



HAL
open science

Neuromodulation corticale à visée antalgique du cortex moteur primaire

Charles Quesada

► **To cite this version:**

Charles Quesada. Neuromodulation corticale à visée antalgique du cortex moteur primaire. Santé. Université claudes Bernard Lyon 1, 2024. tel-04931929

HAL Id: tel-04931929

<https://hal.science/tel-04931929v1>

Submitted on 6 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Habilitation à Diriger des Recherches
Université Claude Bernard Lyon-1

Neuromodulation corticale à visée antalgique du cortex moteur primaire

*Région corticale motrice et douleur, une
relation réciproque*

Année scolaire 2024-2025

Charles QUESADA

Équipe NEUROPAIN
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon
U1028 INSERM

Département de Masso-Kinésithérapie
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)
Université Claude Bernard Lyon-1

Soutenue publiquement le 08 juillet 2024

Jury :

Arnaud CHOPLIN – Université Côte d'Azur, Nice

Luis GARCIA-LARREA – Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Lyon-1

Jacques LUAUTE – Hospice Civil de Lyon, Université Lyon-1

Xavier MOISSET – CHU de Clermont-Ferrand

Marie Carmen VALENZA – Université de Grenade, Espagne

Table des matières

Curriculum Vitae	5
A. Formations et distinctions.....	7
Cursus Universitaire.....	7
Formations complémentaires.....	7
Prix scientifiques et Appels à projets.....	8
B. Activités de recherche	8
Expériences de recherche.....	8
Organisation d'évènements scientifiques et colloques	9
Évaluations scientifiques	9
C. Production scientifique	10
Articles originaux et chapitre d'ouvrage.....	10
Communications dans le cadre de congrès	12
D. Activités d'encadrement et d'enseignement	13
Activités d'enseignement universitaire	13
Responsabilités administratives et collectives	14
Fonctions de formation à la recherche et d'encadrement	14
Avant-propos	16
Introduction générale.....	18
Aspects méthodologiques – la neuromodulation corticale motrice non-invasive.....	23
La neuromodulation corticale motrice non-invasive	24
Synthèse des activités de recherche.....	26
A. Neuromodulation corticale de M1 à visée antalgique	27
B. Stimuler une autre cible corticale que M1 : où et comment ?	32
C. Monitoring et exploration neurophysiologique de la douleur	36
Activités de recherche actuelles et perspectives.....	41
A. Potentialiser l'effet de la rTMS de M1.....	42
B. Compréhension des mécanismes mis en jeu et phénotypage des patients.....	46
C. Activités physiques et douleurs neuropathiques : effets bénéfiques ou délétères ?.....	48
D. Prise en charge et formation des masseurs-kinésithérapeute à la douleur chronique.....	53
Références bibliographiques.....	58

Liste des acronymes

AMI CMA : Appel à Manifestation d'Intérêts Compétences Métiers d'Avenir

AP : Activité Physique

CDOMK : Conseil départemental de l'Ordre des Masseurs-Kinésithérapeutes

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COSEL : Comité de Sélection Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

DLPFC : Cortex Dorso-Latéral Préfrontal

DN, DNP, DNC : Douleur Neuropathique / Périphérique / Centrale

EAPA : Enseignant d'Activités Physiques Adaptées

EEG : Électro-Encéphalogramme

EFIC : European Pain Federation

EIH : Exercice Induced Analgesia

eMCS : epidural Motor Cortex Stimulation

HAS : Haute Autorité de Santé

HCERES : Haut Conseil de l'Évaluation et de Recherche de l'Enseignement Supérieur

HES : Haute École Spécialisée

IASP : International Association for the Study of Pain

ICAP : Service d'Innovation et de Conception d'Accompagnement à la Pédagogie à l'UCBL

ICD – NeuroPain : Laboratoire Intégration Centrale de la Douleur, équipe Inserm NEUROPAIN

IFMK : Institut de Formation en Masso-Kinésithérapie

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

M1 : Cortex Moteur Primaire

MK : Masseur-Kinésithérapeute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

S2: Cortex Somesthésique Secondaire

SEEG: Stereo-Electro-Encéphalogramme

SFETD : Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

SFP : Société Française de Physiothérapie

SNA : Système Nerveux Autonome

STIRM : Étude Clinique de stimulation rTMS et thérapie miroir associée à de l'IRMf

tDCS : transcranial Direct Current Stimulation

TRANSNEP : Étude clinique multicentriques sur l'efficacité de la rTMS pour les DNP

UCA : Université Côte d'Azur (Nice)

UCBL : Université Claude Bernard Lyon-1 (Lyon)

UJM : Université Jean Monnet (Saint-Etienne)

URPS : Unions Régionales de Professionnels de Santé

Curriculum Vitae

Charles QUESADA

Directeur du département de MASSO-KINESITHERAPIE,
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)
Université Claude Bernard Lyon-1
8 avenue Rockefeller
69008 Lyon

Chercheur associé dans l'équipe NEUROPAIN
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon
INSERM U1028
Hôpital NEUROLOGIQUE P. WERTHEIMER
59 Boulevard PINEL
69677 BRON

☎ 04.78.77.71.42

charles.quesada@univ-lyon1.fr

Né le 21 avril 1989 à Le Pont de Beauvoisin (38)

Curriculum vitae

A. Formations et distinctions

Cursus Universitaire

Directeur du département de Masso-Kinésithérapie (IFMK) Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR) <i>Université Claude Bernard-Lyon-1,</i>	2021-pres.
Chercheur post-doctorant Douleur, neuromodulation et réalité virtuelle Superviseur : Dr Luis Garcia-Larrea, projet IMI-BIOPAIN <i>Laboratoire NEUROPAIN Inserm U1028 CRNL</i> <i>Classe exceptionnelle à partir de 2020</i>	2018-2021
Doctorat de Neurosciences Efficacité antalgique de la neurostimulation non-invasive par rTMS Directeur : Pr. Roland Peyron- <i>Lab. NEUROPAIN, Université Jean-Monnet, St Etienne</i>	2015-2018
Master 2 Exercice Sport Santé Handicap <i>Université Jean-Monnet, Saint-Etienne, mention B.</i>	2014-2015
Master 1 Sport Performance Santé <i>Université Joseph Fourier, Grenoble 1, mention TB</i>	2011-2012
Diplôme d'Etat de Masseur-Kinésithérapeute <i>IFMK du CHU de Grenoble, major de promotion</i>	2009-2012
Première Année Commune aux Études de Médecine <i>Reçu dans numéris-clausus médecine</i>	2008-2009
Classe préparatoire scientifique aux grandes écoles de commerces <i>Année validée mention B. rang 2/50.</i>	2007-2008

