état de santé est un signal d'alerte indiquant que quelque chose ne va pas du tout chez moi » (“The pain from my medical condition is a warning signal that something is dangerously wrong with me”) turned into « La douleur causée par mon état de santé est un signal d'alerte indiquant que quelque chose ne va pas du tout » (“The pain from my medical condition is a warning signal that something is dangerously wrong”). This modification was made because of the end of the sentence (« chez moi »), suggesting a psychiatric disorder connotation in French. For the final step, the methods for obtaining the corrected French version (FACS-Fr/CF) were submitted to author (RN), one of the developers of the original FACS questionnaire (Fig 1). The cross-cultural translation process period ran from March 14, 2022 to March 31, 2022.

**Figure 1**

Flowchart of the development of the FACS-Fr/CF

Psychometric evaluation of the FACS-Fr/CF

After cross-cultural adaptation and translation, the final version of the FACS-Fr/CF questionnaire was administered to a sample of participants suffering from chronic pain to evaluate internal consistency, test-retest reliability, and convergent validity. This validation step was performed according to specialized pain medicine guidelines [21].

Study population

The target population for this study included patients with chronic musculoskeletal pain who spoke French as their first language and referred by a physician for a musculoskeletal condition at the hospital CIUSSS de l'Estrie-CHUS (convenience sampling method). The eligibility criteria were: 1) 18 years of age or older; 2) French as first language; and 3) chronic musculoskeletal pain for at least 3 months. Subjects were excluded if they were unable to consent, read or understand the study requirements (see Fig 2). The inclusion period ran from April 26, 2022 to November 1, 2022.

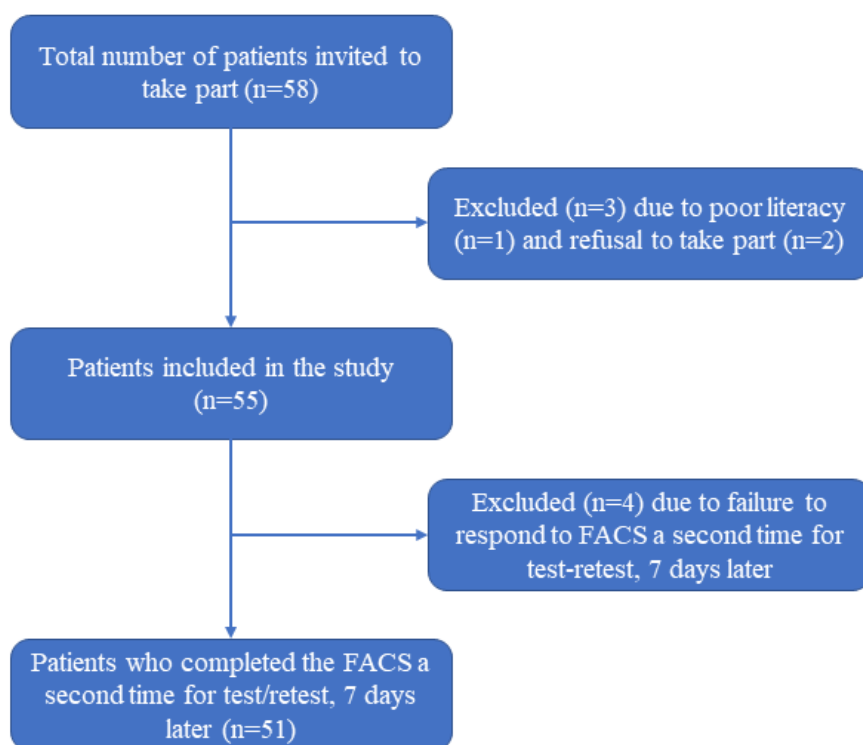


Figure 2

Patient recruitment flowchart

Sample size

According to previous studies aimed to validate PRO measures, and similarly to others studies assessed psychometrics properties of musculoskeletal disability questionnaires, we determined a sample size that allowed to provide reliable and valid properties, with a subject to item ratio superior to 2 [22–24]. Thus, we recruited 55 participants to meet the objectives of this study (50+10% loss) for the assessment of internal consistency, reliability and validity. This percentage of loss to follow-up was based on the latest research at the CHUS orthopedic service and on a systematic review focused on orthopedic clinical services [25].

Patient-reported outcome measures

The FACS is a self-reported questionnaire used to comprehensively measure and identify major FA components in patients with painful medical conditions based on the most recent FA model [11,26]. This questionnaire consists of 20 items on a Likert scale, ranging from 5 (completely agree) to 0 (completely disagree). The total score, which varies from 0 to 100, is calculated by adding the values of each item. The FACS includes 5 severity levels with increasing severity, based upon quintiles: Subclinical (0 to 20), Mild (21 to 40), Moderate (41 to 60), Severe (61 to 80), and Extreme (81 to 100). Psychometric properties of the FACS show high internal consistency ($\alpha = 0.92$) and high test-retest reliability ($r = 0.90-0.94$, $P < 0.01$) [26]. The Serbian version of FACS found 2 different factors; factor 1 dealt with “general fear avoidance” and included items 1-14, while factor 2 was related to “types of activities that are avoided” and included items 15-20) [14].

The Tampa Scale for Kinesiophobia - Canadian French version (TSK-CF) is a self-reported questionnaire used to assess kinesiophobia. The TSK-CF has demonstrated good psychometric properties (Cronbach’s $\alpha = 0.71$ and $ICC > 0.7$) [27,28]. This questionnaire consists of 17-items evaluated on a Likert scale, ranging from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree). The total score, which varies from 17 to 68, is calculated by adding the values of each item. There is no specific threshold to indicate a clinically disabling level of kinesiophobia [29].

The Pain Catastrophizing Scale - Canadian French version (PCS-CF) is a self-reported questionnaire used to measure catastrophic thoughts. The PCS-CF has shown good psychometric properties (Cronbach's $\alpha = 0.87$ and $ICC > 0.7$) [30–33]. This questionnaire consists of 13 items, rated on a Likert scale from 0 (not at all) to 4 (always), that can be categorized into three subscales: rumination (being unable to stop thinking about how much it hurts), amplification (exaggerating the threat value of pain sensations), and feelings of helplessness (feeling unable to cope with pain) [34]. The sum of the 13 items' values yields the final score, which ranges from 0 to 52. It has been suggested that a threshold score of 30 or higher can be used to identify people who have a clinically significant level of pain catastrophizing [35].

The Hospital Anxiety and Depression Scale - French Canadian version (HADS-FC) is a self-reported questionnaire used to measure the symptoms of anxiety and depression [36]. This questionnaire consists of 14 items intended to evaluate the severity of anxiety and depressive symptoms on two different subscales using a 4-point Likert-type scale (ranging between 0 and 3). Higher scores on the total scale indicate greater psychological distress. The internal consistency of the French version is good [37], with the depression subscale having Cronbach's α of 0.78 and the anxiety subscale having a Cronbach's α of 0.81.

Study process and procedures

Participants were recruited during an initial medical consultation visit at the orthopedic clinic of the CIUSSS de l'Estrie – CHUS. After the orthopedist completed the examination and written consent to participate was obtained, patients were asked to complete a short sociodemographic questionnaire (including sex, age, physician's diagnosis, pain duration and academic level) using an online REDCap platform (REDCap 12.4.2 - © 2023 Vanderbilt University) [38]. Patients were then asked to fill out the four questionnaires (FACS-Fr/CF, TSK-CF, PCS-CF, HADS-CF). The questionnaires were completed online (REDCap) or on paper, depending on the participants' convenience or preference.

Then, seven days later, the patients were asked to complete the FACS-Fr/CF a second time, in the same way as the first time (online or paper). This timeframe was short enough to avoid

significant clinical fluctuations from first completion and allow an appropriate test-retest evaluation [39].

Statistical analysis

Cronbach's alpha was used to assess the global internal consistency of the FACS-Fr/CF. We performed a global and confirmatory factors analysis (1 and 2) of the Serbian version. According to Wind *et al.*, 2005, $\alpha \geq 0.80$, $\alpha \geq 0.70$ and $\alpha < 0.70$ are considered as high, moderate and low, respectively [40].

The reliability was calculated with test-retest intraclass correlation coefficients (ICC) and Pearson correlation coefficients. According to Wind *et al.*, 2005, $ICC \geq 0.90$, $ICC \geq 0.75$ and $ICC < 0.75$ are considered as high, moderate and low, respectively [40].

Convergent validity was assessed using Pearson's correlation coefficients, comparing the FACS-Fr/CF with the TSK-CF, the PCS-CF, and the HADS-FC. According to Wind *et al.*, 2005, $r \geq 0.60$, $r \geq 0.30$ and $r < 0.30$ are considered as high, moderate and low, respectively [40]. Considering the constructs of these different questionnaires, we expected to find stronger correlations with TSK-CF, followed by the PCF-CF and the HADS-FC.

All statistical analyses were performed using SPSS® (version 21); the significance level set at $p=0.05$.

Results

Clinical characteristics of patients

Clinical characteristics of patients are provided in Table 1. Fifty-five (55) participants took part in the study, including 30 men (54.5%) and 25 women (45.5%). The average age for the total sample was 51.15 ± 16.47 years old. The average pain duration was 65.67 ± 86.80 months. The clinical diagnoses of the patients are given in Table 1. One subject each, for the remaining 10 patients, were diagnosed with the following: stenosing flexor tenosynovitis, femur elongation, cervical surgery, elbow fracture, ankle pain, complex regional pain syndrome (CRPS), neuropathy of upper limbs, patellofemoral syndrome, Baker's cyst,

crowned dens syndrome. The study ended on November 11, 2022 with the receipt of the last questionnaire.

Table 1
Clinical characteristics of patients

Characteristics	Total sample or mean (% or SD)
Age (years)	51.15 (16.47)
Sex	30 men (54.5%) 25 women (45.5%)
Diagnosis	Arthrosis (12) Tendinopathy (9) Coxalgia (8) Ligamentoplasty (6) Labrum tear (5) Tendon rupture (3) Low back pain (2) Other (10)
Pain duration (months)	65.67 (86.80)
FACS-Fr/CF (at first time)	47.35 (22.85)
PCF-CF	19.40 (13.81)
TSK-CF	40.94 (9.71)
HADS-FC	13.49 (8.06)
FACS-Fr/CF (retest 7 days later)	45.43 (21.84)

Internal consistency

The global internal consistency of FACS-Fr/CF calculated by Cronbach's alpha was high ($\alpha=0.94$, 95% CI: 0.91-0.96). For factors 1 and 2, the Cronbach's alpha was high for both ($\alpha=0.90$, 95% CI: 0.86-0.94 and $\alpha=0.90$, 95% CI: 0.85-0.94 respectively). The descriptive statistics and internal consistency for the FACS-Fr/CF items are shown in Table 2.

Reliability test retest

Test-retest reliability of the FACS-Fr/CF was moderate, close to high (ICC=0.89; 95% CI: 0.82-0.94 and $r=0.89$; $p<0.005$).

Convergent validity

The convergent validity was assessed with Pearson's correlation coefficients (unilateral). The FACS-Fr/CF scores were highly correlated with scores on the TSK-CF ($r=0.82$; $p < 0.005$), PCS-CF ($r=0.72$; $p < 0.005$) and HADS-FC ($r=0.66$; $p < 0.005$). All correlation coefficients are shown in Table 3.

Table 2

Internal consistency for the FACS-Fr/CF items

FACS-Fr/CF items	Corrected total-item correlation	Cronbach's alpha if item deleted
1	.475	.934
2	.519	.934
3	.643	.931
4	.693	.930
5	.677	.931
6	.451	.935
7	.641	.931
8	.740	.930
9	.708	.930
10	.641	.931
11	.727	.930
12	.299	.938
13	.516	.934
14	.617	.932
15	.634	.932
16	.722	.930
17	.617	.932
18	.826	.928
19	.695	.930
20	.652	.931

Table 3

Pearson's correlations (2-tailed) among PROs

	FACS-Fr/CF^a	PCS-CF^b	TSK-CF^c
PCS-CF^b	0.72***	-	
TSK-CF^c	0.82***	0.61***	-
HADS-FC^d	0.66***	0.69***	0.66***

*** means $p < 0.005$ ^aFear Avoidance Components Scale - French/Canadian French version^bPain Catastrophizing Scale - Canadian French version^cTampa Scale for Kinesiophobia - Canadian French version^dHospital Anxiety and Depression Scale - French Canadian version

Discussion

This study aimed to establish and validate a cross cultural adaptation of the FACS questionnaire in French and Canadian French, using the guidelines for questionnaires in pain medicine proposed by Tsang, Royse and Terkawi [21]. Following a forward and backward translation process, and feedback from 10 healthcare professionals and 20 patients, a final version of the FACS-Fr/CF was established. The psychometric properties were then assessed in a sample of 55 chronic pain patients who completed the final FACS-Fr/CF on 2 occasions at a 2-week interval, as well as 3 other questionnaires, which assessed related constructs.

Global internal consistency of FACS-Fr/CF was high ($\alpha=0.94$), and comparable to the original FACS ($\alpha=0.92$) [26]. The internal consistency of the 2 factors identified previously in the Serbian version was also high, despite the relatively small number of items for factor 2. Test-retest reliability of the FACS-Fr/CF was moderate, very close to high. These values are consistent with those obtained for the original version ($r = 0.90-0.94$, $P < 0.01$) [26].

For convergent validity, we assessed the relationship between the scores of the FACS-Fr/CF, the TSK-CF, the PCS-CF and the HADS-FC. A previous study with the Spanish and Turkish versions of the FACS found a moderate and strong correlation with the Spanish and Turkish version of the TSK, with a coefficient $r=0.39$ and $r=0.56$ respectively [41,42]. In the present study, we observed a high correlation between the FACS-Fr/CF and the TSK-CF ($r=0.82$). As expected, the correlation was higher with the TSK-CF, compared to the PCS-CF ($r=0.72$)

and the HADS-FC ($r=0.66$), suggesting that the constructs underlying the FACS and TSK are particularly close [26]. This finding is perhaps not so surprising when we bear in mind that some of the items from the FACS were borrowed directly from the TSK [9].

We also examined the convergent validity of FACS, by assessing its relationship with the PCS. In previous studies, the Spanish version showed a moderate correlation with the PCS ($r=0.49$ to 0.53) [41,43], and the Serbian and Turkish versions showed a high correlation ($r=0.77$ and $r=0.68$ respectively) [14,42]. The high correlation between the FACS-Fr/CF and PCS-CF ($r=0.72$; $p < 0.005$) was very close to the Serbian and Turkish versions.

FA is frequently associated with anxiety [44] and depression [45]. Though anxiety and depression are related to FA, these constructs are somewhat different [46]. The association between FACS-Fr/CF and HADS-FC scores was therefore expected to be weaker than those observed between the FACS-Fr/CF and TSK-CF, and between the FACS-Fr-CF and PCS-CF.

All in all, the pattern of convergent validity results in the present study is consistent with the a priori assumptions that postulated a higher correlation coefficient between FACS-Fr/CF and TSK-CF scores [47,48], followed by the PCS-CF (with symptoms of helplessness, rumination and magnification being an important component of the FA model [49]) and by the HADS-FC [50].

This work provides an important basis for the future use of the FACS-Fr/CF in assessing fear-avoidance beliefs in various French-speaking cultural contexts.

This study has a number of strengths and limitations. One strength was that the American Association of Orthopedic Surgeons and the Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments recommendations were followed in the cross-cultural adaptation and validation process. Furthermore, the FACS-Fr/CF was developed as a standardized version, accommodating two distinct French language dialects (France and Canada). As a result, it has potential for broad applicability across diverse French-speaking regions, worldwide. However, it is important to exercise caution when using the instrument

in specific contexts, as further validation studies may be necessary to ensure its appropriateness for local linguistic variations and cultural nuances.

An important limitation of this study concerns recruitment, as the 55 patients included in the sample were recruited from a single hospital – a situation that may raise questions about the generalizability of the results. However, it is important to note that this limitation may be partially mitigated by the important variability observed among the pain conditions encompassed within the sample. Nonetheless, extrapolating the results to broader chronic pain populations, outside the specific context of the study, should be done with caution.

Conclusions

This is the first translation, intercultural adaptation and validation study of the FACS in French version, including dialects of France and Canadian French. The FACS-Fr/CF showed a high global internal consistency and moderate (very close to high) test-retest reliability. The convergent validity of the FACS-Fr/CF was demonstrated by positive correlations with TSK, PCS and HADS.

Conflict of Interest

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

Funding

This study was funded by *Fond de Recherche et Enseignement en Orthopédie de Sherbrooke* (FREOS). GL received salary support by the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS, Senior clinical research scholar). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgments

We would especially like to thank Doctor Stéphane Ricard and the orthopedic service of *CIUSSS de l'Estrie-CHUS* for recruiting participants, as well as Professor Cynthia Gagnon for her help with the translation process.