Formations complémentaires

Formation à l'évaluation par Examens Cliniques Objectifs Structurés	2023
Formation à la simulation pleine échelle en santé	2022
Formation à l'enregistrement de potentiels neurophysiologiques (EEG et SNA)	2021
Formation à la rTMS neuronaviguée	2015

Curriculum vitae

A. Formation et distinctions

Prix scientifiques et Appels à projets

Prix Arqus Teaching Awards : rôle Partenaire, pour la création au développement de formats pédagogiques innovants pour l'apprentissage de l'anatomie 3D	2024
Projet Arqus lauréat ANR : 13k€, rôle Coordinateur, partenariat avec l'Université de Grenoble	2024
Projet PAIN Antartica : 3k€, rôle Coordinateur, sélectionné par l'European Spatial Agency (ESA)	2023
Prix Digital Learning : rôle Partenaire, co-lauréat du prix « Les trophées du digital Learning 2023 « recherche en innovation pédagogique en anatomie »	2023
Projet INCLUDE : 5k€, rôle Partenaires dans le projet INCLUDE pour le volet de la formation à la prévention des violences faites aux femmes	2023
Prix Starter – Analgesia : 15k€, Lauréat, du prix pour financer la recherche du projet de recherche multicentrique STIRM dont je suis le coordinateur	2020
Projet IMI-BIOPAIN-CARE : 465k€, rôle Partenaire, projet de recherche Européen sur les modèles de douleur chez l'Homme, financement pour un post-doc	2019
Prix Poster – SFETD : 1.2k€, Lauréat Sur la présentation de mes travaux de recherche sur la rTMS dans les douleurs neuropathiques centrales	2018
Prix Poster – Journée de Recherche à l'UJM : 1k€, Lauréat	2017

B. Activités de recherche

Expériences de recherche

Chercheur associé à l'équipe NEUROPAIN INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (U1028)	2021-pres.
Post-doctorant , Équipe NEUROPAIN, CRNL (U1028) Sous la direction du Dr. Luis GARCIA-LARREA <i>Sujet : Projet européen IMI-BIOPAIN-CARE portant sur l'investigation neurophysiologique des modèles de sensibilisation centrale de douleur chez l'Homme.</i>	2019-2021

Curriculum vitae

Doctorant, équipe Intégration Centrale de la Douleur Saint-Etienne (UJM) 2015-2018

Sous la direction du Pr. Roland PEYRON

Sujet : investigation des effets antalgiques de la neuromodulation du cortex moteur primaire par rTMS sur les douleurs neuropathiques centrales

Thèse soutenue le 05 décembre 2018 devant un jury composé de :

Bernard LAURENT (président) - PUPH, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Jean Paul NGUYEN (rapporteur) - PUPH, CHU de Nantes

Jean Pascal LEFAUCHEUR (rapporteur) - PUPH, CHU Henry Mondor Créteil

Nathalie ANDRE-OBADIA (examinatrice) - PH, HCL Lyon

Roland PEYRON (directeur) – PUPH, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Organisation d'évènements scientifiques et colloques

Membre du comité local d'organisation de l'European Congress of Pain (EFIC Congress) 2024

Membre du comité d'organisation de la journée de la recherche en rééducation, ISTR Université Claude Bernard Lyon-1 2023

Membre du comité local d'organisation de la journée de recherche en kinésithérapie (SFP à Lyon) 2022

Membre du comité scientifique et d'organisation du congrès français de la douleur (SFETD) 2021

Membre du comité local d'organisation du congrès Laser-Talks à Lyon 2019

Évaluations scientifiques

Président d'un comité d'évaluation HCERES 2023

Comités de suivi de thèse :

- M. Thomas POURCHET (HES Genève) 2023
- M. Joy THOMAS (UCBL) 2022-2023

Participation au jury d'évaluation scientifique de le SFETD en tant que membre du comité scientifique 2021-pres.

Curriculum vitae

Participation à l'évaluation/expertise scientifique :

- Mission d'évaluation scientifique pour l'Université Côte d'Azur (UCA) 2023
- Fondation APICIL 2020-pres.
- Expertise HAS sur les recommandations de PEC de la douleur chronique 2022

Participation à des comités de lecture (journaux scientifiques) : Neurophysiologie Clinique, European Journal of Pain, European Journal of Physical and rehabilitation Medicine

C. Production scientifique

Articles originaux et chapitre d'ouvrage

Index H : 8

Récapitulatif des publications

	1 ^{er} auteur	2 nd auteur	Autre	TOTAL
Articles publiés ou sous presse	4	5	3	12
Article soumis	-	-	1	1
Articles en préparation	1	-	1	2
Chapitre d'ouvrage	-	1	-	1
Article de vulgarisation	1	-	1	2
TOTAL				18

T = article réalisé au cours de la thèse

E = article réalisé en tant qu'encadrant

Étudiant encadré

Liste des publications dans des revues à comité de lecture

2023

E. Mussigmann T., Perron A., Artico R., Davergne T., **Thomas J.**, Corvin S., Madi A., Franchini S., **Quesada C.** Functional and cardiovascular effectiveness of an original retraining program for elderly people living at home. A retrospective study – Physical Therapy & Rehabilitation Journal (under-review, December 2023). IF 3.8

Quesada C., Fauchon C., Pommier B., Bergandi F., Peyron R., Mertens P., Garcia-Larrea L. Field recordings of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in human brain post-mortem models. Pain Report (accepted), november 2023. IF 4.8

Chouchou F., **Quesada C.**, Peyron R., Fauchon C. Anterior cingulate activity is associated with autonomic pain reactivity. Clinical Neurophysiology. June 2023. IF 4.9

2022

Garcia-Larrea L, **Quesada C**. Cortical stimulation for chronic pain: from anecdote to evidence. *Eur J Phys Rehabil Med*. Published online March 2022. IF 2.87

E. Martin C, Miguet F, Guichard R, Fayolle R, Fradel A, Gadet J, Mayela F, Jany J, Grange M, Gimenez L, Gerin A, **Quesada C**. A research study with questionnaire about the psychosocial risks ("yellow-flags") and direct access practice knowledge of French liberal physiotherapists for the low back pain patients. *Kinesith. La Rev.* (revue Indexée à comité de lecture)

2021

Attal N, Jazat, De Chauvigny E, **Quesada C**, Ayache S, Nizard J, Peyron R, Lefaucheur JP, Bouhassira D. Long term effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic refractory pain (TRANSNEP) : A double blind placebo controlled randomized trial. *Brain Journal*. IF 11.81

Quesada C, Kostenko A, Ho I, Leone C, Nochi Z, Stouffs A, Wittayer M, Caspani O, Finnerup NB, Mouraux A, Pickering G, Tracey I, Truini A, Treede A-D, Garcia-Larrea L. Human surrogate models of central sensitization: a critical review and practical guide. *The European Journal of Pain*. IF 3.93

2020

Pommier B, **Quesada C**, Nuti C, Peyron R, Vassal F. Is the analgesic effect of motor cortex stimulation somatotopically driven or not? *Neurophysiol Clin*. IF 3.73

T. **Quesada C**, Pommier B, Fauchon C., Bradley C, Créac'h C, Murat M, Vassal F, Peyron R. New procedure of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central neuropathic pain: a placebo-controlled randomized cross-over study. *Pain*. IF – 6.96

2019

Fauchon C, Faillenot I, **Quesada C**, Meunier D, Chouchou F, Garcia-Larrea L, et al. Brain activity sustaining the modulation of pain by empathetic comments. *Sci Rep* 2019. IF 4.52

Fauchon C, **Quesada C**, Peyron R. Cingulate-mediated approach to treating chronic pain. *Handbook of Clinical Neurology* 2019 (chapitre d'ouvrage)

2018

T. **Quesada C**, Pommier B, Fauchon C, Bradley C, Créac'h C, Vassal F, Peyron R. Robot- Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain [Internet]. *Arch Phys Med Rehabil* 2018. IF 3.61

Pommier B, **Quesada C**, Fauchon C, Nuti C, Vassal F, Peyron R. Added value of multiple versus single sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in predicting motor cortex stimulation efficacy for refractory neuropathic pain. *J Neurosurg* 2018. IF - 4.13

2017

Pommier B, Quesada C, Créac'h C, Nuti C, Peyron R, Vassal F. La stimulation magnétique transcrânienne : un prédicteur robuste de l'effet antalgique de la stimulation corticale. Neurochirurgie. IF-1.23

Communications dans le cadre de congrès

Récapitulatif

	National	International
Présentations orales	10	3
Posters	15	5
TOTAL	25	8

Liste des principales communications sur les 5 dernières années

2023

Protocole de stimulation rTMS à cadence lente dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Workshop – Congrès de la SFETD, Saint-Malo

Enregistrement de la décroissance du champ-magnétique en rTMS sur modèle post-mortem.

Présentation orale – EFIC Congress, Budapest

Le rôle du cortex moteur dans la douleur.

Présentation orale – Journée de la recherche de l'université de Nice Côte d'Azur

Comment stimuler le cortex moteur pour diminuer les douleurs chroniques.

Présentation orale - Congrès Français de Physiothérapie (JFK), Rennes

Utilisation de la rTMS en pratique clinique

2022

Présentation orale – Journées françaises de Neurophysiologie, Saint-Etienne

Stimulation magnétique du cortex moteur à visée antalgique

Présentation orale – Journée de la Recherche à l'École des Mines, Saint-Etienne

Prise en charge de la douleur neuropathique en physiothérapie

Présentation orale – Cours – European Pain School, Lyon

Les modèles humains de sensibilisation centrale

Présentation orale – Congrès de la SFETD, Lille

2021

Douleur et cortex moteur

Présentation orale - Journée de la recherche en kinésithérapie, IFMK Saint-Etienne

Neuromodulation corticale non-invasive pour le traitement des douleurs chroniques
Présentation orale, Congrès Espagnol de Physiothérapie, Saragosse

D. Activités d'encadrement et d'enseignement

Activités d'enseignement universitaire

PRINCIPALES ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT :

DISCIPLINE	ANNEE NIVEAU	HEURES	
Niveau	Enseignements	Nb d'heures*	Années
DU *	CM Stratégie de recherche propre aux paramédicaux	4h	2023-2024
M2 E2R2S *	CM Processus et stratégies de publication	6h	2023-2024
M1 Master Santé *	CM Neuromodulation de la douleur	1h	2021-pres.
M1 Kinési. **	CM/TD Méthodologie de Recherche	100h	2019-pres.
L3 LAS SPS *	CM Neurophysiologie sensori-motrice	8h	2023-2024
L3 Kinésithérapeute ***	CM/TD Neurophysiologie Générale/Motrice/Douleur	240h	2018-pres.
L3 Kinésithérapeute *	CM/TD Rééducation en gériatrie	24h	2021-2022
L3 Kinésithérapeute *	CM/TD Renforcement musculaire	27h	2021-2022
L3 Kinésithérapeute *	CM/TP Concept reprogrammation. Sensorimotrice	19h	2019-2021
L3 Kinésithérapeute *	CM/TP Électrothérapie antalgique et motrice	18h	2019-2021
L3 Kinésithérapeute *	CM/TD Méthodologie de raisonnement clinique	16h	2018-pres.
L3 Kinésithérapeute *	TP Rééducation neurologique : SEP, Guillain-Barré	14h	2019-2021
L2 Kinésithérapeute *	CM Bases en Traumatologie/Rhumatologie	22h	2018-pres.
L2 Kinésithérapeute *	CM Anatomie Fonctionnelle	10h	2020-2022
L2 Kinésithérapeute *	CM/TD Électrophysiologie	12h	2019-2021
L2 STAPS *	TD Anatomie fonctionnelle	150h	2016-2018
PASS MMOPK *	Neurophysiologie de la douleur	9h	2021-pres.
TOTAL		680h	

*Heures équivalent TD

Établissements :