References

1. Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*. 2000/04/27 ed. 2000;85: 317–332. doi:10.1016/s0304-3959(99)00242-0
2. 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. doi:10.1016/0005-7967(83)90009-8
3. Vlaeyen JWS, Kole-Snijders AMJ, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PHTG. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehab*. 1995;5: 235–252. doi:10.1007/BF02109988
4. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain*. 2012;153: 1144–1147.
5. Miller RP, Kori SH, Todd DD. The Tampa Scale: a measure of kinesiophobia. *The Clinical journal of pain*. 1991;7: 51.
6. McCracken LM, Zayfert C, Gross RT. The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. *Pain*. 1992;50: 67–73. doi:10.1016/0304-3959(92)90113-P
7. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7: 524–532. doi:10.1037//1040-3590.7.4.524
8. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*. 1993;52: 157–168. doi:10.1016/0304-3959(93)90127-B
9. Neblett R, Mayer TG, Hartzell MM, Williams MJ, Gatchel RJ. The Fear-avoidance Components Scale (FACS): Development and Psychometric Evaluation of a New Measure of Pain-related Fear Avoidance. *Pain Pract*. 2015;16: 435–450. doi:10.1111/papr.12333
10. Lundberg M, Grimby-Ekman A, Verbunt J, Simmonds MJ. Pain-related fear: a critical review of the related measures. *Pain Res Treat*. 2011;2011: 494196. doi:10.1155/2011/494196
11. Pincus T, Smeets RJEM, Simmonds MJ, Sullivan MJL. The fear avoidance model disentangled: Improving the clinical utility of the fear avoidance model. *Clin J Pain*. 2010;26: 739–746. doi:10.1097/AJP.0b013e3181f15d45
12. Rainville J, Smeets RJEM, Bendix T, Tveito TH, Poiraudéau S, Indahl AJ. Fear-avoidance beliefs and pain avoidance in low back pain--translating research into clinical practice. *Spine J*. 2011;11: 895–903. doi:10.1016/j.spinee.2011.08.006
13. Sullivan MJ, Adams H, Horan S, Maher D, Boland D, Gross R. The role of perceived injustice in the experience of chronic pain and disability: scale development and validation. *J Occup Rehabil*. 2008/06/10 ed. 2008;18: 249–61. doi:10.1007/s10926-008-9140-5

14. Knezevic A, Neblett R, Gatchel RJ, Jeremic-Knezevic M, Bugarski-Ignjatovic V, Tomasevic-Todorovic S, et al. Psychometric validation of the Serbian version of the Fear Avoidance Component Scale (FACS). *PLoS One*. 2018;13: e0204311. doi:10.1371/journal.pone.0204311
15. Cuesta-Vargas AI, Neblett R, Gatchel RJ, Roldán-Jiménez C. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish fear-avoidance components scale and clinical implications in primary care. *BMC Fam Pract*. 2020;21: 44. doi:10.1186/s12875-020-01116-x
16. Bid DD, Neblett R, Alagappan TR, Patel CJ, Patel KN, Patel RL, et al. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the Gujarati fear-avoidance components scale. *Physiotherapy-The Journal of Indian Association of Physiotherapists*. 2020;14: 98.
17. De Baets L, Sergooris A, Neblett R, Matheve T, Mingels S, Van Goethem A, et al. The development and measurement properties of the Dutch version of the fear-avoidance components scale (FACS-D) in persons with chronic musculoskeletal pain. *Scand J Pain*. 2022. doi:10.1515/sjpain-2022-0046
18. Organisation internationale de la Francophonie. La langue française dans le monde, Synthèse 2022. Consulted on : 2022-10-07. Available at: https://www.francophonie.org/sites/default/files/2022-03/Synthese_La_langue_francaise_dans_le_monde_2022.pdf. Gallimard. 2022.
19. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. [cited 24 Nov 2020]. Available: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
20. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25: 3186–3191. doi:10.1097/00007632-200012150-00014
21. Tsang S, Royse CF, Terkawi AS. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi J Anaesth*. 2017;11: S80–S89. doi:10.4103/sja.SJA_203_17
22. Anthoine E, Moret L, Regnault A, Sébille V, Hardouin J-B. Sample size used to validate a scale: a review of publications on newly-developed patient reported outcomes measures. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12: 2. doi:10.1186/s12955-014-0176-2
23. Albert V, Coutu M-F, Durand M-J. [Psychometrics of the Eschelle questionnaire to measure self efficacy in work capacity]. *Can J Occup Ther*. 2011;78: 311–317. doi:10.2182/cjot.2011.78.5.6
24. Albert V, Coutu M-F, Durand M-J. Internal consistency and construct validity of the Revised Illness Perception Questionnaire adapted for work disability following a musculoskeletal disorder. *Disability & Rehabilitation*. 2013;35: 557–565. doi:10.3109/09638288.2012.702849

25. Somerson JS, Bartush KC, Shroff JB, Bhandari M, Zelle BA. Loss to follow-up in orthopaedic clinical trials: a systematic review. *Int Orthop*. 2016;40: 2213–2219. doi:10.1007/s00264-016-3212-5
26. Neblett R, Mayer TG, Hartzell MM, Williams MJ, Gatchel RJ. The Fear-avoidance Components Scale (FACS): Development and Psychometric Evaluation of a New Measure of Pain-related Fear Avoidance. *Pain Pract*. 2016;16: 435–450. doi:10.1111/papr.12333
27. French DJ, Roach PJ, Mayes S. Peur du mouvement chez des accidentés du travail: L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). [Fear of movement in injured workers: The Tampa Scale of Kinesiophobia.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*. 2002;34: 28–33. doi:10.1037/h0087152
28. Weermeijer JD, Meulders A. Clinimetrics: Tampa Scale for Kinesiophobia. *Journal of Physiotherapy*. 2018;64: 126. doi:10.1016/j.jphys.2018.01.001
29. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*. 1995;62: 363–372.
30. French DJ, Noël M, Vigneau F, French JA, Cyr CP, Evans RT. L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF: Adaptation canadienne en langue française de l'échelle «Pain Catastrophizing Scale». [PCS-CF: A French-language, French-Canadian adaptation of the Pain Catastrophizing Scale.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*. 2005;37: 181–192. doi:10.1037/h0087255
31. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, Hauptmann W, Jones J, O'Neill E. Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of Behavioral Medicine*. 1997;20: 589–605. doi:10.1023/A:1025570508954
32. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7: 524–532. doi:10.1037//1040-3590.7.4.524
33. Tremblay I, Beaulieu Y, Bernier A, Crombez G, Laliberté S, Thibault P, et al. Pain Catastrophizing Scale for Francophone Adolescents: a preliminary validation. *Pain Res Manag*. 2008;13: 19–24.
34. Osman A, Barrios FX, Gutierrez PM, Kopper BA, Merrifield T, Grittmann L. The Pain Catastrophizing Scale: further psychometric evaluation with adult samples. *J Behav Med*. 2000;23: 351–365.
35. Sullivan MJ. The Pain Catastrophizing Scale. 2009; 36.
36. Roberge P, Doré I, Menear M, Chartrand É, Ciampi A, Duhoux A, et al. A psychometric evaluation of the French Canadian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a large primary care population. *Journal of Affective Disorders*. 2013;147: 171–179. doi:10.1016/j.jad.2012.10.029
37. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry*. 2014;14: 354. doi:10.1186/s12888-014-0354-0

38. Garcia KKS, Abrahão AA. Research Development Using REDCap Software. *Healthc Inform Res.* 2021;27: 341–349. doi:10.4258/hir.2021.27.4.341
39. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health measurement scales: A practical guide to their development and use*, 5th ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2015. pp. xiii, 399. doi:10.1093/med/9780199685219.001.0001
40. Wind H, Gouttebarga V, Kuijer PPFM, Frings-Dresen MHW. Assessment of functional capacity of the musculoskeletal system in the context of work, daily living, and sport: a systematic review. *J Occup Rehabil.* 2005;15: 253–272. doi:10.1007/s10926-005-1223-y
41. Gutiérrez-Sánchez D, Roldán-Jiménez C, Pajares B, Alba E, Cuesta-Vargas AI. Validity and reliability of the Spanish fear-avoidance components scale in breast cancer survivors. *European Journal of Cancer Care.* 2021;30: e13506. doi:10.1111/ecc.13506
42. Turan K, Sari Z, Özden F. Psychometric properties of the Turkish version of the fear avoidance components scale in patients with chronic pain related to musculoskeletal disorders. *Wien Klin Wochenschr.* 2023. doi:10.1007/s00508-023-02224-1
43. Pérez-Cruzado D, Roldan-Jimenez C, Iglesias-Campos M, Pajares B, Alba E, Cuesta-Vargas A. Validation of pain catastrophizing scale on breast cancer survivor. *Pain Pract.* 2022;22: 711–717. doi:10.1111/papr.13163
44. Pincus T, Vogel S, Burton AK, Santos R, Field AP. Fear avoidance and prognosis in back pain: a systematic review and synthesis of current evidence. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 3999–4010. doi:10.1002/art.22273
45. Brindisino F, Garzonio F, DI Giacomo G, Pellegrino R, Olds M, Ristori D. Depression, fear of re-injury and kinesiophobia resulted in worse pain, quality of life, function, and level of return to sport in patients with shoulder instability. A systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2022. doi:10.23736/S0022-4707.22.14319-7
46. Sloan E, Hall K, Moulding R, Bryce S, Mildred H, Staiger PK. Emotion regulation as a transdiagnostic treatment construct across anxiety, depression, substance, eating and borderline personality disorders: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2017;57: 141–163. doi:10.1016/j.cpr.2017.09.002
47. Abma IL, Rovers M, van der Wees PJ. Appraising convergent validity of patient-reported outcome measures in systematic reviews: constructing hypotheses and interpreting outcomes. *BMC Res Notes.* 2016;9: 226. doi:10.1186/s13104-016-2034-2
48. French DJ, France CR, Vigneau F, French JA, Evans RT. Fear of movement/(re)injury in chronic pain: a psychometric assessment of the original English version of the Tampa scale for kinesiophobia (TSK). *Pain.* 2007;127: 42–51. doi:10.1016/j.pain.2006.07.016
49. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment.* 1995;7: 524–532. doi:10.1037//1040-3590.7.4.524
50. Djukanovic I, Carlsson J, Årestedt K. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65–80 years old? A psychometric

evaluation study. Health Qual Life Outcomes. 2017;15: 193. doi:10.1186/s12955-017-0759-9

DISCUSSION

Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'apporter une contribution aux connaissances sur le rôle de la kinésiophobie dans les interactions entre la douleur, l'excitabilité corticospinale et l'analgésie endogène ainsi que d'évaluer le rôle joué par la kinésiophobie dans le contrôle moteur, en testant l'hypothèse selon laquelle le niveau de kinésiophobie serait un facteur influençant le comportement moteur lors d'une tâche de pointage réalisée en condition douloureuse. Un troisième objectif, plus méthodologique, était de proposer une traduction et la validation d'une nouvelle échelle d'évaluation de la kinésiophobie qui pourrait avoir de meilleures propriétés psychométriques.

Interactions entre douleur, système moteur et analgésie endogène

Dans ce travail, nous avons tout d'abord confirmé que les variations de l'excitabilité corticospinale étaient liées à l'analgésie endogène en montrant que les réponses CPM sont associées aux changements de pente des courbes I/O pour le muscle premier interosseux dorsal de la main (éloigné du site douloureux), mais, paradoxalement pas pour le muscle deltoïde antérieur pourtant exposé à la douleur (article 1). Nos résultats montrent également que le niveau de kinésiophobie (faible ou élevé) conditionne la relation entre la réponse CPM et les changements induits par la douleur sur l'excitabilité corticospinale du deltoïde antérieur (proche du site douloureux), représenté par le S_{50} . Ces résultats montrent qu'un taux de recrutement accru des voies corticospinales (augmentation des pentes I/O) en présence de douleur était associé à une réponse CPM plus efficace, correspondante à l'installation d'une analgésie et que le niveau de kinésiophobie interférait dans la relation entre l'excitabilité corticospinale (décalage du S_{50}) et la réponse CPM. Ces résultats laissent penser que la kinésiophobie pourrait, au moins en partie, être impliquée dans des processus corticaux d'adaptation à la douleur en lien avec les systèmes d'inhibition endogène de la douleur.

Dans l'étude suivante (articles 2 & 3) nous avons exploré les effets de la kinésiophobie et de la douleur sur le système moteur, incluant l'excitabilité corticospinale, l'activité EMG, les synergies d'activations et la cinématique durant une tâche de pointage du membre supérieur.

Nous avons observé que la douleur diminuait l'activité EMG du deltoïde et du trapèze (pics et aires sous la courbe), mais influençait aussi la cinématique avec une diminution des pics de vitesse au coude et à l'épaule (article 2). Nous avons également constaté que l'effet d'interaction entre la douleur et la kinésiophobie avait réduit de la distance doigt-cible chez les individus présentant de hauts niveaux de kinésiophobie et que cette réduction était d'autant plus importante que le score TSK était élevé (article 2). Une kinésiophobie élevée était également corrélée à une augmentation de l'excitabilité corticospinale du deltoïde antérieur sur lequel était appliquée la douleur (augmentation des pentes des courbes I/O et réduction du S_{50}) (articles 2 et 3), mais n'a pas d'effet direct sur la synergie musculaire (article 3). Néanmoins, nos résultats montrent qu'une augmentation de l'excitabilité corticospinale (augmentation des pentes des courbes I/O et réduction du S_{50}), souvent liée à une kinésiophobie élevée, est associée à des changements de synergies musculaires (article 3). La douleur a donc un effet d'inhibition sur l'activité EMG et en partie sur la cinématique, mais, ajoutée à une kinésiophobie élevée, elle favorise la linéarité du déplacement du doigt vers la cible sans pour autant être liée directement à des modifications de synergie musculaire.

En considérant l'ensemble de ces premiers travaux, nous pouvons voir que la corrélation entre la kinésiophobie et la modification de l'excitabilité corticale à proximité du site douloureux confirme nos résultats antérieurs (Duport et al., 2022). Une kinésiophobie élevée est associée à une augmentation du taux de recrutement corticospinal, à travers une augmentation de la pente des courbes I/O, et à une augmentation de l'excitabilité corticospinale à travers une diminution du S_{50} . Cette augmentation a été également associée à de meilleures analgésies endogènes, évaluées grâce à la CPM, ce qui est cohérent avec les études antérieures (Granovsky et al., 2019; Martel et al., 2023). Cependant, cette relation n'a été observée que pour un muscle distant du site douloureux (mais sur le même membre), et n'a pas été observée avec le S_{50} , suggérant que c'est la modification du taux de recrutement corticospinal qui est associé à l'analgésie endogène plutôt que la modification du seuil d'excitabilité corticospinale. Ces observations semblent être en accord avec une étude montrant qu'une CPM efficace était associée avec des périodes de silence cortical plus courtes (Tarragó et al., 2016) évoquant une désinhibition engendrée par une diminution

d'activité des neurones GABAergiques (McDonnell et al., 2006). Or, il a justement été montré qu'une telle diminution de l'activité des neurones GABAergiques engendrait généralement une augmentation de la pente I/O chez des sujets sains (Bernardino et al., 2022). Il est donc tentant d'imaginer que l'augmentation de pente observée sur la courbe du FDI, à distance de la douleur, mais sur le même membre, puisse être due à de tels mécanismes intracorticaux et qu'ils soient en faveur d'une réponse efficace de l'analgésie endogène face à la douleur. Il pourrait être intéressant d'explorer le fonctionnement des circuits inhibiteurs intracorticaux dans un paradigme de douleur expérimentale semblable à celui que nous avons mis en place pour l'étude 2. La mesure de l'efficacité de la transmission GABA B (via l'évaluation de la période de silence et de l'inhibition intracorticale à longue latence) ou GABA A (via l'évaluation de l'inhibition intracorticale à courte latence) et leur interaction mutuelle via l'évaluation de la désinhibition corticale tardive pourrait permettre de répondre à ces questions de la place des circuits intracorticaux inhibiteurs dans l'adaptation de la commande motrice et de l'excitabilité corticospinale à la douleur selon le niveau de kinésiophobie.

L'augmentation des pentes I/O associée à la fois à des réponses CPM plus efficaces et à une kinésiophobie élevée peut sembler paradoxale. En effet, le fait de déclencher une analgésie endogène efficace et rapide face à une douleur expérimentale pourrait laisser croire à une pérennisation du phénomène qui permettrait au sujet d'éviter l'apparition de douleur chronique. Or, il a été montré que l'analgésie endogène s'émousse avec le temps (Gagné et al., 2020), ce qui pourrait être différent avec des sujets moins kinésiophobes qui ne présentent pas d'augmentation des pentes I/O directement après l'induction de la douleur. Il est possible d'envisager que chez ces derniers, l'analgésie endogène soit plus progressive et que son installation nécessite une douleur qui dure dans le temps afin d'éviter un phénomène d'émoussement. Néanmoins, il convient de rappeler que ce raisonnement ne peut pas être fait pour l'excitabilité corticospinale du deltoïde antérieur. Malgré l'absence de corrélation entre les changements observés sur les pentes des courbes I/O du deltoïde et l'efficacité de l'analgésie endogène, il est possible que cette association soit effectivement inexistante, mais également que nous n'ayons pas la puissance statistique pour la révéler ou encore qu'elle soit médiée par d'autres processus demeurant non identifiés. Même si le deltoïde antérieur

et le premier interosseux dorsal de la main ont été testés en actif, leur fonction, et donc leur possibilité de compensation fonctionnelle, ainsi que leur plasticité cérébrale restent très différentes (Foysal & Baker, 2019; Okwumabua et al., 2024), ce qui pourrait impacter nos résultats. Il est possible que certaines régions corticales comme celles associées à la main soient plus impliquées dans l'analgésie endogène que d'autres régions, comme illustré par les protocoles de stimulation en TMS répétitive au niveau de la zone de la main, qui s'avèrent souvent plus efficaces pour soulager la douleur que celle de la zone somatotopique correspondante (Andre-Obadia et al., 2018; Jetté et al., 2013).