- **Université Claude Bernard Lyon-1 (Lyon)**
- **Université Jean Monnet (Saint-Etienne)**
- **Université Nice Côte d'Azur (Nice)**
- **Université Joseph Fourier (Grenoble)**

C. Activités d'encadrement et d'enseignement

Responsabilités administratives et collectives

Directeur du département de Masso-Kinésithérapie <i>Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)</i> <i>Université Claude Bernard Lyon-1</i>	2021-pres.
Président du Conseil d'un département universitaire <i>Département MK, ISTR, UCBL-1</i>	2021-pres.
Membre du Conseil d'Administration universitaire de la composante ISTR <i>ISTR, UCBL-1</i>	2022-pres.
Représentant de l'ISTR dans le projet de création de l'école de santé numérique de Lyon (ESNL) dans le cadre d'un AMI-CMA Santé <i>ISTR, UCBL-1</i>	2023-2024
Membre du jury d'un Comité de Sélection Universitaire (COSEL) <i>ISTR, UCBL-1</i>	2023
Vice-Président de l'ordre départemental du Rhône des MK (CDO69)	2022-pres.
Membre du Collège des Sciences du Vivant au sein de la Société Française de Physiothérapie (SFP)	2021-pres.
Membre du Comité Scientifique de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD)	2021-pres.

Fonctions de formation à la recherche et d'encadrement

Tableau récapitulatif des étudiants encadrés (non-exhaustif, 10 max) :

Nom – Prénom de l'étudiant	Établissement d'inscription	Formation (<i>Master, Doctorat, Thèse d'exercice</i>)	Encadrants et % d'encadrement	Date de l'encadrement
MOISSON Chloé	Université Claude Bernard - Lyon	Master 2 en masso-kinésithérapie	100	2022
BOSON Léa	Université Claude Bernard - Lyon	Master 2 en masso-kinésithérapie	100	2022
LEFEBVRE Loris	Université Claude Bernard - Lyon	Master 2 en masso-kinésithérapie	100	2021
MOREAU Caroline	Université Claude Bernard - Lyon	Master 1 en masso-kinésithérapie	100	2020
HENRI Paul	Université Joseph Fourier - Grenoble	Master 1 en masso-kinésithérapie	100	2020
MURAT Marion	Université Jean Monnet – St-Etienne	Master 1 neurosciences	100	2017

Curriculum vitae

J'ai encadré >20 étudiants dans leur mémoire de recherche pour l'obtention du D.E de MK.

EN COURS d'encadrement :

Nom - Prénom de l'étudiant	Établissement d'inscription	Formation (<i>Master, Doctorat, Thèse d'exercice</i>)	Encadrants et % d'encadrement	Date de l'encadrement
THOMAS Joy	Université Jean Monnet – St Etienne	Doctorat	20	2021- pres.
HARDY Angélique	Université Nice Côte d'Azur - Nice	Master 2	100	2023- pres.
ORCEL Sophie	Université Claude Bernard - Lyon	Master 1 en masso-kinésithérapie	100	2023- pres.
FROMENT Eliot	Université Claude Bernard - Lyon	Master 1 en masso-kinésithérapie	100	2023- pres.
GARDES Clémence	Université Claude Bernard - Lyon	Master 1 en masso-kinésithérapie	100	2023- pres.
MORIN Mathilde	Université Claude Bernard - Lyon	Master 1 en masso-kinésithérapie	100	2023- pres.

PROJETS D'ENCADREMENT A COURT TERME :

Nom - Prénom de l'étudiant	Établissement d'inscription	Formation (<i>Master, Doctorat, Thèse d'exercice</i>)	École doctorale	Année universitaire
TREMBLAY Louis	Université Claude Bernard - Lyon	Doctorat	ED NSco	2024-2025
HARDY Angélique	Université Claude Bernard - Lyon	Doctorat	ED NSco	2024-2025

Autres activités d'encadrement et de formation :

Organisation et réalisation de formations à la recherche pour les directeurs de mémoire en IFMK 2021-pres.

Intervenant dans le D.U formation à la recherche pour les paramédicaux 2024-pres.

Responsable du D.U Kinésithérapie du sport, UCBL 2021-pres.

Avant-propos

Avant-propos

2009-2012 : J'ai obtenu le diplôme d'État de Masseur-Kinésithérapeute (MKDE) à l'IFMK de Grenoble en 2012 en même temps qu'un Master-1 Recherche à l'Université Joseph Fourier de Grenoble.

2012-2014 : J'ai exercé comme MK en libéral (remplacements) et salariat jusqu'en septembre 2014 dans des centres de rééducation divers : neurologie, gériatrie et pneumologie. A partir de septembre 2014, j'ai exercé dans le service de neurologie du CHU de Saint-Etienne et en parallèle j'ai passé et obtenu un Master 2 Recherche Exercice Sport Santé Handicap à l'université Jean Monnet de Saint-Etienne dans l'équipe ICD dirigée par le Pr PEYRON, master 2 obtenu en juin 2015.

2015-2018 : J'ai ensuite poursuivi en thèse de sciences à l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne d'octobre 2015 à décembre 2018, à temps plein dans le service de neurologie du CHU de Saint-Etienne toujours sous la direction du Pr Roland PEYRON sur la thématique de recherche suivante : effet de la rTMS du cortex moteur primaire sur les douleurs neuropathiques centrales. J'initie à partir de cette période de thèse une activité d'enseignement à l'université Jean Monnet.

2018-2021 : Après la thèse, j'ai poursuivi avec un contrat postdoctoral pendant deux ans et demi à l'INSERM dans un projet européen de recherche IMI-BIOPAIN-CARE hébergé dans l'équipe Inserm NEUROPAIN à Lyon sous la direction du Dr Luis GARCIA. Ma thématique portait pour ce post-doc sur les modèles de douleurs centrales chez l'Homme et leurs enregistrements neurophysiologiques. J'ai également continué le développement de mes recherches sur la neuromodulation non-invasive du cortex moteur pour potentialiser l'effet de la rTMS en déposant un projet de recherche bicentrique (Hospices Civiles de Lyon et CHU de Saint-Etienne) STIRM alliant rTMS/Thérapie Miroir et IRMf chez des patients avec des douleurs neuropathiques. Ce projet a obtenu l'aval du CPP et a débuté en 2021. Durant cette période de post-doctorat, j'ai également poursuivi une activité clinique comme MK dans le centre Germaine Revel puis à l'hôpital de Fourvière à Lyon ainsi qu'une activité d'enseignement dans plusieurs universités : Lyon, Saint-Etienne et Grenoble.

2021-pres. : Depuis septembre 2021, j'occupe le poste de directeur du département de masso-kinésithérapie (IFMK Lyon-1) à l'ISTR (UCBL-1). Je suis responsable de la formation de plus de 320 étudiants par an ainsi que d'une équipe pédagogique constituée de 6 cadres MK de santé dont une doctorante et suis notamment responsable de l'encadrement des projets de recherche et d'innovation du département.

J'ai conservé mes activités de recherche en tant que chercheur associé à l'équipe NEUROPAIN en étant notamment co-encadrant d'une thèse de sciences sur la thématique rTMS et Thérapie miroir monitorées par IRMf et d'étudiants en master 1 et 2.

J'ai également une activité d'enseignement à l'université à hauteur de 192h par an depuis 2021 à laquelle s'ajoute des cours en PASS, LAS, MASTER et DU Recherche pour les paramédicaux.

Introduction générale

Introduction générale

La sensation de douleur chez l'Homme est définie par l'IASP comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Elle met en jeu des mécanismes neurophysiologiques différents selon qu'elle se réfère à une douleur par excès de nociception ou à une douleur neuropathique. Effectivement, s'il existe une myriade d'appellations pour la douleur, la communauté scientifique décrit 3 grands types de douleurs : nociceptive, neuropathique et nociplastique, avec comme particularité que si la première est une sensation physiologique, les deux suivantes résultent de phénomènes pathophysiologiques.

Mon travail de recherche a porté ces dix dernières années sur les douleurs neuropathiques, qui sont par définition secondaires à une atteinte (lésion ou maladie) du système somatosensoriel. Elles sont considérées comme pathologiques puisqu'elles n'ont aucune vocation d'alerte ou de protection pour l'organisme et se caractérisent par une hypoesthésie régulièrement associée à des phénomènes telles que l'allodynie (douleur provoquée par un stimulus normalement non douloureux), l'hyperalgésie (augmentation du ressenti douloureux à un stimulus nociceptif) ou des douleurs spontanées de type brûlure et/ou décharges électriques¹. Les traitements de première intention reposent principalement sur des antiépileptiques et anti-dépresseurs tricycliques² avec des taux de réponses relativement modérés autour de 30-40%. La troisième ligne de traitement est, quant à elle, principalement non-médicamenteuse et s'appuie principalement sur la neuromodulation corticale motrice par rTMS et la stimulation médullaire électrique.

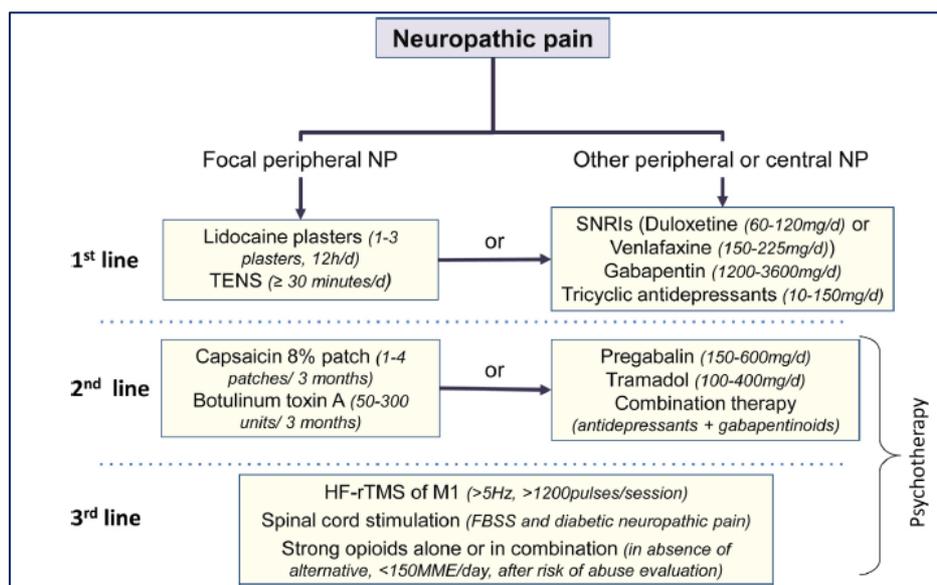


Figure 1 : Algorithme thérapeutique des douleurs neuropathiques (Moisset et al., 2020)

Introduction générale

Au cours de mon doctorat puis post-doctorat, j'ai principalement travaillé sur la connaissance et l'amélioration des protocoles de stimulation corticale motrice non-invasive par rTMS dans le cadre des douleurs neuropathiques. Aussi, il est primordial d'identifier ici le cadre neurophysiologique sur lequel repose cette neuromodulation corticale motrice.

Le cortex moteur et la douleur entretiennent un rapport d'interaction réciproque de type *Bottom-up* et *top-down* :

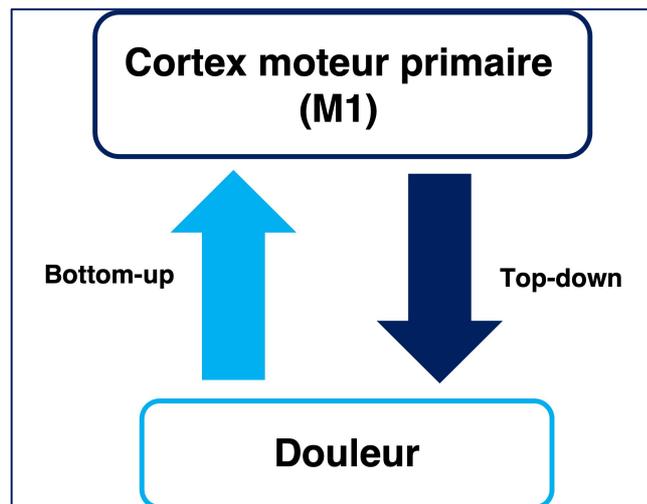


Figure 2 : Relation réciproque entre cortex moteur primaire et douleur (Quesada et al., Congrès EFIC 2023)

Il a effectivement été montré chez l'animal³ qu'après une section des voies lemniscales somesthésiques chez le chat, une stimulation nociceptive sous-lésionnelle était en mesure d'activer les neurones corticaux moteurs contralatéraux à la lésion. Chez l'Homme, des travaux menés par Maud Frot et ses collaborateurs⁴ sur des patients épileptiques à partir d'enregistrements intracrâniens en SEEG ont montré qu'une stimulation nociceptive laser (PEL) activait M1 de manière précoce avec des premières latences autour de 120ms, plaidant ainsi pour une activation propre de M1 à l'instar d'aires corticales comme le cortex operculo-insulaire.