Ces divergences de comportement du système moteur nous amènent à nous pencher sur les différentes théories d'adaptation du mouvement face à la douleur ainsi qu'aux résultats de nos autres études. Nous avons observé qu'une douleur appliquée en regard du muscle deltoïde antérieur provoquait globalement une inhibition de l'activité musculaire du deltoïde antérieur et de son agoniste, le trapèze supérieur, dans la réalisation du mouvement de pointage. De plus, nos observations montrent une diminution globale de la vitesse et du déplacement des parties du corps en relation avec la zone douloureuse. Toutes ces adaptations sont en accord avec la théorie de Lund sur l'adaptation à la douleur, qui suggère une diminution de l'activité des muscles douloureux et de leurs agonistes (Lund et al., 1991), mais notre étude apporte un niveau de compréhension supplémentaire en montrant que la diminution de la mobilité du doigt au profit de la trajectoire directe est influencée par la kinésiophobie. Bien que ce comportement ait déjà été observé récemment dans une population souffrant déjà de douleur chronique (Devecchi et al., 2022), nos résultats montrent qu'un changement peut se produire en amont de l'installation de la douleur chronique, dès les premiers temps de l'apparition de la douleur aiguë. L'apport de l'aspect psychoaffectif de la kinésiophobie en phase douloureuse très précoce vient conforter et raffiner la théorie contemporaine de l'adaptation du système moteur dans la douleur décrite par Paul Hodges et coll. en 2011 puis 2015 (Hodges & Smeets, 2015; Hodges & Tucker, 2011) (**Figure 9**). En s'appuyant sur ces théories, il est possible de faire des parallèles entre les comportements observés dans nos populations soumises à une douleur et les changements suggérés par les modèles à différents niveaux, et ce, en distinguant les individus en fonction du niveau de kinésiophobie qui va impacter leur processus d'adaptation à la douleur.

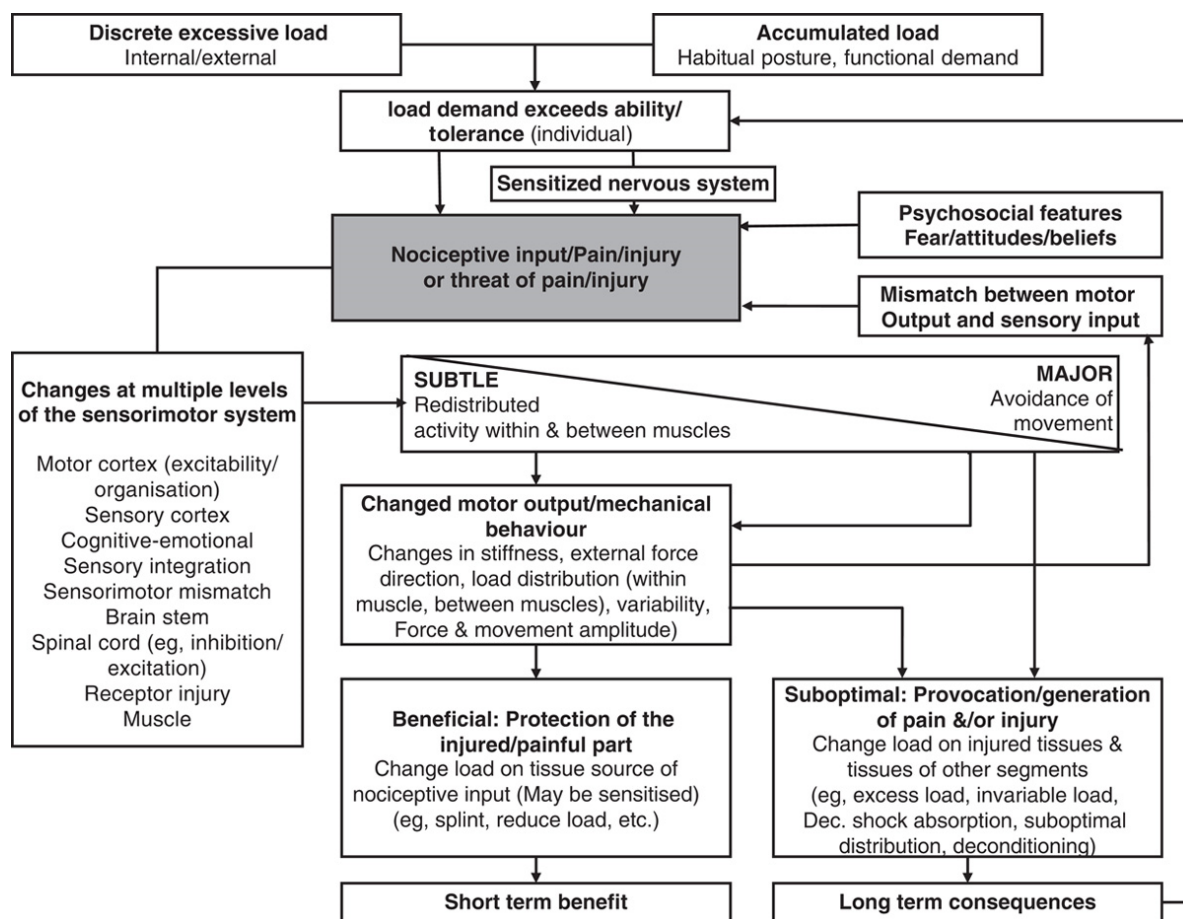


Figure 9. Théorie contemporaine de l'adaptation motrice de la douleur

Tirée de Hodges & Smeets (2015), et reproduit avec la permission de l'éditeur.

Une kinésiophobie basse pourrait induire des changements dits « bénéfiques », incluant des modifications « subtiles » telles qu'une diminution de l'excitabilité corticospinale (diminution des pentes I/O et augmentation du S_{50}) tout en ayant un impact moindre sur les synergies musculaires. Ces phénomènes pourraient potentiellement permettre une discrète réorganisation des contraintes mécaniques pour décharger les tissus douloureux sans toutefois de changement dit « majeur » dans l'exécution du mouvement. À l'inverse, une kinésiophobie haute pourrait induire des changements dits « sous optimaux », incluant une augmentation de l'excitabilité corticospinale (augmentation des pentes I/O et diminution du S_{50}) et une modification plus nette des synergies musculaires, qui ne sont d'ailleurs pas sans rappeler les constats faits chez les personnes souffrant de douleur chronique (Ferreira et al., 2023; Parker et al., 2016). Ce type d'adaptation pourrait viser la diminution de l'amplitude

du mouvement (comme observé dans notre article 2) par peur-évitement et engendrer des changements dits « majeurs » en modifiant la synergie musculaire qui pourrait mettre en tension des structures de manière inadaptées et, *in fine*, contribuer à l'installation de raideurs et à un déconditionnement. Dans le cas des individus avec une kinésiophobie « moyenne », il est possible d'envisager un équilibre entre les 2 profils cités précédemment, avec un comportement neurophysiologique plus panaché. Plus récemment, un modèle de dysfonctionnement du mouvement lié à la douleur a émergé, basé sur les objectifs d'une tâche et sur les rétroactions sensorielles associées, tout en accordant une grande importance à la peur liée au mouvement (Kantak et al., 2022). Ce modèle décrit comment la décision d'éviter la douleur, due à une kinésiophobie élevée par exemple, peut conduire à une inadéquation entre la sensation attendue et la sensation douloureuse réellement perçue. Cette inadéquation provoquerait des adaptations du SNC, comme des altérations de l'excitabilité corticospinale et une modification de la synergie musculaire, pouvant amener à des déficits d'activation volitive, des activations musculaires retardées et des co-activations anormales autour des zones douloureuses. Ce modèle semble cohérent avec nos résultats, qui viennent le conforter tout en apportant des précisions sur les aspects neurophysiologiques qu'il convoque.

Kinésiophobie : Induction expérimentale et causalité

L'étude pilote à l'origine de l'article 4 visait à évaluer la faisabilité de mener un essai contrôlé randomisé en double aveugle, utilisant un faux diagnostic échographique de l'épaule chez des sujets non douloureux afin d'induire de la kinésiophobie. Nous avons récolté des données préliminaires sur l'impact de cette tentative sur les changements d'excitabilité corticospinale en réponse à une douleur expérimentale. Les résultats ont révélé que chez nos participants sans antécédent de douleur à l'épaule, le faux diagnostic échographique ne permettait pas d'augmenter le niveau de kinésiophobie et n'avait aucun impact sur l'excitabilité du cortex moteur. La douleur semble nécessaire à l'induction de kinésiophobie dans le contexte de notre étude, et nous fait nous interroger d'une part sur l'efficacité des méthodes pour l'induire expérimentalement, et d'autre part sur ce qu'est la kinésiophobie sur le plan neurobiologique. À ce titre, les techniques de neuroimagerie commencent à apporter des éléments de

compréhension en proposant des bases neuroanatomiques de connectivité cérébrale sous-jacente.

Des travaux montrent notamment que la kinésiophobie est déjà présente au sein de la population générale asymptomatique et sans antécédent de douleur (Buer & Linton, 2002). Dans une étude cherchant à savoir s'il existait un fonctionnement neuronal différent chez les individus non douloureux avec un haut niveau de kinésiophobie ou un niveau bas, Meier et coll. ont montré une augmentation de l'activité de l'amygdale chez les individus les plus kinésiophobes visualisant des scènes potentiellement dangereuses pour le dos alors que la connectivité entre la région pré-génitale du cortex cingulaire antérieur et l'amygdale était accrue chez les sujets moins kinésiophobes (Meier et al., 2015). Ces résultats suggèrent que ces différences liées à la kinésiophobie préexistent antérieurement à toute expérience douloureuse, même si les résultats de notre article 4, conformément au modèle de peur-évitement, suggèrent que la douleur (ou des antécédents de douleurs) est nécessaire pour engendrer un changement de comportement chez les sujets. Dans une autre étude, les mêmes auteurs ont utilisé l'IRMf chez des patients atteints de lombalgies chroniques et des sujets sains non douloureux qui visualisaient des vidéos montrant des activités potentiellement dangereuses pour le dos, afin d'identifier un éventuel traitement neuronal différentiel de la peur en fonction de la kinésiophobie (Meier et al., 2016). Les résultats ont d'abord confirmé que la kinésiophobie était positivement corrélée à l'activité cérébrale dans les régions du cerveau liées à la peur, telles que l'amygdale et l'insula, mais aussi que la kinésiophobie avait un effet différent entre les patients atteints de lombalgies chroniques et les sujets sans douleur dans l'amygdale et dans sa connectivité avec l'insula antérieure.

Ces résultats semblent être confirmés par d'autres travaux d'IRMf qui ont étudié les corrélats neuronaux de l'imagination de certains mouvements impliquant le dos ou d'autres régions, chez des patients souffrant de lombalgie chronique et chez des participants sans douleur (Barke et al., 2016). Les participants ont visionné des images de mouvements sollicitant le dos ainsi que des postures neutres et ont reçu pour instruction d'imaginer qu'ils exécutaient eux-mêmes l'activité représentée. Paradoxalement, lorsqu'ils imaginaient des mouvements sollicitant le dos, les patients avec une kinésiophobie élevée et les témoins sans douleur

présentaient une activité similaire de l'hippocampe antérieur plus forte que les patients avec une kinésiophobie basse. Cela peut indiquer que le fait d'imaginer des mouvements de sollicitation du dos a déclenché un sentiment aversif lié à la douleur ou au danger chez les témoins et les participants avec une kinésiophobie élevée, mais pas chez les participants avec une kinésiophobie basse. L'une des hypothèses ayant été émises serait que l'aspect aversif envers les mouvements sollicitant le dos soit similaire chez les témoins et les lombalgiques avec une kinésiophobie élevée, mais que les patients montrant une kinésiophobie faible utilisent une sorte de stratégie leur permettant de réagir différemment aux événements sollicitant le dos (Barke et al., 2016). L'hippocampe antérieur étant activé durant une tâche de mouvement imaginé (Burman, 2021), mais aussi dans la perception, l'imagination et le rappel de scènes et d'événements passé (Zeidman & Maguire, 2016), il est également possible que les témoins doivent se concentrer pour anticipent une douleur qu'ils n'ont jamais expérimenté et que les patients avec une kinésiophobie élevée se remémorent un mouvement anxiogène avec plus d'intensité que les patients avec une faible kinésiophobie. À contrario, pour ces derniers, qui n'ont pas à faire un effort d'imagination comme les témoins, se remémorent le mouvement sans intensité particulière comme les patients avec une forte kinésiophobie.

Pour aller plus loin que la visualisation ou le mouvement imaginé, d'autres travaux ont été menés en impliquant des activations musculaires réelles. Il a par exemple été montré qu'une kinésiophobie élevée était positivement associée à une plus grande activité dans le réseau cérébello-frontal (impliqué dans la douleur provoquée par le mouvement) chez les patientes souffrant de douleurs fémoro-patellaire lors d'une contraction du quadriceps (Barber Foss et al., 2022). De manière spécifique, une kinésiophobie importante était positivement associée à une plus grande activité neuronale dans 2 régions, la crus II et la crus I du cervelet droit (partie antérieure du pédoncule cérébral qui contient les voies motrices), et dans le gyrus para cingulaire et le pôle frontal gauche (partie la plus antérieure du lobe frontal). Néanmoins, il est possible que ces corrélats neuronaux de la kinésiophobie puissent être uniquement sensibles à la douleur par pression du genou, et non à un mouvement (contraction du quadriceps seule) ou alors qu'il est nécessaire de s'attendre à la douleur, ou de l'avoir déjà expérimentée dans les mêmes conditions, pour activer les zones clés de la kinésiophobie.

Les futures études cherchant à manipuler la kinésiophobie de participants sans douleur et sans conditionnement pourraient avoir de meilleurs résultats avec des sujets ayant des antécédents de pathologie localisée sur la zone étudiée. D'autres options pourraient être envisageables avec par exemple l'utilisation d'un discours alarmiste sur l'état du participant en rapport avec une situation expérimentale, mais cela devra respecter strictement le cadre fixé par un comité d'éthique.

Fiabilité du paradigme pour l'étude de la kinésiophobie

Du fait de la nécessité de maintenir une position relativement stable au cours de l'utilisation de la plupart des outils de mesure de neuroimagerie, un grand nombre d'études utilise la projection de films ou de photographies pour déclencher des réactions aversives ou neutres en rapport avec le mouvement ou l'activité physique. Or, plusieurs critiques ont été émises sur la capacité des images à révéler de la kinésiophobie et à activer de manière franche des régions cérébrales liées à la peur ou à l'anxiété (Salomons & Davis, 2012). Le modèle de peur et d'évitement incluant la kinésiophobie suggère que la peur de ressentir de la douleur motive un comportement d'évitement. Or, pour examiner les mécanismes neuronaux compatibles avec cette hypothèse, il faudrait que la tâche visualisée évoque la peur d'éprouver de la douleur. Il est donc légitime de se demander si la visualisation de diapositives d'autres personnes effectuant des mouvements a un réel effet et si cette stimulation visuelle est suffisante pour évoquer de la peur pour soi-même. De plus, la capacité avec laquelle des images peuvent révéler de la kinésiophobie est à nuancer puisqu'il a déjà été montré que des patients douloureux fortement kinésiophobes n'avaient pas plus d'aversion à des photographies montrant des postures considérées potentiellement dangereuses que ceux faiblement kinésiophobes (Salomons & Davis, 2012). Ultimement, la kinésiophobie pourrait être atténuée par le contexte sécuritaire et l'amplitude limitée des mouvements dont disposent les participants lorsqu'ils sont allongés dans un scanneur par exemple (Salomons & Davis, 2012).

La pertinence de ce paradigme a également été remise en cause lors de l'évaluation la concordance d'opinion d'un ensemble de photographies représentant un large éventail de sujet dans des postures et activités diverses (*International Affective Picture System*, IAPS)

(Barke et al., 2012). Lorsque des participants devaient évaluer l'aspect aversif des images en plus de les caractériser par des émotions, il a été mis en évidence des différences entre les sexes pour les évaluations catégorielles (comme le dégoût, la peur, la joie ou la colère) et dimensionnelles (plus parcimonieuse avec une notion d'aversion et d'intensité) pour un nombre considérable d'images. Ces différences soulignent la nécessité d'utiliser des normes spécifiques aux pays et aux sexes lors de la sélection des stimuli pour garantir la fiabilité des données d'imagerie. De plus, et malgré l'optimisation de notre paradigme d'induction de kinésiophobie dans l'étude 4 (verbal durant un examen échographique), des antécédents de douleurs semblent être un prérequis pour éveiller ce type de sentiment.

Évaluation de la kinésiophobie

Dans notre étude 5 nous avons traduit, adapté et validé la *Fear-avoidance components scale* (FACS) en version française, incluant les dialectes de la France et du français canadien (Annexe 2). La FACS-Fr/CF a présenté une cohérence interne globale élevée qui était meilleure que celle de l'échelle TSK-CF et l'analyse test-retest a révélé une fiabilité modérée, proche d'élévée, également meilleure que celle de l'échelle TSK-CF (French et al., 2002; Weermeijer & Meulders, 2018). La FACS-Fr/CF semble donc être un outil plus pertinent à utiliser que le TSK-CF pour évaluer la kinésiophobie chez des sujets atteints de troubles musculosquelettiques et cela peut sans doute s'expliquer par le nombre et le choix des items utilisés. Le concept de kinésiophobie est plus qu'une simple crainte du mouvement et reflète un état d'esprit complexe et multifactoriel lié à la croyance en sa propre fragilité et susceptibilité aux blessures (Kori et al., 1990). Dans ce contexte, la FACS semble être un des outils les plus adéquats pour évaluer les multiples facteurs cognitifs qui englobe le concept de kinésiophobie.