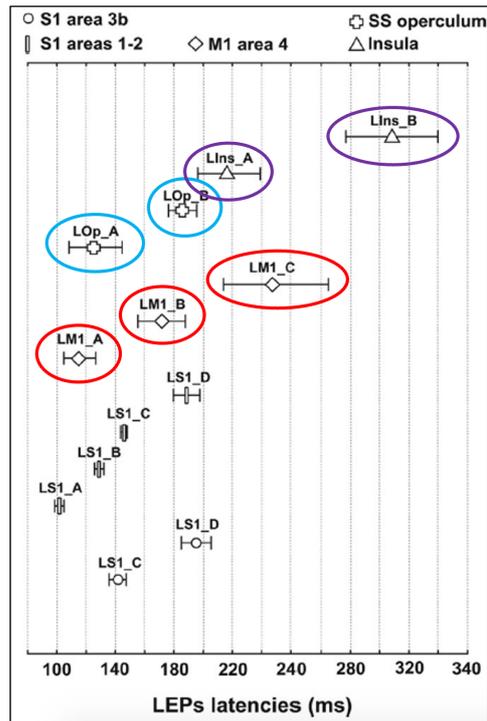


Figure 3 : Latences des activations corticales après stimulation laser (PEL), (Frot et al. 2013)

De même pour l'aspect descendant (« top-down »), il a été démontré sur des modèles animaux⁵ comme chez l'Homme⁶ que la stimulation corticale motrice conduit à des activations sous-corticales inhibitrices au niveau thalamique.

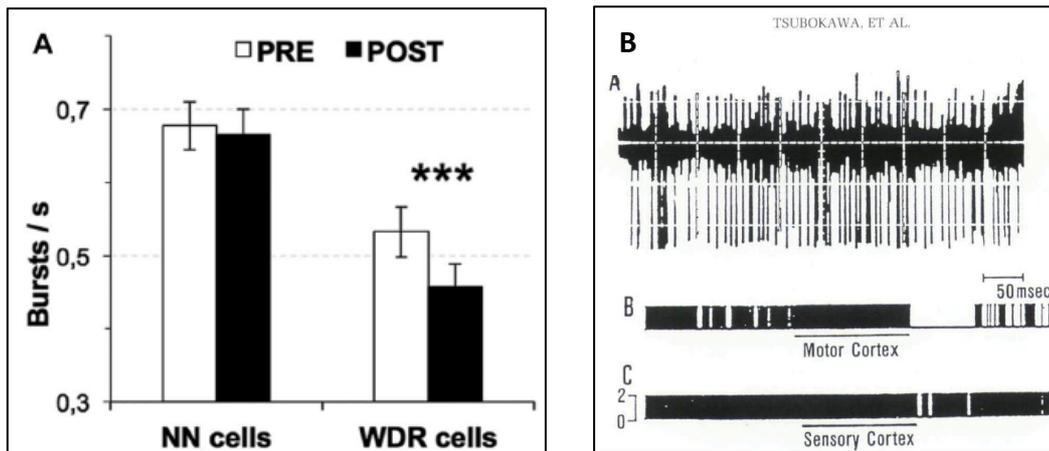
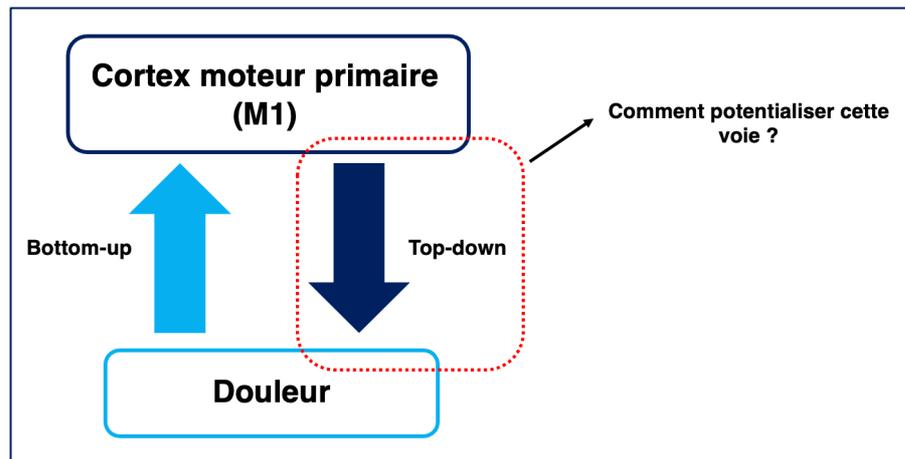


Figure 4 : A. Inhibition des neurones nociceptifs du thalamus chez le chat après stimulation électrique motrice (Kobaiïter-Maarrawi et al. 2017). B. Inhibition des neurones thalamiques chez l'Homme après stimulation de M1 contrairement à S1 (Tsubokawa et al., 1991).