Afin de faire la lumière sur la nature de ces différents facteurs, des études se sont au traitement de la kinésiophobie par les centres supérieurs dans des tests psychométriques fréquemment utilisés tels que le TSK, le FABQ (*Fear Avoidance Belief Questionnaire*), l'inventaire d'anxiété d'état (STAI) ou encore l'échelle des symptômes d'anxiété et de la douleur (PASS-20) (Meier et al., 2019). Pour ce faire, des patients atteints de lombalgie chronique ont été soumis à des IRMf tout en regardant des images sélectionnées à partir de

la série de photographies des activités quotidiennes (PHODA), incluant des images évoquant des mouvements potentiellement délétères, des images évoquant la peur ou l'anxiété et des images neutres. Les scores TSK étaient plus liés aux modèles de réponse neuronale des régions orbitofrontales, indiquant que le concept de kinésiophobie est plus lié aux structures cérébrales d'ordre supérieur associées à l'anxiété, tandis que les scores au FABQ étaient plutôt liés aux réponses défensives sous-corticales liées à la peur. Ces résultats pourraient indiquer que la kinésiophobie serait plutôt un processus « réfléchi » qu'une réelle émotion de peur, puisque le cortex orbitofrontal (incluant l'aire 10 de Brodmann) est principalement impliqué dans les tâches de décision (Kringelbach, 2005).

Questionnement sur la notion de « peur » du modèle

Des travaux se sont intéressés à la notion même de peur que l'on peut retrouver au cœur du modèle de « peur-évitement ». Pour ce faire, des investigations en IRMf ont été faites, en analysant les corrélats neuronaux de la peur du mouvement chez des patients atteints de lombalgies chroniques, des témoins non douloureux et des participants présentant une phobie des araignées (Barke et al., 2012). Au sein du groupe des patients lombalgiques chroniques, 2 sous-groupes ont été formés en utilisant la TSK (scores les plus élevés et les plus faibles). Tous les participants ont regardé des photographies représentant des mouvements et postures aversifs pour le dos, des mouvements et postures neutres, images provoquant une peur générale, des images neutres et des images d'araignées. Les résultats attendus étaient que les patients atteints de lombalgie ayant une kinésiophobie élevée présenteraient des activations cérébrales liées à la peur (amygdale, insula, cingulaire antérieur, etc.) lors de la visualisation de mouvements aversifs pour le dos et que ces activations seraient différentes des patients atteints de lombalgie ayant une faible kinésiophobie et des témoins non douloureux. Or, aucune activation de ce type n'a été constatée chez les patients atteints de lombalgie, que la kinésiophobie soit élevée ou basse, alors que l'activation normale de ces structures a été enregistrée pour les images qui provoquent généralement la peur (comme chez tous les autres participants), ce qui démontre la validité du paradigme de stimulation pour les peurs courantes et un traitement de cette peur non altéré chez ces patientes. Il est particulièrement intéressant de noter qu'il a également été détecté une activation différente chez les sujets ayant une phobie des araignées lors de visionnage d'araignées, dans les zones identifiées par

Etkin et Wager comme étant typiques de la phobie, telles que l'insula et le cortex cingulaire, démontrant ainsi la validité du paradigme de stimulation lié à la peur phobique (Etkin & Wager, 2007). Ces résultats semblent donc ne pas confirmer la composante peur du modèle « peur-évitement » en lien avec la kinésiophobie telle quelle était présentée dans sa version originelle de Kori en 1990. Malgré des similarités d'activations cérébrales liées à la peur fournie par les études précédemment citées, des arguments pertinents nous poussent à reconsidérer la kinésiophobie comme un ensemble de processus cognitifs et décisionnels supérieurs impliquant une angoisse ou une anxiété plutôt qu'une peur à proprement parler.

Forces et limites des études

Intérêt de la capsaïcine pour induire la douleur expérimentale

Avantages de la capsaïcine

Il convient de rappeler tout d'abord que le paradigme de douleur expérimentale à base de crème de capsaïcine topique (1 % dans nos études) est un modèle sécuritaire et non invasif, qui génère une douleur stable et reproductible (Chrubasik et al., 2010). Son application cutanée engendre une absorption rapide et efficace par la peau (Hayman & Kam, 2008) et crée généralement en quelques minutes une hyperalgésie primaire puis secondaire à titre de brûlure et picotement avec allodynie (tactile et thermique avec une diminution des seuils), qui est réversible progressivement en quelques heures (LaMotte et al., 1991).

L'application topique de capsaïcine produit un ensemble remarquable d'altérations sensibles avec des douleurs continues de type brûlure et picotements, une hypersensibilité thermique et mécanique, et une allodynie dans la peau périphérique, impliquant le développement d'une hyperalgésie primaire et secondaire (O'Neill et al., 2012). L'ensemble des mécanismes d'actions et de la symptomatologie associé à l'application topique de capsaïcine offre de nombreux avantages pour l'étude des DNC au regard des autres modèles existants.

Inconvénients de la capsaïcine

Le modèle de douleur avec application de capsaïcine pour mimer une douleur clinique a néanmoins des limites qui posent question sur la pertinence de son utilisation en recherche. Tout d'abord, la capsaïcine est reconnue, paradoxalement, pour son effet analgésique en application locale pour soulager les DNC (Chung & Campbell, 2016), mais également les neuropathies diabétiques et les douleurs musculosquelettiques chroniques (Hayman & Kam, 2008). Ce phénomène résulte d'une désensibilisation dépendante de la dose utilisée (soit avec l'application répétée d'une faible dose, soit d'une dose unique élevée), ce qui nécessite un contrôle accru de la quantité de capsaïcine utilisée afin de générer la douleur souhaitée (Kennedy et al., 2010; Simone et al., 1998). De plus, certaines douleurs cliniques sont soulagées avec la prise de traitement médicamenteux particulier alors que ces traitements ne donnent pas de résultat significatif avec le modèle de douleur à la capsaïcine (Moore et al., 2015; Petersen et al., 2003) ce qui suggère des différences fondamentales dans le traitement du système nerveux central entre une douleur clinique et le modèle de douleur à base de capsaïcine topique. Cette constatation incite à la prudence quant à l'interprétation de résultats dans les études utilisant la capsaïcine dans un modèle de DNC chez des sujets sains.

Enfin, le modèle de capsaïcine topique ne reproduit pas les aspects psychosociaux, intimement liés à l'apparition et au maintien des douleurs chroniques (Jensen et al., 2011).

Variabilité des réponses à la stimulation magnétique transcrânienne

La fiabilité des résultats de la TMS peut être affectée par plusieurs facteurs méthodologiques et statistiques. De très nombreux travaux ont souligné la variabilité des MEPs et récemment, Pellegrini et coll. ont proposé une liste de points d'attention pour limiter cette variabilité en minimisant les facteurs de confusion potentiels (Pellegrini et al., 2020). Dans nos études utilisant la TMS, nous avons cherché à respecter au mieux ces recommandations. Les participants n'étaient vus qu'à une seule reprise et étaient leur propre contrôle par exemple ; l'utilisation de courbes entrée-sortie et non de la simple mesure de l'amplitude de MEPs à une seule intensité de stimulation était une garantie d'une meilleure appréciation des changements d'excitabilité corticospinale ; un contrôle de la prise de médicaments (Doyal et

al., 2022; Walker et al., 2020) et de substances récréatives a été fait (Flavel et al., 2012; Nardone et al., 2012) ; enfin, le fait de stimuler alors que le muscle était actif a permis de réduire la variabilité des MEPs (Darling et al., 2006). Néanmoins, un certain nombre de facteurs de variabilité demeurent. Chez les femmes par exemple, nous n'avons pas contrôlé à quel moment du cycle avait lieu l'expérience (Mahesh et al., 1996; Wong et al., 1996). Par ailleurs, selon les sujets, les enregistrements pouvaient avoir lieu le matin ou l'après-midi et on peut donc supposer que leur niveau d'éveil ou d'attention pouvait ne pas être le même (Kreuzer et al., 2011; Scalise et al., 2006).

Limites de l'évaluation de l'analgésie endogène

La réponse CPM est liée à plusieurs facteurs, dont certains sont liés au paradigme lui-même, ce qui peut questionner sur la validité et la généralisabilité des résultats. Chez des individus en bonne santé et non douloureux, les réponses CPM ont été montrées comme étant spécifiques à la modalité du TS et à des facteurs psychologiques (Nahman-Averbuch et al., 2016). Les réponses CPM basées sur la pression étaient négativement corrélées à l'anxiété, celles basées sur la chaleur étaient positivement corrélées à la dépression et celles avec stimulations électriques étaient négativement corrélées à la dramatisation de la douleur. De plus, la focalisation de l'attention sur le TS a été montrée comme étant associée à un score le plus élevé de perception de la douleur (Defrin et al., 2010; Ladouceur et al., 2012).

D'autres facteurs sont relatifs aux caractéristiques des participants. Généralement, il n'a pas été constaté de différences de réponse CPM entre les sexes (Umeda & Okifuji, 2023; Uzawa et al., 2024) même s'il semble que celle-ci soit moins efficace pendant les phases folliculaire et lutéale que pendant la phase ovulatoire (Rezaii et al., 2012; Tousignant-Laflamme & Marchand, 2009). En revanche, la fidélité test-retest, généralement qualifiée de bonne à excellente (Kennedy et al., 2016), s'est montrée légèrement meilleure chez les femmes que chez les hommes malgré des fluctuations pendant les phases folliculaire et lutéale du cycle menstruel (Wilson et al., 2013). L'âge joue par contre un rôle dans l'efficacité de la réponse CPM avec de meilleures analgésies chez les jeunes que chez les populations plus âgées (Naugle et al., 2020). Au niveau psychologique, l'effet des attentes, les pensées négatives liées à la douleur et les facteurs émotionnels négatifs, incluant la peur du mouvement, la

dramatisation de la douleur, la dépression et anxiété, ont parfois été associés à une moins bonne efficacité des CPM (Bjørkedal & Flaten, 2012; Plinsinga et al., 2023).

Limites de l'échelle de kinésiophobie de Tampa

L'utilisation du TSK-17 comporte quelques inconvénients. Tout d'abord, l'utilisation d'affirmations avec négations aux items 4, 8, 12 et 16 fait baisser la consistance interne et la validité du questionnaire. Il apparaît que le TSK-13, version courte sans ces 4 items, montre de meilleures qualités psychométriques (Dupuis et al., 2023). Ensuite, le manque de précision dans la plupart des items a mis en évidence un manque de spécificité, et donc une plus grande interprétation et une moins bonne sensibilité dans la détection de la kinésiophobie (Tissot et al., 2023). Enfin, le remplissage du questionnaire nécessite aux participants de s'imaginer en douleur lorsqu'ils répondent aux différentes propositions, ce qui ne reflèterait pas forcément leur réponse en cas de douleur réelle.

CONCLUSION

Ce travail de thèse s'est concentré sur la compréhension des mécanismes neurophysiologiques qui accompagnent la kinésiophobie et ses interactions avec l'analgésie endogène et avec l'adaptation du système moteur face à une douleur expérimentale. De plus, un travail de traduction et la validation d'une nouvelle échelle d'évaluation de la kinésiophobie ont été proposés, visant à affiner l'évaluation de la kinésiophobie. Les résultats ont montré que la douleur avait réduit l'activité musculaire et, couplée à une kinésiophobie élevée, avait conduit à une réduction de la distance parcourue par le doigt lors d'une tâche de pointage. Des associations ont été trouvées, reliant une kinésiophobie élevée avec une augmentation de l'excitabilité corticospinale, illustrée à la fois par un accroissement de la pente des courbes de recrutement et par un décalage du S_{50} vers la gauche. Un décalage du S_{50} vers la gauche était également corrélé à des modifications de la synergie musculaire. De plus, une association a aussi été trouvée entre l'augmentation des pentes des courbes de recrutement et une meilleure efficacité de l'analgésie endogène, reflétée par une mesure de la CPM. Parallèlement, l'association entre l'efficacité de l'analgésie endogène et le décalage du S_{50} était différente selon le niveau de kinésiophobie des participants. Par ailleurs, notre tentative d'indure de la kinésiophobie avec un faux diagnostic n'a eu d'impact, ni sur la kinésiophobie, ni sur l'excitabilité corticospinale, vraisemblablement dû à l'absence d'antécédents de douleur chez les sujets. Enfin, la traduction et validation de la FACS a fourni de meilleurs résultats psychométriques que la plus utilisée actuellement.

Si l'étude de la kinésiophobie recèle des défis, tant sur un plan technique que psychique, celle-ci paraît cependant cruciale pour la compréhension des mécanismes impliqués dans la chronicisation de la douleur. À ce titre, les méthodes d'investigations neurophysiologiques sont riches d'enseignement, et on pourrait imaginer d'enrichir nos travaux en utilisant notamment des techniques comme l'électroencéphalographie pour mieux comprendre les mécanismes corticaux sous-jacents à la kinésiophobie. Par ailleurs, comme pour l'étude de certaines maladies neurologiques, la complexité des relations entre la kinésiophobie et son substrat neurophysiologique révélé en neuroimagerie pourrait passer par des modèles de régressions matricielles incluant des algorithmes reliant des schémas d'activations

neuronaux à des sentiments tels que la peur de bouger (Yan et al., 2019). La généralisation de ce type d'analyse reste tout de même aléatoire en raison de l'étendue des variations interindividuelles sous-jacente à la cognition humaine.

Pour conclure, la kinésiophobie, comme la douleur, reste un des nombreux aspects d'un phénomène multifacettes et d'une complexité qui n'a d'égale que le nombre d'individus qui en font l'expérience.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- Aicher, S. A., Punnoose, A., & Goldberg, A. (2000). Mu-Opioid receptors often colocalize with the substance P receptor (NK1) in the trigeminal dorsal horn. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(11), 4345-4354. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-11-04345.2000>
- An, K. N., & Chao, E. Y. (1984). Kinematic analysis of human movement. *Annals of Biomedical Engineering*, 12(6), 585-597. <https://doi.org/10.1007/BF02371451>
- Andre-Obadia, N., Magnin, M., Simon, E., & Garcia-Larrea, L. (2018). Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor areas. *European Journal of Pain (London, England)*, 22(4), 707-715. <https://doi.org/10.1002/ejp.1156>
- Arendt-Nielsen, L., Sluka, K. A., & Nie, H. L. (2008). Experimental muscle pain impairs descending inhibition: *Pain*, 140(3), 465-471. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.09.027>
- Attal, N., & Bouhassira, D. (1999). Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 173, 12-24; discussion 48-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb07386.x>
- Baba, H., Ji, R.-R., Kohno, T., Moore, K. A., Ataka, T., Wakai, A., Okamoto, M., & Woolf, C. J. (2003). Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 24(3), 818-830. [https://doi.org/10.1016/s1044-7431\(03\)00236-7](https://doi.org/10.1016/s1044-7431(03)00236-7)
- Bandholm, T., Rasmussen, L., Aagaard, P., Diederichsen, L., & Jensen, B. R. (2008). Effects of experimental muscle pain on shoulder-abduction force steadiness and muscle activity in healthy subjects. *European Journal of Applied Physiology*, 102(6), 643-650. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0642-1>
- Barber Foss, K. D., Slutsky-Ganesh, A. B., Diekfuss, J. A., Grooms, D. R., Simon, J. E., Schneider, D. K., Jayanthi, N., Lamplot, J. D., Hill, D., Pombo, M., Wong, P., Reiter, D. A., & Myer, G. D. (2022). Brain Activity During Experimental Knee Pain and Its Relationship With Kinesiophobia in Patients With Patellofemoral Pain: A Preliminary Functional

Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Journal of Sport Rehabilitation*, 31(5), 589-598.
<https://doi.org/10.1123/jsr.2021-0236>

Barke, A., Baudewig, J., Schmidt-Samoa, C., Dechent, P., Kröner-Herwig, B., Barke, A., Baudewig, J., Schmidt-Samoa, C., Dechent, P., & Kröner-Herwig, B. (2012). Neural correlates of fear of movement in high and low fear-avoidant chronic low back pain patients : An event-related fMRI study. *PAIN*, 153(3), 540-552.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.012>

Barke, A., Preis, M. A., Schmidt-Samoa, C., Baudewig, J., Kröner-Herwig, B., & Dechent, P. (2016). Neural Correlates Differ in High and Low Fear-Avoidant Chronic Low Back Pain Patients When Imagining Back-Straining Movements. *The Journal of Pain*, 17(8), 930-943.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.05.005>

Barke, A., Stahl, J., & Kröner-Herwig, B. (2012). Identifying a subset of fear-evoking pictures from the IAPS on the basis of dimensional and categorical ratings for a German sample. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(1), 565-572.
<https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.07.006>

Beecher, H. K. (1946). Pain in Men Wounded in Battle. *Annals of Surgery*, 123(1), 96-105.