Introduction générale

La problématique à laquelle répond partiellement la rTMS et sur laquelle je souhaite orienter mes recherches actuelles et futures est la suivante : **Comment potentialiser l'effet descendant inhibiteur induit par le cortex moteur sur la douleur ? Et quels sont les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à cette neuromodulation ?**



Aspects méthodologiques – *la neuromodulation*
corticale motrice non-invasive

Le cortex moteur est une excellente porte d'entrée pour activer les voies descendantes inhibitrices de la douleur avec très probablement des mécanismes liés à l'activation de voies opioïdiques⁷ mettant en jeu les activations sous corticales du thalamus, du cortex cingulaire antérieur et de la substance grise périaqueducale⁸. L'utilisation de ces voies inhibitrices s'est traduite cliniquement dès les années 90 par la pose de stimulateurs électriques épiduraux sur le cortex moteur primaire (eMCS) avec des résultats très intéressants⁹⁻¹¹, autour de 50% de répondeurs. Les résultats ont par la suite été améliorés grâce à l'emploi de la stimulation magnétique transcrânienne répétées (rTMS) pour améliorer la prédictibilité de réussite et d'échec de l'implantation de ces patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques^{12,13}. Il n'en demeure pas moins que, parmi les patients en échec de traitement médicamenteux, l'immense majorité ne souhaite pas être implantée ou ne présente pas les critères cliniques pertinents pour l'être quand ce ne sont pas les neurochirurgiens eux-mêmes qui ne sont pas convaincus de la plus-value de l'implantation. Dans ce contexte, le développement d'outils de neuromodulation corticale non-invasive revêt un enjeu clinique fort : répondre à une file active toujours plus importante de patients insuffisamment soulagés par les traitements médicamenteux de 1^{ère} et 2^{ème} ligne.

Parmi les solutions techniques, la rTMS est celle ayant fourni les preuves les plus solides sur son efficacité pour diminuer les douleurs neuropathiques centrales en 3^{ème} ligne de traitement avec une preuve de grade A². La rTMS utilise des trains de champs-magnétiques pulsés de forte intensité (autour de 0,5 Tesla) pour induire à distance, dans un élément conducteur, en l'occurrence les neurones à la surface du cortex, un faible courant électrique¹⁴ (autour de 10mV) selon le principe de la loi d'électro-induction de Lenz-Faraday.

La deuxième technique de stimulation corticale non-invasive la plus étudiée est la stimulation électrique continue de surface (tDCS). Elle consiste à stimuler, via une anode en regard du cortex moteur cible et une cathode au niveau préfrontal controlatéral, un courant continu de 2mA durant une vingtaine de minutes. Là encore, l'effet antalgique n'est pas immédiat et nécessite des séances répétées pour atteindre un plateau de soulagement pour le patient qui pourrait être utilisé à domicile¹⁵ et possiblement pour les patients ne répondant pas à la rTMS¹⁶.

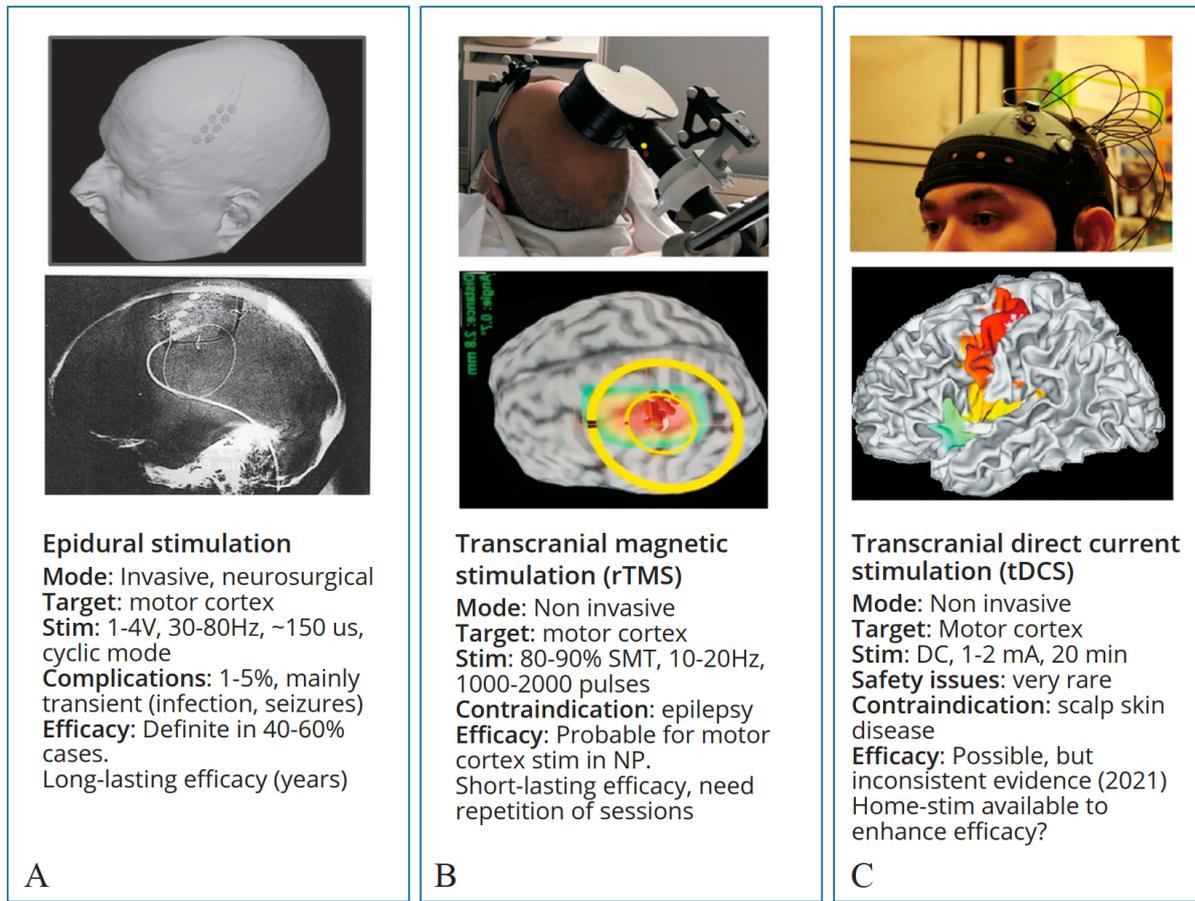


Figure 5 : Résumé des caractéristiques des 3 grandes techniques de neuromodulation corticale : eMCS, rTMS et tDCS (Garcia-Larrea et Quesada, 2022).

Courants électriques induits par un champ-magnétique (rTMS), courants continus à distance modifiant les caractéristiques d'excitation des neurones (tDCS) ou stimulation électrique directe par des électrodes (eMCS) ? Pour chacune de ces techniques, un effet antalgique non-immédiat et cumulatif semble se produire avec un taux de réponses variable mais semble-t-il lié, au moins entre eMCS et rTMS¹³. Le point commun étant la modulation de l'activité de base du cortex moteur sans déclenchement de réponse motrice éloquent. Cette robustesse de l'aire corticale motrice à produire des effets antalgiques chez les patients avec des douleurs neuropathiques réfractaires sera rediscutée par la suite, notamment dans les perspectives de futures recherches visant à potentialiser l'effet des techniques citées précédemment et plus particulièrement par la pré-activation (*priming*) de M1 au travers de techniques telles que la thérapie miroir ou l'imagerie motrice.