Bennett, M. P., Meulders, A., Baeyens, F., & Vlaeyen, J. W. (2015). Words putting pain in motion : The generalization of pain-related fear within an artificial stimulus category. *Front Psychol*, 6, 520. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00520>

Bernardino, I., Dionísio, A., Violante, I. R., Monteiro, R., & Castelo-Branco, M. (2022). Motor Cortex Excitation/Inhibition Imbalance in Young Adults With Autism Spectrum Disorder : A MRS-TMS Approach. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 860448.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.860448>

Bettucci, D., Cantello, R., Gianelli, M., Naldi, P., & Mutani, R. (1992). Menstrual migraine without aura : Cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache*, 32(7), 345-347.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3207345.x>

Billot, M., Neige, C., Gagné, M., Mercier, C., & Bouyer, L. J. (2018). Effect of Cutaneous Heat Pain on Corticospinal Excitability of the Tibialis Anterior at Rest and during

Submaximal Contraction. *Neural Plasticity*, 2018, 8713218.
<https://doi.org/10.1155/2018/8713218>

Bjørkedal, E., & Flaten, M. A. (2012). Expectations of increased and decreased pain explain the effect of conditioned pain modulation in females. *Journal of Pain Research*, 5, 289-300.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S33559>

Bocos-Corredor, E., Moggioli, F., Pérez-Fernández, T., Armijo-Olivo, S., Sánchez, C., Cuenca-Zaldívar, J. N., Fernández-Carnero, J., & Martín-Pintado-Zugasti, A. (2023). Kinematic analysis of sensorimotor control during the craniocervical flexion movement in patients with neck pain and asymptomatic individuals : A cross-sectional study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 20(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12984-023-01133-8>

Bordeleau, M., Vincenot, M., Lefevre, S., Duport, A., Seggio, L., Breton, T., Lelard, T., Serra, E., Roussel, N., Neves, J. F. D., & Léonard, G. (2022). Treatments for kinesiphobia in people with chronic pain : A scoping review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 933483. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.933483>

Buer, N., & Linton, S. J. (2002). Fear-avoidance beliefs and catastrophizing : Occurrence and risk factor in back pain and ADL in the general population. *Pain*, 99(3), 485-491.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00265-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00265-8)

Burman, D. D. (2021). Hippocampal Influences on Movements, Sensory, and Language Processing : A Role in Cognitive Control? In *Hippocampus—Cytoarchitecture and Diseases*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100122>

Burns, E., Chipchase, L. S., & Schabrun, S. M. (2016a). Altered function of intracortical networks in chronic lateral epicondylalgia. *European Journal of Pain (London, England)*, 20(7), 1166-1175. <https://doi.org/10.1002/ejp.841>

Burns, E., Chipchase, L. S., & Schabrun, S. M. (2016b). Reduced Short- and Long-Latency Afferent Inhibition Following Acute Muscle Pain : A Potential Role in the Recovery of Motor Output. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 17(7), 1343-1352.
<https://doi.org/10.1093/pm/pnv104>

- Buskila, D. (2007). Genetics of chronic pain states. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 21(3), 535-547. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.011>
- Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (2006). Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, 52(1), 77-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.021>
- Caneiro, J. P., O'Sullivan, P., Smith, A., Moseley, G. L., & Lipp, O. V. (2017). Implicit evaluations and physiological threat responses in people with persistent low back pain and fear of bending. *Scandinavian Journal of Pain*, 17, 355-366. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.09.012>
- Casey, K., & Lorenz, J. (2000). The Determinants of Pain Revisited : Coordinates in Sensory Space. *Pain Research and Management*, 5, 197-204. <https://doi.org/10.1155/2000/586814>
- Castelein, B., Cools, A., Parlevliet, T., & Cagnie, B. (2017). The influence of induced shoulder muscle pain on rotator cuff and scapulothoracic muscle activity during elevation of the arm. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 26(3), 497-505. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.09.005>
- Caumo, W., Deitos, A., Carvalho, S., Leite, J., Carvalho, F., Dussán-Sarria, J. A., Lopes Tarragó, M. da G., Souza, A., Torres, I. L. da S., & Fregni, F. (2016). Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 357. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00357>
- Cervero, F., & Laird, J. (1991). One Pain or Many Pains? *Physiology*, 6(6), 268-273. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1991.6.6.268>
- Chang, W.-J., O'Connell, N. E., Beckenkamp, P. R., Alhassani, G., Liston, M. B., & Schabrun, S. M. (2018). Altered Primary Motor Cortex Structure, Organization, and Function in Chronic Pain : A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, 19(4), 341-359. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.10.007>
- Cheong, J. Y., Yoon, T. S., & Lee, S. J. (2003). Evaluations of inhibitory effect on the motor cortex by cutaneous pain via application of capsaicin. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 43(4), 203-210.

- Chowdhury, N. S., Chang, W.-J., Millard, S. K., Skippen, P., Biliska, K., Seminowicz, D. A., & Schabrun, S. M. (2022). The Effect of Acute and Sustained Pain on Corticomotor Excitability : A Systematic Review and Meta-Analysis of Group and Individual Level Data. *The Journal of Pain*, 23(10), 1680-1696. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.04.012>
- Christensen, S. W. M., Bellosta-López, P., Doménech-García, V., Herrero, P., & Palsson, T. S. (2021). Changes in Pain Sensitivity and Conditioned Pain Modulation During Recovery From Whiplash-associated Disorders. *The Clinical Journal of Pain*, 37(10), 730-739. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000970>
- Chrubasik, S., Weiser, T., & Beime, B. (2010). Effectiveness and safety of topical capsaicin cream in the treatment of chronic soft tissue pain. *Phytotherapy Research: PTR*, 24(12), 1877-1885. <https://doi.org/10.1002/ptr.3335>
- Chung, M.-K., & Campbell, J. N. (2016). Use of Capsaicin to Treat Pain : Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 9(4), 66. <https://doi.org/10.3390/ph9040066>
- Ciccone, D. S., & Just, N. (2001). Pain expectancy and work disability in patients with acute and chronic pain : A test of the fear avoidance hypothesis. *The Journal of Pain*, 2(3), 181-194. <https://doi.org/10.1054/jpai.2001.21591>
- Claessen, F. M. A. P., Mellema, J. J., Stoop, N., Lubberts, B., Ring, D., & Poolman, R. W. (2016). Influence of Priming on Patient-Reported Outcome Measures : A Randomized Controlled Trial. *Psychosomatics*, 57(1), 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2015.09.005>
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain : An update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082-2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., & Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>

- Corp, D. T., Bereznicki, H. G. K., Clark, G. M., Youssef, G. J., Fried, P. J., Jannati, A., Davies, C. B., Gomes-Osman, J., Kirkovski, M., Albein-Urios, N., Fitzgerald, P. B., Koch, G., Di Lazzaro, V., Pascual-Leone, A., Enticott, P. G., & « Big TMS Data Collaboration ». (2021). Large-scale analysis of interindividual variability in single and paired-pulse TMS data. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 132(10), 2639-2653. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.06.014>
- Corti, E. J., Marinovic, W., Nguyen, A. T., Gasson, N., & Loftus, A. M. (2022). Motor cortex excitability in chronic low back pain. *Experimental Brain Research*, 240(12), 3249-3257. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06492-7>
- Cosentino, G., Brighina, F., Brancato, S., Valentino, F., Indovino, S., & Fierro, B. (2015). Transcranial magnetic stimulation reveals cortical hyperexcitability in episodic cluster headache. *The Journal of Pain*, 16(1), 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.10.006>
- Coulombe-Lévêque, A., Tousignant-Laflamme, Y., Léonard, G., & Marchand, S. (2021). The effect of conditioning stimulus intensity on conditioned pain modulation (CPM) hypoalgesia. *Canadian Journal of Pain = Revue canadienne de la douleur*, 5(1), 22-29. <https://doi.org/10.1080/24740527.2020.1855972>
- Craik, E. M. (2009). Hippocratic Bodily “Channels” and Oriental Parallels. *Medical History*, 53(1), 105-116.
- Crowley, D., & Kendall, N. A. S. (1999). Development and Initial Validation of a Questionnaire for Measuring Fear-Avoidance Associated with Pain : The Fear-Avoidance of Pain Scale. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 7(3), 3-19. https://doi.org/10.1300/J094v07n03_02
- Damien, J., Colloca, L., Bellei-Rodriguez, C.-É., & Marchand, S. (2018). Pain Modulation : From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 139, p. 255-296). Elsevier. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774218300539>

- Dancey, E., Yielder, P., & Murphy, B. (2019). The Interactive Effect of Tonic Pain and Motor Learning on Corticospinal Excitability. *Brain Sciences*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/brainsci9030063>
- Darling, W. G., Wolf, S. L., & Butler, A. J. (2006). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, 174(2), 376-385. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0468-9>
- De Martino, E., Petrini, L., Schabrun, S., & Graven-Nielsen, T. (2018). Cortical Somatosensory Excitability Is Modulated in Response to Several Days of Muscle Soreness. *The Journal of Pain*, 19(11), 1296-1307. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.05.004>
- Defrin, R., Tsedek, I., Lugasi, I., Moriles, I., & Urca, G. (2010). The interactions between spatial summation and DNIC : Effect of the distance between two painful stimuli and attentional factors on pain perception. *Pain*, 151(2), 489-495. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.009>
- Del Santo, F., Gelli, F., Spidalieri, R., & Rossi, A. (2007). Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Research*, 1128(1), 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.09.039>
- Delahunty, E. T., Bisset, L. M., & Kavanagh, J. J. (2019). Intracortical motor networks are affected in both the contralateral and ipsilateral hemisphere during single limb cold water immersion. *Experimental Physiology*, 104(8), 1296-1305. <https://doi.org/10.1113/EP087745>
- Del'Arco, R., De Oliveira, A. B., Nardi, S. M. T., & Paschoal, V. D. (2016). The association between neuropathic pain and disability grades in leprosy. *Leprosy Review*, 87(1), 53-59.
- Devanne, H., Lavoie, B. A., & Capaday, C. (1997). Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, 114(2), 329-338.
- Devecchi, V., Alalawi, A., Liew, B., & Falla, D. (2022). A network analysis reveals the interaction between fear and physical features in people with neck pain. *Scientific Reports*, 12, 11304. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14696-8>

- Devecchi, V., Falla, D., Cabral, H. V., & Gallina, A. (2023). Neuromuscular adaptations to experimentally induced pain in the lumbar region : Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 164(6), 1159-1180. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002819>
- Di Lazzaro, V., Profice, P., Ranieri, F., Capone, F., Dileone, M., Oliviero, A., & Pilato, F. (2012). I-wave origin and modulation. *Brain Stimulation*, 5(4), 512-525. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.07.008>
- Diederichsen, L. P., Winther, A., Dyhre-Poulsen, P., Krogsgaard, M. R., & Nørregaard, J. (2009). The influence of experimentally induced pain on shoulder muscle activity. *Experimental Brain Research*, 194(3), 329-337. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1701-5>
- Dover, G., & Amar, V. (2015). Development and Validation of the Athlete Fear Avoidance Questionnaire. *Journal of Athletic Training (Allen Press)*, 50(6), 634-642. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-49.3.75>
- Doyal, A., Schoenherr, J. W., & Flynn, D. N. (2022). Motor Evoked Potential. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580548/>
- Duncker, K. (1937). Some preliminary experiments on the mutual influence of pains. *Psychologische Forschung*, 21(1), 311-326. <https://doi.org/10.1007/BF02441209>
- Duport, A., Pelletier, R., Martel, M., & Léonard, G. (2022). The influence of kinesiophobia and pain catastrophizing on pain-induced corticomotor modulation in healthy participants : A cross sectional study. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, S0987-7053(22)00076-4. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.08.001>
- Dupuis, F., Cherif, A., Batcho, C., Massé-Alarie, H., & Roy, J.-S. (2023). The Tampa Scale of Kinesiophobia : A Systematic Review of Its Psychometric Properties in People With Musculoskeletal Pain. *The Clinical Journal of Pain*, 39(5), 236-247. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000001104>
- Dupuis, F., Sole, G., Wassinger, C. A., Osborne, H., Beilmann, M., Mercier, C., Campeau-Lecours, A., Bouyer, L. J., & Roy, J.-S. (2021). The impact of experimental pain on shoulder movement during an arm elevated reaching task in a virtual reality environment. *Physiological Reports*, 9(18), e15025. <https://doi.org/10.14814/phy2.15025>

- Ellaway, P. H., Davey, N. J., Maskill, D. W., Rawlinson, S. R., Lewis, H. S., & Anissimova, N. P. (1998). Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109(2), 104-113. [https://doi.org/10.1016/s0924-980x\(98\)00007-1](https://doi.org/10.1016/s0924-980x(98)00007-1)
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional Neuroimaging of Anxiety : A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>
- Farina, S., Valeriani, M., Rosso, T., Aglioti, S., Tamburin, S., Fiaschi, A., & Tinazzi, M. (2001). Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 314(1-2), 97-101.
- Feinstein, A. B., Sturgeon, J. A., Darnall, B. D., Dunn, A. L., Rico, T., Kao, M. C., & Bhandari, R. P. (2017). The Effect of Pain Catastrophizing on Outcomes : A Developmental Perspective Across Children, Adolescents, and Young Adults With Chronic Pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 18(2), 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.10.009>
- Ferreira, C. L., Oliveira Barroso, F., Torricelli, D., Pons, J. L., Politti, F., & Lucareli, P. R. G. (2023). Muscle synergies analysis shows altered neural strategies in women with patellofemoral pain during walking. *PLOS ONE*, 18(10), e0292464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292464>
- Flavel, S. C., White, J. M., & Todd, G. (2012). Motor cortex and corticospinal excitability in humans with a history of illicit stimulant use. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 113(9), 1486-1494. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00718.2012>
- Foubert, A., Cleenders, E., Sligchers, M., Heystee, L., Meeus, M., Vaes, P., Nijs, J., & Roussel, N. A. (2023). Associations between psychological factors, pressure pain thresholds and conditioned pain modulation and disability in (sub)-acute low back pain : A three-month follow-up study. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 31(4), 270-278. <https://doi.org/10.1080/10669817.2023.2174484>

- Foysal, K. M. R., & Baker, S. N. (2019). A hierarchy of corticospinal plasticity in human hand and forearm muscles. *The Journal of Physiology*, 597(10), 2729-2739. <https://doi.org/10.1113/JP277462>
- France, C. R., & Suchowiecki, S. (1999). A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, 81(1-2), 77-84. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(98\)00272-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(98)00272-3)
- French, D. J., France, C. R., Vigneau, F., French, J. A., & Evans, R. T. (2007). Fear of movement/(re)injury in chronic pain : A psychometric assessment of the original English version of the Tampa scale for kinesiophobia (TSK). *Pain*, 127(1-2), 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.07.016>
- French, D. J., Roach, P. J., & Mayes, S. (2002). Peur du mouvement chez des accidentés du travail : L'Échelle de Kinésiophobie de Tampa (EKT). [Fear of movement in injured workers: The Tampa Scale of Kinesiophobia.]. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*, 34(1), 28-33. <https://doi.org/10.1037/h0087152>
- Frigout, J., Delafontaine, A., & Mayeko, T. (2023). *Toutes les clés pour réussir en STAPS. Mention « Activité Physique Adaptée et Santé »*. Elsevier Health Sciences.
- Fuhr, P., Agostino, R., & Hallett, M. (1991). Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81(4), 257-262. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90011-1](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90011-1)
- Fujii, R., Imai, R., Tanaka, S., & Morioka, S. (2021). Kinematic analysis of movement impaired by generalization of fear of movement-related pain in workers with low back pain. *PloS One*, 16(9), e0257231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257231>
- Gagné, M., Côté, I., Boulet, M., Jutzeler, C. R., Kramer, J. L. K., & Mercier, C. (2020). Conditioned Pain Modulation Decreases Over Time in Patients With Neuropathic Pain Following a Spinal Cord Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 34(11), 997-1008. <https://doi.org/10.1177/1545968320962497>

- Geva, N., & Defrin, R. (2013). Enhanced pain modulation among triathletes : A possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain*, 154(11), 2317-2323. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.031>
- Goesling, J., Lin, L. A., & Clauw, D. J. (2018). Psychiatry and Pain Management : At the Intersection of Chronic Pain and Mental Health. *Current Psychiatry Reports*, 20(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0872-4>
- Goubert, L., Crombez, G., & Van Damme, S. (2004). The role of neuroticism, pain catastrophizing and pain-related fear in vigilance to pain : A structural equations approach. *Pain*, 107(3), 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.11.005>
- Goubert, L., Vlaeyen, J. W. S., Crombez, G., & Craig, K. D. (2011). Learning about pain from others : An observational learning account. *The Journal of Pain*, 12(2), 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.10.001>
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm : Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, 136(1-2), 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.029>
- Granovsky, Y., Sprecher, E., & Sinai, A. (2019). Motor corticospinal excitability : A novel facet of pain modulation? *PAIN Reports*, 4(2), e725. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000725>
- Graven-Nielsen, T., Svensson, P., & Arendt-Nielsen, L. (1997). Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 105(2), 156-164. [https://doi.org/10.1016/s0924-980x\(96\)96554-6](https://doi.org/10.1016/s0924-980x(96)96554-6)
- Hadi, M. A., McHugh, G. A., & Closs, S. J. (2019). Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life : A Comparative Mixed-Methods Study. *Journal of Patient Experience*, 6(2), 133-141. <https://doi.org/10.1177/2374373518786013>

- Hains, B. C., Saab, C. Y., Klein, J. P., Craner, M. J., & Waxman, S. G. (2004). Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(20), 4832-4839. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0300-04.2004>
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), Article 6792. <https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hanssen, M. M., Peters, M. L., Vlaeyen, J. W. S., Meevissen, Y. M. C., & Vancleef, L. M. G. (2013). Optimism lowers pain : Evidence of the causal status and underlying mechanisms. *Pain*, 154(1), 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.006>
- Hao, J. X., Blakeman, K. H., Yu, W., Hultenby, K., Xu, X. J., & Wiesenfeld-Hallin, Z. (2000). Development of a mouse model of neuropathic pain following photochemically induced ischemia in the sciatic nerve. *Experimental Neurology*, 163(1), 231-238. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7373>
- Hayman, M., & Kam, P. (2008). Capsaicin : A review of its pharmacology and clinical applications. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 19, 338-343. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2008.07.003>
- Hodges, P. W., & Smeets, R. J. (2015). Interaction between pain, movement, and physical activity : Short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *The Clinical Journal of Pain*, 31(2), 97-107. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000098>
- Hodges, P. W., & Tucker, K. (2011). Moving differently in pain : A new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*, 152(3, Suppl), S90-S98. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.020>
- Hoeger Bement, M. K., Weyer, A., Hartley, S., Yoon, T., & Hunter, S. K. (2009). Fatiguing exercise attenuates pain-induced corticomotor excitability. *Neuroscience Letters*, 452(2), 209-213. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.01.038>
- Holzer, P. (1998). Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *General Pharmacology*, 30(1), 5-11. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(97\)00078-5](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(97)00078-5)

Hruschak, V., & Cochran, G. (2018). Psychosocial predictors in the transition from acute to chronic pain : A systematic review. *Psychology, Health & Medicine*, 23(10), 1151-1167. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1446097>

Hudson, L. J., Bevan, S., Wotherspoon, G., Gentry, C., Fox, A., & Winter, J. (2001). VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *The European Journal of Neuroscience*, 13(11), 2105-2114. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01591.x>

Imai, R., Imaoka, M., Nakao, H., Hida, M., Fujii, R., Shiba, T., & Nishigami, T. (2022). Task-specific fear rather than general kinesiphobia assessment is associated with kinematic differences in chronic low back pain during lumbar flexion : A preliminary investigation. *Pain Reports*, 7(5), 1025. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001025>

Jackson, T. P., Stabile, V. S., & McQueen, K. A. K. (2014). The Global Burden Of Chronic Pain. *ASA Newsletter*, 78(6), 24-27.

Jensen, M. P., Moore, M. R., Bockow, T. B., Ehde, D. M., & Engel, J. M. (2011). Psychosocial Factors and Adjustment to Chronic Pain in Persons With Physical Disabilities : A Systematic Review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 92(1), 146-160. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.09.021>

Jetté, F., Côté, I., Meziane, H. B., & Mercier, C. (2013). Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(7), 636-643. <https://doi.org/10.1177/1545968313484810>

Kantak, S. S., Johnson, T., & Zarzycki, R. (2022). Linking Pain and Motor Control : Conceptualization of Movement Deficits in Patients With Painful Conditions. *Physical Therapy*, 102(4), pzab289. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab289>

Katz, N., & Mazer, N. A. (2009). The impact of opioids on the endocrine system. *The Clinical Journal of Pain*, 25(2), 170-175. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181850df6>

- Kennedy, D. L., Kemp, H. I., Ridout, D., Yarnitsky, D., & Rice, A. S. C. (2016). Reliability of conditioned pain modulation: A systematic review. *Pain, 157*(11), 2410-2419. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000689>
- Kennedy, W. R., Vanhove, G. F., Lu, S.-P., Tobias, J., Bley, K. R., Walk, D., Wendelschafer-Crabb, G., Simone, D. A., & Selim, M. M. (2010). A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *The Journal of Pain, 11*(6), 579-587. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.019>
- Kibler, W. B., Uhl, T. L., Maddux, J. W. q, Brooks, P. V., Zeller, B., & McMullen, J. (2002). Qualitative clinical evaluation of scapular dysfunction: A reliability study. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 11*(6), 550-556. <https://doi.org/10.1067/mse.2002.126766>
- Klein, T., Magerl, W., Rolke, R., & Treede, R.-D. (2005). Human surrogate models of neuropathic pain. *Pain, 115*(3), 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.021>
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 58*(4), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Knapik, A., Saulicz, E., & Gnat, R. (2011). Kinesiophobia – Introducing a New Diagnostic Tool. *Journal of Human Kinetics, 28*, 25-31. <https://doi.org/10.2478/v10078-011-0019-8>
- Kniffki, K. D., Schomburg, E. D., & Steffens, H. (1981). Synaptic effects from chemically activated fine muscle afferents upon alpha-motoneurons in decerebrate and spinal cats. *Brain Research, 206*(2), 361-370. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90537-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90537-0)
- Kofler, M., Fuhr, P., Leis, A. A., Glocker, F. X., Kronenberg, M. F., Wissel, J., & Stetkarova, I. (2001). Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 112*(6), 1053-1063. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00540-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00540-5)
- Koponen, L. M., Martinez, M., Wood, E., Murphy, D. L. K., Goetz, S. M., Appelbaum, L. G., & Peterchev, A. V. (2024). Transcranial magnetic stimulation input–output curve slope

differences suggest variation in recruitment across muscle representations in primary motor cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 18. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2024.1310320>

Kori, S. H., Miller, R. P., & Todd, D. D. (1990). Kinisophobia : A new view of chronic pain behavior. *Pain Management*, 3(1), 35-43.

Kreuzer, P., Langguth, B., Popp, R., Raster, R., Busch, V., Frank, E., Hajak, G., & Landgrebe, M. (2011). Reduced intra-cortical inhibition after sleep deprivation : A transcranial magnetic stimulation study. *Neuroscience Letters*, 493(3), 63-66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.044>

Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex : Linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(9), 691-702. <https://doi.org/10.1038/nrn1747>

Ladouceur, A., Tessier, J., Provencher, B., Rainville, P., & Piché, M. (2012). Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*, 153(8), 1755-1762. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.05.019>

Lamoth, C. J. C., Meijer, O. G., Daffertshofer, A., Wuisman, P. I. J. M., & Beek, P. J. (2006). Effects of chronic low back pain on trunk coordination and back muscle activity during walking : Changes in motor control. *European Spine Journal*, 15(1), 23-40. <https://doi.org/10.1007/s00586-004-0825-y>

LaMotte, R. H., Shain, C. N., Simone, D. A., & Tsai, E. F. (1991). Neurogenic hyperalgesia : Psychophysical studies of underlying mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, 66(1), 190-211. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.66.1.190>

Larsen, D. B., Graven-Nielsen, T., Hirata, R. P., & Boudreau, S. A. (2018). Differential Corticomotor Excitability Responses to Hypertonic Saline-Induced Muscle Pain in Forearm and Hand Muscles. *Neural Plasticity*, 2018, 7589601. <https://doi.org/10.1155/2018/7589601>

Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization : A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 10(9), 895-926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>

- Lautenbacher, S., Kunz, M., & Burkhardt, S. (2008). The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing : Does sex matter? *Pain*, 140(3), 429-435. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.09.019>
- Le Pera, D., Graven-Nielsen, T., Valeriani, M., Oliviero, A., Di Lazzaro, V., Tonali, P. A., & Arendt-Nielsen, L. (2001). Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(9), 1633-1641.
- Leeuw, M., Goossens, M. E. J. B., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J. W. S. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain : Current state of scientific evidence. *Journal of Behavioral Medicine*, 30(1), 77-94. <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9085-0>
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D. G., & Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception—I. *Behaviour Research and Therapy*, 21(4), 401-408. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90009-8)
- Levy, L. M., Ziemann, U., Chen, R., & Cohen, L. G. (2002). Rapid modulation of GABA in sensorimotor cortex induced by acute deafferentation. *Annals of Neurology*, 52(6), 755-761. <https://doi.org/10.1002/ana.10372>
- Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain : A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 13(10), 936-944. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005>
- Liew, B. X. W., Ryan Yue, Y., Cescon, C., Barbero, M., & Falla, D. (2019). Influence of experimental pain on the spatio-temporal activity of upper trapezius during dynamic lifting—An investigation using Bayesian spatio-temporal ANOVA. *Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 48, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2019.05.018>
- Little, C., Lavender, A. P., Starcevich, C., Mesagno, C., Mitchell, T., Whiteley, R., Bakhshayesh, H., & Beales, D. (2022). An Investigation of the Nature of Fear within ACL-

Injured Subjects When Exposed to Provocative Videos : A Concurrent Qualitative and Quantitative Study. *Sports (Basel, Switzerland)*, 10(11), 183. <https://doi.org/10.3390/sports10110183>

Locke, D., Gibson, W., Moss, P., Munyard, K., Mamotte, C., & Wright, A. (2014). Analysis of Meaningful Conditioned Pain Modulation Effect in a Pain-Free Adult Population. *The Journal of Pain*, 15(11), 1190-1198. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.001>

Lund, J. P., Donga, R., Widmer, C. G., & Stohler, C. S. (1991). The pain-adaptation model : A discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(5), 683-694.

Lundberg, M., Grimby-Ekman, A., Verbunt, J., & Simmonds, M. J. (2011). Pain-Related Fear : A Critical Review of the Related Measures. *Pain Research and Treatment*, 2011, 494196. <https://doi.org/10.1155/2011/494196>

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. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 79(2), 127-140. <https://doi.org/10.1007/s004210050486>

Madeleine, P., Mathiassen, S. E., & 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. *Experimental Brain Research*, 185(4), 689-698. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1199-2>

Maeda, Y., Kan, S., Fujino, Y., & Shibata, M. (2018). Verbal Instruction Can Induce Extinction of Fear of Movement-Related Pain. *The Journal of Pain*, 19(9), 1063-1073. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.03.014>

Maertens de Noordhout, A., Pepin, J. L., Schoenen, J., & Delwaide, P. J. (1992). Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85(2), 110-115. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90076-n](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90076-n)

- Magerl, W., & Klein, T. (2006). Chapter 33 Experimental human models of neuropathic pain. *Handbook of Clinical Neurology*, 81, 503-516. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(06\)80037-0](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(06)80037-0)
- Mahesh, V. B., Brann, D. W., & Hendry, L. B. (1996). Diverse modes of action of progesterone and its metabolites. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 56(1-6 Spec No), 209-219. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00238-3](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00238-3)
- Marcuzzi, A., Wrigley, P. J., Dean, C. M., Adams, R., & Hush, J. M. (2017). The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain*, 158(7), 1217-1223. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000901>
- Martel, M., Gaudreault, N., Pelletier, R., Houde, F., Harvey, M.-P., Giguère, C., Balg, F., & Leonard, G. (2023). Relationship between Motor Corticospinal System, Endogenous Pain Modulation Mechanisms and Clinical Symptoms in Patients with Knee Osteoarthritis : New Perspectives on an Old Disease. *Brain Sciences*, 13(8), 1154. <https://doi.org/10.3390/brainsci13081154>
- Martel, M., Harvey, M.-P., Houde, F., Balg, F., Goffaux, P., & Léonard, G. (2017). Unravelling the effect of experimental pain on the corticomotor system using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Experimental Brain Research*, 235(4), 1223-1231. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4880-0>
- Martin, P. G., Weerakkody, N., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2008). Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *The Journal of Physiology*, 586(5), 1277-1289. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140426>
- Mason, P. (2001). Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 737-777. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.737>
- Massé-Alarie, H., Beaulieu, L.-D., Preuss, R., & Schneider, C. (2016a). Corticomotor control of lumbar multifidus muscles is impaired in chronic low back pain : Concurrent evidence from ultrasound imaging and double-pulse transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 234(4), 1033-1045. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4528-x>

- Massé-Alarie, H., Beaulieu, L.-D., Preuss, R., & Schneider, C. (2016b). Influence of chronic low back pain and fear of movement on the activation of the transversely oriented abdominal muscles during forward bending. *Journal of Electromyography & Kinesiology*, 27, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2016.02.004>
- Matzner, O., & Devor, M. (1994). Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na⁺ channels. *Journal of Neurophysiology*, 72(1), 349-359. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.1.349>
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABA receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 173(1), 86-93. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0365-2>
- McLachlan, E. M., Jänig, W., Devor, M., & Michaelis, M. (1993). Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 363(6429), 543-546. <https://doi.org/10.1038/363543a0>
- Meier, M. L., Stämpfli, P., Humphreys, B. K., Vrana, A., Seifritz, E., & Schweinhardt, P. (2017). The impact of pain-related fear on neural pathways of pain modulation in chronic low back pain. *Pain Reports*, 2(3), e601. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000601>
- Meier, M. L., Stämpfli, P., Vrana, A., Humphreys, B. K., Seifritz, E., & Hotz-Boendermaker, S. (2015). Fear avoidance beliefs in back pain-free subjects are reflected by amygdala-cingulate responses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 424. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00424>
- Meier, M. L., Stämpfli, P., Vrana, A., Humphreys, B. K., Seifritz, E., & Hotz-Boendermaker, S. (2016). Neural Correlates of Fear of Movement in Patients with Chronic Low Back Pain vs. Pain-Free Individuals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 386. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00386>
- Meier, M. L., Vrana, A., Humphreys, B. K., Seifritz, E., Stämpfli, P., & Schweinhardt, P. (2019). Pain-Related Fear—Dissociable Neural Sources of Different Fear Constructs. *eNeuro*, 5(6). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0107-18.2018>

- Melzack, R., & Katz, J. (2004). The Gate Control Theory : Reaching for the Brain. In *Pain : Psychological perspectives* (p. 13-34). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Mercier, C., Gagné, M., Reilly, K. T., & Bouyer, L. J. (2016). Effect of Experimental Cutaneous Hand Pain on Corticospinal Excitability and Short Afferent Inhibition. *Brain Sciences*, 6(4), 45. <https://doi.org/10.3390/brainsci6040045>
- Meulders, A., Franssen, M., Fonteyne, R., & Vlaeyen, J. W. S. (2016). Acquisition and extinction of operant pain-related avoidance behavior using a 3 degrees-of-freedom robotic arm. *Pain*, 157(5), 1094-1104. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000483>
- Meyer, R. A., Ringkamp, M., Campbell, J. N., & Raja, S. N. (2006). Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (p. 3-34). Elsevier.
- Monticone, M., Ambrosini, E., Cedraschi, C., Rocca, B., Fiorentini, R., Restelli, M., Gianola, S., Ferrante, S., Zanolli, G., & Moja, L. (2015). Cognitive-behavioural treatment for subacute and chronic neck pain : A Cochrane review [with consumer summary]. *Spine 2015 Oct 1;40(19):1495-1504*.
- Monticone, M., Giorgi, I., Baiardi, P., Barbieri, M., Rocca, B., & Bonezzi, C. (2010). Development of the Italian version of the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-I) : Cross-cultural adaptation, factor analysis, reliability, and validity. *Spine*, 35(12), 1241-1246. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181bfcfb6>
- Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., & Wiffen, P. J. (2015). Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7), CD008242. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3>
- Muceli, S., Falla, D., & Farina, D. (2014). Reorganization of muscle synergies during multidirectional reaching in the horizontal plane with experimental muscle pain. *Journal of Neurophysiology*, 111(8), 1615-1630. <https://doi.org/10.1152/jn.00147.2013>
- Nahman-Averbuch, H., Nir, R.-R., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2016). Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation : A Meta-Analysis. *The Clinical Journal of Pain*, 32(6), 541-554. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000296>

- Nahman-Averbuch, H., Yarnitsky, D., Sprecher, E., Granovsky, Y., & Granot, M. (2016). Relationship between Personality Traits and Endogenous Analgesia : The Role of Harm Avoidance. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 16(1), 38-45. <https://doi.org/10.1111/papr.12256>
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Lochner, P., Tezzon, F., Golaszewski, S., Trinkla, E., & Brigo, F. (2012). Non-invasive brain stimulation in the functional evaluation of alcohol effects and in the treatment of alcohol craving : A review. *Neuroscience Research*, 74(3-4), 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2012.08.003>
- Naugle, K. M., Ohlman, T., Wind, B., & Miller, L. (2020). Test-Retest Instability of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Measures in Older Adults. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 21(11), 2863-2876. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa288>
- Neblett, R., Mayer, T. G., Williams, M. J., Asih, S., Cuesta-Vargas, A. I., Hartzell, M. M., & Gatchel, R. J. (2017). The Fear-Avoidance Components Scale (FACS). *Clinical Journal of Pain*, 33(12), 1088-1099. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000501>
- Nilsen, K. B., Olsen, I. C., Solem, A. N., & Matre, D. (2014). A large conditioned pain modulation response is not related to a large blood pressure response : A study in healthy men. *European Journal of Pain (London, England)*, 18(9), 1271-1279. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2014.486.x>
- Nir, R.-R., Granovsky, Y., Yarnitsky, D., Sprecher, E., & Granot, M. (2011). A psychophysical study of endogenous analgesia : The role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *European Journal of Pain (London, England)*, 15(5), 491-497. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.10.001>
- Nishi, Y., Osumi, M., Sumitani, M., Yozu, A., & Morioka, S. (2021). Kinematic changes in goal-directed movements in a fear-conditioning paradigm. *Scientific Reports*, 11(1), 11162. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90518-7>
- Noguchi, K., Kawai, Y., Fukuoka, T., Senba, E., & Miki, K. (1995). Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column

- nucleus neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(11), 7633-7643. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07633.1995>
- Núñez-Cortés, R., Horment-Lara, G., Tapia-Malebran, C., Castro, M., Barros, S., Vera, N., Pérez-Alenda, S., Pablo Santelices, J., Rivera-Lillo, G., & Cruz-Montecinos, C. (2023). Role of kinesiophobia in the selective motor control during gait in patients with low back-related leg pain. *Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 71, 102793. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2023.102793>
- Okada, C. (2005). [The relationship between diffuse noxious inhibitory control effects and the magnitude of noxious stimuli]. *Kokubyo Gakkai Zasshi. The Journal of the Stomatological Society, Japan*, 72(1), 49-55. <https://doi.org/10.5357/koubyou.71and72.49>
- O’Keeffe, M., Michaleff, Z. A., Harris, I. A., Buchbinder, R., Ferreira, G. E., Zadro, J. R., Traeger, A. C., Thomas, R., Belton, J., Darlow, B., & Maher, C. G. (2022). Public and patient perceptions of diagnostic labels for non-specific low back pain: A content analysis. *European Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 31(12), 3627-3639. <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07365-x>
- Okwumabua, E., Black, A. C., & Thompson, J. H. (2024). Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Nerves. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526056/>
- Olsson, A., & Phelps, E. A. (2007). Social learning of fear. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1095-1102. <https://doi.org/10.1038/nn1968>
- O’Neill, J., Brock, C., Olesen, A. E., Andresen, T., Nilsson, M., & Dickenson, A. H. (2012). Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. *Pharmacological Reviews*, 64(4), 939-971. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006163>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779-3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>

- Osumi, M., Sumitani, M., Otake, Y., Nishigami, T., Mibu, A., Nishi, Y., Imai, R., Sato, G., Nagakura, Y., & Morioka, S. (2019). Kinesiophobia modulates lumbar movements in people with chronic low back pain: A kinematic analysis of lumbar bending and returning movement. *European Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 28(7), 1572-1578. <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06010-4>
- Özden, F., Tuğay, N., Karaman, Ö. N., Kiliñç, C. Y., & Tuğay, B. U. (2021). The relationship of fear of movement with pain, range of motion and function in patients with shoulder pathologies. *Bulletin of Faculty of Physical Therapy*, 26(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s43161-021-00020-4>
- Pak, D. J., Yong, R. J., Kaye, A. D., & Urman, R. D. (2018). Chronification of Pain : Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Current Pain and Headache Reports*, 22(2), 9. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0666-8>
- Parker, R. S., Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2016). Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation*, 9(4), 488-500. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.020>
- Parker, R. S., Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2017). The Association Between Corticomotor Excitability and Motor Skill Learning in People With Painful Hand Arthritis. *The Clinical Journal of Pain*, 33(3), 222-230. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000392>
- Pellegrini, M., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2020). A Checklist to Reduce Response Variability in Studies Using Transcranial Magnetic Stimulation for Assessment of Corticospinal Excitability : A Systematic Review of the Literature. *Brain Connectivity*, 10(2), 53-71. <https://doi.org/10.1089/brain.2019.0715>
- Peterchev, A. V., Wagner, T. A., Miranda, P. C., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lisanby, S. H., Pascual-Leone, A., & Bikson, M. (2012). Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose : Definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimulation*, 5(4), 435-453. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.10.001>

- Petersen, K. L., Maloney, A., Hoke, F., Dahl, J. B., & Rowbotham, M. C. (2003). A randomized study of the effect of oral lamotrigine and hydromorphone on pain and hyperalgesia following heat/capsaicin sensitization. *The Journal of Pain*, 4(7), 400-406. [https://doi.org/10.1016/s1526-5900\(03\)00718-1](https://doi.org/10.1016/s1526-5900(03)00718-1)
- Pincus, T., Vogel, S., Burton, A. K., Santos, R., & Field, A. P. (2006). Fear avoidance and prognosis in back pain : A systematic review and synthesis of current evidence. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3999-4010. <https://doi.org/10.1002/art.22273>
- Pita-Martínez, C., & Justo-Cousiño, L. A. (2024). [Does patient communication influence kinesiphobia? A systematic review]. *Rehabilitacion*, 58(2), 100837. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2024.100837>
- Pitcher, J. B., Ogston, K. M., & Miles, T. S. (2003). Age and sex differences in human motor cortex input–output characteristics. *The Journal of Physiology*, 546(Pt 2), 605-613. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.029454>
- Pitman, B. M., & Semmler, J. G. (2012). Reduced short-interval intracortical inhibition after eccentric muscle damage in human elbow flexor muscles. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 113(6), 929-936. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00361.2012>
- Plinsinga, M. L., Vuvan, V., Maclachlan, L., Klyne, D., Graven-Nielsen, T., Vicenzino, B., Hodges, P., & Bjarke Vaegter, H. (2023). Pain-related cognitions and emotional distress are not associated with conditioned pain modulation : An explorative analysis of 1142 participants with acute, subacute, and chronic pain. *Pain*, 164(7), 1593-1599. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002864>
- Poluha, R. L., De la Torre Canales, G., Bonjardim, L. R., & Conti, P. C. R. (2020). Somatosensory and psychosocial profile of patients with painful temporomandibular joint clicking. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(11), 1346-1357. <https://doi.org/10.1111/joor.13081>
- Porreca, F., Lai, J., Bian, D., Wegert, S., Ossipov, M. H., Eglen, R. M., Kassotakis, L., Novakovic, S., Rabert, D. K., Sangameswaran, L., & Hunter, J. C. (1999). A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2,

in rat models of chronic pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 7640-7644. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7640>

Ranaldi, S., De Marchis, C., Severini, G., & Conforto, S. (2021). An Objective, Information-Based Approach for Selecting the Number of Muscle Synergies to be Extracted via Non-Negative Matrix Factorization. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 29, 2676-2683. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2021.3134763>

Rezaii, T., Hirschberg, A. L., Carlström, K., & Ernberg, M. (2012). The Influence of Menstrual Phases on Pain Modulation in Healthy Women. *The Journal of Pain*, 13(7), 646-655. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.04.002>

Rice, D. A., Graven-Nielsen, T., Lewis, G. N., McNair, P. J., & Dalbeth, N. (2015). The effects of experimental knee pain on lower limb corticospinal and motor cortex excitability. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0724-0>

Rice, D. A., Lewis, G. N., Graven-Nielsen, T., Luther, R., & McNair, P. J. (2021). Experimental Hand and Knee Pain Cause Differential Effects on Corticomotor Excitability. *The Journal of Pain*, 22(7), 789-796. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.01.006>

Rittig-Rasmussen, B., Kasch, H., Fuglsang-Frederiksen, A., Svensson, P., & Jensen, T. S. (2014). The role of neuroplasticity in experimental neck pain: A study of potential mechanisms impeding clinical outcomes of training. *Manual Therapy*, 19(4), 288-293. <https://doi.org/10.1016/j.math.2014.04.010>

Roelofs, J., Goubert, L., Peters, M. L., Vlaeyen, J. W., & Crombez, G. (2004). The Tampa Scale for Kinesiophobia : Further examination of psychometric properties in patients with chronic low back pain and fibromyalgia. *Eur J Pain*, 8(5), 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.11.016>

Rogers, A. H., & Farris, S. G. (2022). A meta-analysis of the associations of elements of the fear-avoidance model of chronic pain with negative affect, depression, anxiety, pain-related disability and pain intensity. *European Journal of Pain*, 26(8), 1611-1635. <https://doi.org/10.1002/ejp.1994>

- Rohel, A., Bouffard, J., Patricio, P., Mavromatis, N., Billot, M., Roy, J.-S., Bouyer, L., Mercier, C., & Masse-Alarie, H. (2021). The effect of experimental pain on the excitability of the corticospinal tract in humans : A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain (London, England)*, 25(6), 1209-1226. <https://doi.org/10.1002/ejp.1746>
- Roland, M. O. (1986). A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*, 1(2), 102-109. [https://doi.org/10.1016/0268-0033\(86\)90085-9](https://doi.org/10.1016/0268-0033(86)90085-9)
- Romanelli, P., & Esposito, V. (2004). The functional anatomy of neuropathic pain. *Neurosurgery Clinics of North America*, 15(3), 257-268. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2004.02.010>
- Romaniello, A., Cruccu, G., McMillan, A. S., Arendt-Nielsen, L., & Svensson, P. (2000). Effect of experimental pain from trigeminal muscle and skin on motor cortex excitability in humans. *Brain Research*, 882(1-2), 120-127. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02856-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02856-0)
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008-2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., & Lüking, C. H. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots : Basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 79-92.
- Safavynia, S. A., Torres-Oviedo, G., & Ting, L. H. (2011). Muscle Synergies : Implications for Clinical Evaluation and Rehabilitation of Movement. *Topics in spinal cord injury rehabilitation*, 17(1), 16-24. <https://doi.org/10.1310/sci1701-16>

- Salerno, A., Thomas, E., Olive, P., Blotman, F., Picot, M. C., & Georgesco, M. (2000). Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 111(6), 994-1001. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00267-4](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00267-4)
- Salo, K. S.-T., Vaalto, S. M. I., Koponen, L. M., Nieminen, J. O., & Ilmoniemi, R. J. (2019). The effect of experimental pain on short-interval intracortical inhibition with multi-locus transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 237(6), 1503-1510. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05502-5>
- Salomons, T. V., & Davis, K. D. (2012). Fear avoidance and neuroimaging : Falsification or just failure to confirm? *Pain*, 153(3), 511-512. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.12.019>
- Sanderson, A., Wang, S. F., Elgueta-Cancino, E., Martinez-Valdes, E., Sanchis-Sanchez, E., Liew, B., & Falla, D. (2021). The effect of experimental and clinical musculoskeletal pain on spinal and supraspinal projections to motoneurons and motor unit properties in humans : A systematic review. *European Journal of Pain (London, England)*, 25(8), 1668-1701. <https://doi.org/10.1002/ejp.1789>
- Scalise, A., Desiato, M. T., Gigli, G. L., Romigi, A., Tombini, M., Marciani, M. G., Izzi, F., & Placidi, F. (2006). Increasing cortical excitability : A possible explanation for the proconvulsant role of sleep deprivation. *Sleep*, 29(12), 1595-1598. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.12.1595>
- Schabrun, S. M., Burns, E., & Hodges, P. W. (2015). New Insight into the Time-Course of Motor and Sensory System Changes in Pain. *PLoS ONE*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142857>
- Schabrun, S. M., Christensen, S. W., Mrachacz-Kersting, N., & Graven-Nielsen, T. (2016). Motor Cortex Reorganization and Impaired Function in the Transition to Sustained Muscle Pain. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(5), 1878-1890. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu319>

- Schabrun, S. M., & Hodges, P. W. (2012). Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *The Journal of Pain*, 13(2), 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.013>
- Scholz, J., & Woolf, C. J. (2002). Can we conquer pain? *Nature Neuroscience*, 5 Suppl, 1062-1067. <https://doi.org/10.1038/nn942>
- Schwenkreis, P., Janssen, F., Rommel, O., Pleger, B., Völker, B., Hosbach, I., Dertwinkel, R., Maier, C., & Tegenthoff, M. (2003). Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology*, 61(4), 515-519. <https://doi.org/10.1212/wnl.61.4.515>
- Schwenkreis, P., Scherens, A., Rönna, A.-K., Höffken, O., Tegenthoff, M., & Maier, C. (2010). Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain. *BMC Neuroscience*, 11, 73. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-73>
- Simone, D. A., Nolano, M., Johnson, T., Wendelschafer-Crabb, G., & Kennedy, W. R. (1998). Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers : Correlation with sensory function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(21), 8947-8959. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-08947.1998>
- Sivilotti, L., & Woolf, C. J. (1994). The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization : Disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 72(1), 169-179. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.1.169>
- Škarabot, J., Tallent, J., Goodall, S., Durbaba, R., & Howatson, G. (2018). Corticospinal excitability during shortening and lengthening actions with incremental torque output. *Experimental Physiology*, 103(12), 1586-1592. <https://doi.org/10.1113/EP087347>
- Stackhouse, S. K., Eisennagel, A., Eisennagel, J., Lenker, H., Sweitzer, B. A., & McClure, P. W. (2013). Experimental pain inhibits infraspinatus activation during isometric external rotation. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 22(4), 478-484. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2012.05.037>

- Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno, L. M., Allman, C., Mekle, R., Woolrich, M., Near, J., Johansen-Berg, H., & Rothwell, J. C. (2011). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 589(Pt 23), 5845-5855. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.216978>
- Strutton, P. H., Catley, M., McGregor, A. H., & Davey, N. J. (2003). Corticospinal excitability in patients with unilateral sciatica. *Neuroscience Letters*, 353(1), 33-36. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.005>
- Strutton, P. H., Theodorou, S., Catley, M., McGregor, A. H., & Davey, N. J. (2005). Corticospinal excitability in patients with chronic low back pain. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 18(5), 420-424.
- Summers, S. J., Chalmers, K. J., Cavaleri, R., & Chipchase, L. S. (2020). Fear of movement is associated with corticomotor depression in response to acute experimental muscle pain. *Experimental brain research*, 238(9), 1945-1955. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05854-3>
- Summers, S. J., Chipchase, L. S., Hirata, R., Graven-Nielsen, T., Cavaleri, R., & Schabrun, S. M. (2019). Motor adaptation varies between individuals in the transition to sustained pain. *Pain*, 160(9), 2115-2125. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001604>
- Tamburin, S., Manganotti, P., Zanette, G., & Fiaschi, A. (2001). Cutaneomotor integration in human hand motor areas : Somatotopic effect and interaction of afferents. *Experimental Brain Research*, 141(2), 232-241. <https://doi.org/10.1007/s002210100859>
- Tarragó, M. da G. L., Deitos, A., Brietzke, A. P., Vercelino, R., Torres, I. L. S., Fregni, F., & Caumo, W. (2016). Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition : An Exploratory Study. *Medicine*, 95(17), e3353. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003353>
- Tella, M. D., Ghiggia, A., Testa, S., Castelli, L., & Adenzato, M. (2019). The Fear of Pain Questionnaire : Factor structure, validity and reliability of the Italian translation. *PLOS ONE*, 14(1), e0210757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210757>

- Terao, Y., & Ugawa, Y. (2002). Basic mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 19(4), 322-343. <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00006>
- Terman, G. W., Eastman, C. L., & Chavkin, C. (2001). Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 485-494. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.485>
- Ting, L. H. (2007). Dimensional reduction in sensorimotor systems: A framework for understanding muscle coordination of posture. *Progress in Brain Research*, 165, 299-321. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)65019-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)65019-X)
- Tissot, L.-P. M., Evans, D. W., Kirby, E., & Liew, B. X. W. (2023). Tampa Scale of Kinesiophobia may underestimate task-specific fear of movement in people with and without low back pain. *Pain Reports*, 8(4), e1081. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001081>
- Totsch, S. K., & Sorge, R. E. (2017). Immune system involvement in specific pain conditions. *Molecular Pain*, 13, 1744806917724559. <https://doi.org/10.1177/1744806917724559>
- Tousignant-Laflamme, Y., & Marchand, S. (2009). Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*, 146(1-2), 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.018>
- Treede, R. D., & Magerl, W. (2000). Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia. *Progress in Brain Research*, 129, 331-341. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)29025-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)29025-0)
- Tresch, M. C., Saltiel, P., & Bizzi, E. (1999). The construction of movement by the spinal cord. *Nature Neuroscience*, 2(2), 162-167. <https://doi.org/10.1038/5721>
- Tucker, K., Butler, J., Graven-Nielsen, T., Riek, S., & Hodges, P. (2009). Motor unit recruitment strategies are altered during deep-tissue pain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(35), 10820-10826. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5211-08.2009>

- Umeda, M., & Okifuji, A. (2023). Exploring the sex differences in conditioned pain modulation and its biobehavioral determinants in healthy adults. *Musculoskeletal Science & Practice*, 63, 102710. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2022.102710>
- Urban, P. P., Solinski, M., Best, C., Rolke, R., Hopf, H. C., & Dieterich, M. (2004). Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation. *Muscle & Nerve*, 29(5), 663-669. <https://doi.org/10.1002/mus.20011>
- Uzawa, H., Takeuch, S., & Nishida, Y. (2024). Sex differences in conditioned pain modulation effects and its associations with autonomic nervous system activities in healthy, younger individuals: A pilot study. *Pain Reports*, 9(2), e1123. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001123>
- Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Le Pera, D., Profice, P., Saturno, E., & Tonali, P. (2001). Inhibition of biceps brachii muscle motor area by painful heat stimulation of the skin. *Experimental Brain Research*, 139(2), 168-172. <https://doi.org/10.1007/s002210100753>
- Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Le Pera, D., Saturno, E., & Tonali, P. (1999). Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(8), 1475-1480.
- van de Ruit, M., Perenboom, M. J. L., & Grey, M. J. (2015). TMS brain mapping in less than two minutes. *Brain Stimulation*, 8(2), 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.020>
- Vandael, K., Vervliet, B., Peters, M., & Meulders, A. (2023). Excessive generalization of pain-related avoidance behavior: Mechanisms, targets for intervention, and future directions. *Pain*, 164(11), 2405-2410. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002990>
- van Tulder, M., Becker, A., Bekkering, T., Breen, A., del Real, M. T. G., Hutchinson, A., Koes, B., Laerum, E., Malmivaara, A., & COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. (2006). Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *European*

Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society, 15 Suppl 2(Suppl 2), S169-191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>

van Velzen, G. A. J., Marinus, J., van Dijk, J. G., van Zwet, E. W., Schipper, I. B., & van Hilten, J. J. (2015). Motor cortical activity during motor tasks is normal in patients with complex regional pain syndrome. *The Journal of Pain*, 16(1), 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.10.010>

van Vliet, C. M., Meulders, A., Vancleef, L. M. G., & Vlaeyen, J. W. S. (2021). Avoidance behaviour performed in the context of a novel, ambiguous movement increases threat and pain-related fear. *Pain*, 162(3), 875-885. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002079>

Vlaeyen, J. W. (2015). Learning to predict and control harmful events : Chronic pain and conditioning. *Pain*, 156 Suppl 1, S86-S93. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000107>

Vlaeyen, J. W., Crombez, G., & Linton, S. J. (2016). The fear-avoidance model of pain. *Pain*, 157(8), 1588-1589. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000574>

Vlaeyen, J. W., Haazen, I. W. C. J., Schuerman, J. A., Kole-Snijders, A. M. J., & Eek, H. (1995). Behavioural rehabilitation of chronic low back pain : Comparison of an operant treatment, an operant-cognitive treatment and an operant-respondent treatment. *British Journal of Clinical Psychology*, 34(1), 95-118. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1995.tb01443.x>

Vlaeyen, J. W., Kole-Snijders, A. M., Boeren, R. G., & van Eek, H. (1995). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 62(3), 363-372.

Vlaeyen, J. W., Kole-Snijders, A. M., Rotteveel, A. M., Ruesink, R., & Heuts, P. H. (1995). The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil*, 5(4), 235-252. <https://doi.org/10.1007/bf02109988>

Waddell, G., Newton, M., Henderson, I., Somerville, D., & Main, C. J. (1993). A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic

low back pain and disability. *Pain*, 52(2), 157-168. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90127-B](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90127-B)

Walker, C. T., Kim, H. J., Park, P., Lenke, L. G., Weller, M. A., Smith, J. S., Nemergut, E. C., Sciubba, D. M., Wang, M. Y., Shaffrey, C., Deviren, V., Mummaneni, P. V., Chang, J. M., Mummaneni, V. P., Than, K. D., Berjano, P., Eastlack, R. K., Mundis, G. M., Kanter, A. S., ... Uribe, J. S. (2020). Neuroanesthesia Guidelines for Optimizing Transcranial Motor Evoked Potential Neuromonitoring During Deformity and Complex Spinal Surgery : A Delphi Consensus Study. *Spine*, 45(13), 911-920. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003433>

Weermeijer, J. D., & Meulders, A. (2018). Clinimetrics : Tampa Scale for Kinesiophobia. *Journal of Physiotherapy*, 64(2), 126. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.01.001>

White, L., Smith, A. D., & Farrell, S. F. (2022). Associations Between Resting Heart Rate, Resting Blood Pressure, Psychological Variables and Pain Processing in Chronic Whiplash-Associated Disorder : A Cross-Sectional Study. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 23(11), 1882-1890. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac075>

Williams, J. M., Haq, I., & Lee, R. Y. (2010). Is pain the cause of altered biomechanical functions in back pain sufferers? *Human Movement Science*, 29(2), 311-325. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2009.12.001>

Willis, W. D. (1985). Nociceptive pathways : Anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 308(1136), 253-270.

Wilson, H., Carvalho, B., Granot, M., & Landau, R. (2013). Temporal stability of conditioned pain modulation in healthy women over four menstrual cycles at the follicular and luteal phases: *Pain*, 154(12), 2633-2638. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.038>

Wong, M., Thompson, T. L., & Moss, R. L. (1996). Nongenomic actions of estrogen in the brain : Physiological significance and cellular mechanisms. *Critical Reviews in Neurobiology*, 10(2), 189-203. <https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v10.i2.30>

- Wong, W. S., Kwok, H. Y., Luk, K. D. K., Chow, Y. F., Mak, K. H., Tam, B. K. H., Wong, E. T., & Fielding, R. (2010). Fear of movement/(re)injury in Chinese patients with chronic pain : Factorial validity of the Chinese version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 42(7), 620-629. <https://doi.org/10.2340/16501977-0575>
- Woolf, C. J., & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity : Increasing the gain in pain. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5472), 1765-1769. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765>
- Woolf, C. J., Shortland, P., & Coggeshall, R. E. (1992). Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, 355(6355), 75-78. <https://doi.org/10.1038/355075a0>
- Yan, J., Deng, C., Luo, L., Wang, X., Yao, X., Shen, L., & Huang, H. (2019). Identifying Imaging Markers for Predicting Cognitive Assessments Using Wasserstein Distances Based Matrix Regression. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 668. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00668>
- Yarnitsky, D. (2015). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment: *PAIN*, 156, S24-S31. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58>
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., Hansson, P., Lautenbacher, S., Marchand, S., & Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain (London, England)*, 14(4), 339. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.02.004>
- Zeidman, P., & Maguire, E. A. (2016). Anterior hippocampus : The anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(3), 173-182. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.24>
- Zeilhofer, H. U., Wildner, H., & Yevenes, G. E. (2012). Fast Synaptic Inhibition in Spinal Sensory Processing and Pain Control. *Physiological reviews*, 92(1), 193-235. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2010>

Zhao, K., Wen, H., Zhang, Z., Atzori, M., Müller, H., Xie, Z., & Scano, A. (2022). Evaluation of Methods for the Extraction of Spatial Muscle Synergies. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 732156. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.732156>

ANNEXES

Annexe 1. Échelle de kinésiophobie de Tampa, version française canadienne (TSK-CF)

Même à cette époque de haute technologie, il ne faut pas négliger une des plus importantes sources d'information à votre sujet : il s'agit de vos sentiments ou de vos intuitions à propos de ce qui arrive à votre corps.

Répondez aux questions suivantes en utilisant l'échelle de droite. Répondez vraiment en fonction de votre impression et pas en fonction de ce que les autres pensent que vous devriez croire. Il ne s'agit pas d'un test de connaissance médicale. Nous voulons savoir comment vous voyez les choses.

	Consignes : Veuillez lire attentivement chaque question et encercler le numéro qui correspond le mieux à ce que vous ressentez.	Fortement en désaccord	Légèrement en désaccord	Légèrement en accord	Fortement en accord
1.	J'ai peur qu'en faisant de l'exercice, cela ne me blesse.	1	2	3	4
2.	Si je vais au-delà de mes limites pour dépasser la douleur, elle pourrait augmenter.	1	2	3	4
3.	Mon corps me dit que quelque chose ne va pas et que cela constitue un danger pour lui.	1	2	3	4
4.	Ma douleur serait probablement diminuée si je faisais de l'exercice. *	1	2	3	4
5.	Les gens ne prennent pas mon état de santé suffisamment au sérieux.	1	2	3	4
6.	Mon accident a fragilisé mon corps pour le reste de ma vie.	1	2	3	4
7.	La douleur signifie qu'il y a toujours une lésion.	1	2	3	4
8.	Ce n'est parce que quelque chose aggrave ma douleur que cela signifie que c'est dangereux. *	1	2	3	4
9.	J'ai peur de me faire mal ou de me blesser par mégarde.	1	2	3	4
10.	En étant attentif à ne faire que des gestes adéquats, je peux éviter d'augmenter la douleur.	1	2	3	4
11.	Le maintien d'une telle douleur signifie que j'ai probablement quelque chose de grave.	1	2	3	4
12.	Malgré ma douleur, je serais mieux si j'avais plus d'activités physiques. *	1	2	3	4
13.	La douleur me fait savoir quand je dois arrêter mes exercices afin de ne pas entraîner des dommages corporels.	1	2	3	4
14.	Ce n'est pas vraiment très bon pour une personne dans un état comme le mien d'être physiquement active.	1	2	3	4
15.	Je ne peux pas tout faire comme les autres, sinon cela pourrait causer des lésions dans mon organisme.	1	2	3	4
16.	Même si certaines choses entraînent une douleur, je ne pense pas qu'elles soient réellement dangereuses. *	1	2	3	4
17.	Personne ne devrait faire de l'exercice lorsqu'il(elle) a mal.	1	2	3	4

**Annexe 2. Échelle des composantes de la peur et de l'évitement version française/française
canadienne
FACS-Fr/CF**

Nom : _____ ID # : _____ Date : ____ / ____ / ____

Instructions : Les gens réagissent à la douleur de différentes manières. Nous voulons savoir ce que vous pensez et ressentez à propos de votre condition douloureuse et comment elle a affecté votre niveau d'activité. Veuillez penser à votre état au cours de la dernière semaine et encrer un chiffre entre "0" et "5" dans l'échelle ci-dessous pour répondre à chaque question.

5 = Tout à fait d'accord

4 = Plutôt d'accord

3 = Légèrement d'accord

2 = Légèrement en désaccord

1 = Plutôt en désaccord

0 = Pas du tout d'accord

Par rapport à la dernière semaine, dans quelle mesure êtes-vous en accord avec les énoncés suivants en ce qui concerne votre condition douloureuse ?

	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Légèrement d'accord</i>	<i>Légèrement en désaccord</i>	<i>Plutôt en désaccord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>
1) J'essaie d'éviter les activités et les mouvements qui aggravent ma douleur.....	5	4	3	2	1	0
2) Je m'inquiète au sujet de ma condition douloureuse.....	5	4	3	2	1	0
3) Je crois que ma douleur ne fera qu'empirer jusqu'à ce que je n'arrive plus du tout à fonctionner.....	5	4	3	2	1	0
4) Je suis submergé(e) par la peur lorsque je pense à ma condition douloureuse.....	5	4	3	2	1	0
5) J'évite de pratiquer certaines activités, car j'ai peur de me blesser (ou de me blesser à nouveau).....	5	4	3	2	1	0
6) Lorsque ma douleur est très intense, j'éprouve aussi d'autres symptômes comme des nausées, des difficultés respiratoires, des palpitations, des tremblements ou des étourdissements.....	5	4	3	2	1	0

FACS-Fr/CF

Suite...

Par rapport à la dernière semaine, dans quelle mesure êtes-vous en accord avec les énoncés suivants en ce qui concerne votre condition douloureuse ?

	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Légèrement d'accord</i>	<i>Légèrement en désaccord</i>	<i>Plutôt en désaccord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>
7) Il est injuste que je doive vivre avec ma condition douloureuse.....	5	4	3	2	1	0
8) Ma condition douloureuse augmente le risque de me blesser (ou de me blesser à nouveau) pour le reste de ma vie.....	5	4	3	2	1	0
9) En raison de ma condition douloureuse, ma vie ne sera plus jamais la même.....	5	4	3	2	1	0
10) Je n'ai aucun contrôle sur ma douleur.....	5	4	3	2	1	0
11) J'évite certaines activités et certains mouvements, car j'ai peur que ma douleur augmente.....	5	4	3	2	1	0
12) C'est la faute de quelqu'un d'autre si j'ai cette condition douloureuse.....	5	4	3	2	1	0
13) La douleur causée par mon état de santé est un signal d'alerte indiquant que quelque chose ne va pas du tout.....	5	4	3	2	1	0
14) Personne ne comprend à quel point ma condition douloureuse est grave.....	5	4	3	2	1	0

**Commencez chacune des phrases suivantes par ceci :
Durant la semaine dernière, en raison de ma condition douloureuse, j'ai évité...**

	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Légèrement d'accord</i>	<i>Légèrement en désaccord</i>	<i>Plutôt en désaccord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>
15) ...des activités exigeantes (p. ex., effectuer d'importants travaux d'entretien de terrain ou déplacer des meubles lourds).....	5	4	3	2	1	0
16) ...des activités modérées (p. ex., faire le repas ou le ménage de la maison).....	5	4	3	2	1	0

FACS-Fr/CF

Suite...

Commencez chacune des phrases suivantes par ceci :
Durant la semaine dernière, en raison de ma condition
douloureuse, j'ai évité...

17) ...des activités légères (p. ex., aller au cinéma ou au restaurant).....

18) ...l'ensemble de mes tâches et corvées à la maison et/ou au travail.....

19) ...des activités récréatives et/ou de l'exercice (des choses que je fais pour le plaisir ou maintenir un bon état de santé).....

20) ...des activités où je dois utiliser la ou les parties douloureuses de mon corps.....

Tout à fait d'accord
Plutôt d'accord
Légèrement d'accord
Légèrement en désaccord
Plutôt en désaccord
Pas du tout d'accord

5 4 3 2 1 0

5 4 3 2 1 0

5 4 3 2 1 0

5 4 3 2 1 0

Score total :

RÉSUMÉ

Interactions entre la kinésiophobie, le système moteur et la modulation descendante de la douleur : Adaptations et stratégies sensorimotrices face à une douleur expérimentale

Par

Arnaud Duport, pht, M. Sc.

Programmes recherche en sciences de la santé

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke en vue de l'obtention du diplôme de *philosophiae doctor* (Ph. D.) en sciences de la santé, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4 et le grade de Docteur en Sciences (Mention Biologie, Médecine, Santé) de l'Université du Littoral Côte d'Opale (France).

Introduction : Les connaissances sur le rôle de la kinésiophobie dans la chronicisation de la douleur sont limitées. Ce travail a donc cherché à y associer des aspects neurophysiologiques pour tenter de comprendre comment elle est impliquée dans cette chronicisation. De plus, un outil de mesure alternatif de la kinésiophobie a été traduit et validé en français. **Méthodes :** Cinq études ont été menées. Les trois premières ont cherché à évaluer les relations entre la kinésiophobie et les adaptations induites par la douleur à l'épaule sur le système de modulation descendante de la douleur chez 20 sujets (par une modulation conditionnée de la douleur), l'excitabilité corticospinale (par des courbes de recrutement en stimulation magnétique transcrânienne), ainsi que sur la cinématique, l'activité musculaire et les synergies musculaires de l'épaule, chez 30 sujets, lors d'une tâche de pointage. La quatrième étude a évalué la faisabilité d'induire de la kinésiophobie avec un faux diagnostic échographique chez 20 sujets (incluant 10 contrôles) tout en mesurant l'effet sur l'excitabilité corticospinale. La cinquième a traduit et validé l'échelle des composantes de la peur et de l'évitement chez 55 patients douloureux chroniques. **Résultats :** Pour les trois premières études, la douleur a réduit l'activité musculaire de l'épaule et, couplée à une kinésiophobie élevée, a conduit à une réduction de la distance parcourue par le doigt jusqu'à la cible. Des corrélations ont été trouvées entre le score de kinésiophobie et la variation des pentes des courbes de recrutement et entre la variation de S_{50} et le produit scalaire des synergies. Des corrélations négatives ont été trouvées entre la modulation conditionnée de la douleur et la variation des pentes des courbes de recrutement et entre la variation du S_{50} et les scores de kinésiophobie. La quatrième étude a révélé qu'un faux diagnostic n'avait d'impact ni sur la kinésiophobie ni sur l'excitabilité corticospinale vraisemblablement dû à l'absence d'antécédents de douleur chez les sujets. La cinquième étude a fourni une échelle avec de meilleurs résultats psychométriques que la plus utilisée actuellement. **Conclusion :** Ces interactions entre le système moteur, la kinésiophobie et la douleur apportent des indices sur les potentiels éléments impliqués dans la chronicisation de la douleur.

Mots clés : Douleur expérimentale ; Stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ; Électromyographie (EMG) ; Cinématique ; Kinésiophobie ; Synergies musculaires ; Échelle des composantes d'évitement de la peur (FACS) ; Modulation conditionnée de la douleur.

SUMMARY

Interactions between kinesiophobia, the motor system and descending modulation of pain: Adaptations and sensorimotor strategies in the face of experimental pain

By

Arnaud Duport, pht, M. Sc
Health sciences Program

A thesis presented to the Faculty of Medicine and Health Sciences in partial fulfillment of the requirements of the degree of Doctor of Philosophy in Health sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4 and the PhD degree in Sciences (Biology, medicine and Health) of the Littoral Opale Coast University (France).

Introduction: Knowledge about the role of kinesiophobia in the chronicization of pain is limited. This work therefore sought to associate neurophysiological aspects to try to understand how it is involved in this chronicization. In addition, an alternative measurement tool for kinesiophobia was translated and validated in French. **Methods:** Five studies were conducted. The first three sought to evaluate the relationships between kinesiophobia and adaptations induced by shoulder pain on the descending pain modulation system in 20 subjects (via conditioned pain modulation), corticospinal excitability (via recruitment curves in transcranial magnetic stimulation), as well as on the kinematics, muscle activity and muscle synergies of the shoulder (in 30 subjects) during a pointing task. The fourth study evaluated the feasibility of inducing kinesiophobia with a false ultrasound diagnosis in 20 subjects (including 10 controls) while measuring the effect on corticospinal excitability. The fifth translated and validated the scale of the components of fear and avoidance in a study of 55 chronic pain patients. **Results:** For the first three studies, pain reduced shoulder muscle activity and, coupled with high kinesiophobia, led to a reduction in the distance traveled by the finger to the target. Correlations were found between the kinesiophobia score and the variation in the slopes of the recruitment curves and between the variation in S_{50} and the dot product of the synergies. Negative correlations were found between conditioned pain modulation and variation in recruitment curve slopes and between variation in S_{50} and kinesiophobia scores. The fourth study revealed that a false diagnosis had no impact on kinesiophobia or corticospinal excitability due to the absence of a history of pain in the subjects. The fifth study provided better psychometric results than some usual questionnaires. **Conclusion:** These interactions between the motor system, kinesiophobia and pain provide clues about the potential elements involved in the chronicization of pain.

Keywords: Experimental Pain; Transcranial magnetic stimulation (TMS); Electromyography (EMG); Kinematics; Kinesiophobia; Muscle synergies; Fear-Avoidance Components Scale (FACS); Conditioned Pain Modulation.