Synthèse des activités de recherche

A. Neuromodulation corticale de M1 à visée antalgique

A mon arrivée en 2014 dans l'équipe NeuroPain au CHU de Saint-Etienne, cela fait 4 ans qu'une rTMS neuronaviguée avec un bras robotisé est utilisée en routine clinique dans le service d'enregistrements neurophysiologiques. Un protocole de routine clinique est établi pour les patients avec des douleurs neuropathiques centrales réfractaires aux traitements médicamenteux sur la base de 4 séances initiales espacées chacune de 3 semaines. D'emblée, le parti est pris d'appliquer une stimulation du cortex moteur à 20Hz avec un total de 1600 pulses sur une séance de 27 minutes. A l'issue de ces 4 séances, si le patient présente un soulagement à la douleur de 10% ou plus, il se voit proposer de poursuivre les séances. Dans le cadre de mon master 2 en lorsque je rejoins l'équipe, nous n'avons pas d'évaluation objective de ce protocole pour autant, les modalités mises en place ne sont pas le fruit du hasard et résultent d'un « pari » raisonnable sur les connaissances de l'époque. Il faut savoir que depuis presque 10 ans, les effets de séances répétées de rTMS de M1 à haute-fréquence (>5Hz) semblent plus efficaces que les séances isolées^{17,18}, tout comme la cible motrice est déjà la cible visée pour diminuer ces douleurs intractables en stimulation implantée⁹ avec des résultats qui semblent se maintenir entre 3 à 4 semaines après l'arrêt des séances¹⁸. Si l'intérêt antalgique est déjà bien démontré par des études émanant de plusieurs groupes, le paradigme de stimulation de l'époque est invariablement la semaine, voire les deux semaines, de stimulations quotidiennes appelées doses de charges¹⁹⁻²¹. Nous abordons ici l'un des premiers axes d'inflexion, la limite entre ce que l'on peut observer en protocole de recherche et ce qui est réalisé car applicable, en routine clinique. Faire venir en semaine quotidiennement, pour une séance de 30 minutes des patients parfois lourdement handicapés par leurs douleurs, habitant à plusieurs dizaines de kilomètres du CHU tous les jours, restreint de fait très fortement le nombre de patients éligibles. L'autre possibilité est l'hospitalisation mais, l'une comme l'autre des solutions, n'est économiquement pas tenable pour un CHU avec un acte qui n'est pas remboursé et l'impossibilité de bénéficier de bons de transport pour le patient. Il est alors décidé par l'équipe du Pr Peyron de prendre le « pari » scientifique et raisonnable de proposer un protocole de séances répétées toutes les 3 semaines avec un minimum de 4 séances (environ 1.5 mois de traitement) pour statuer si oui ou non, le patient est répondeur. Mon travail, à compter de 2014, a donc été d'abord et avant tout d'optimiser l'évaluation de

Synthèse des activités de recherche

cette pratique clinique en mettant en place un questionnaire standard en ligne, rempli systématiquement par les techniciennes en charge de faire passer les rTMS afin de recueillir des variables validées et sans données manquantes. Pour cela, j'ai pu m'appuyer sur le travail initié avant mon arrivée par le Dr Pommier ²² dans le service, et sous la supervision du Pr Peyron. Ce travail clé nous a conforté dans l'idée qu'un effet antalgique cumulatif s'établissait bien sur les 4 premières séances. Toutefois, faute de données suffisantes, nous ne pouvions conclure s'il s'agissait d'un effet transitoire ou si le soulagement se maintenait significativement sur la durée. Ce fût l'objet de mon premier travail de thèse sur 80 patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales (DNC). Il s'agissait à ce moment-là de la plus importante cohorte de patients DNC traités en routine clinique. Elle nous a permis d'établir qu'une phase de plateau était atteinte à partir de la 5^{ème} séance avec un maintien de l'effet après 1 an de traitement (environ 15 séances).

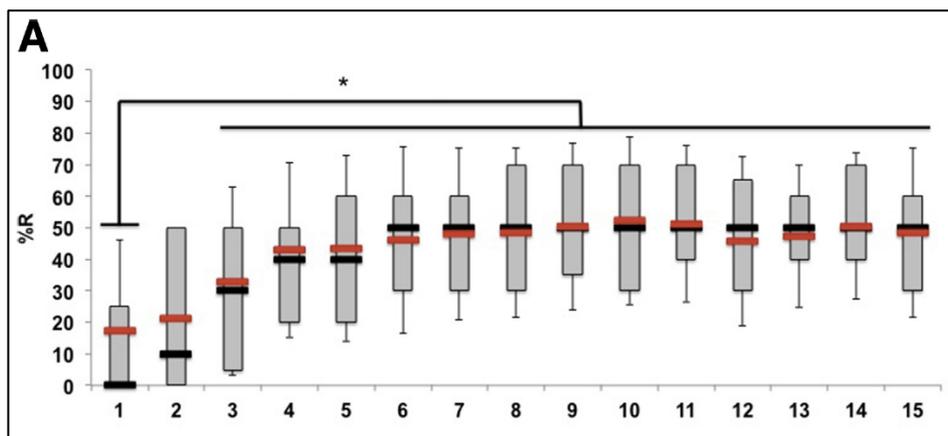


Figure 6 : Évolution du pourcentage de soulagement moyen sur une année de traitement (Quesada et al., 2018)

Forts de ces premières observations rétrospectives positives sur ce protocole à cadence lente, et en nous appuyant sur les recommandations de la méta-analyse très critique sur la rTMS de O'Connell ²³, nous avons ensuite testé le protocole à cadence lente dans un essai clinique contrôlé, randomisé, en groupes croisés contre une stimulation factice (sham), avec un aveugle pour les évaluateurs, une période de wash-out de 8 semaines, chez des patients avec des DNC. Cette étude ²⁴ publiée dans la revue Pain a permis de démontrer contre placebo l'efficacité du protocole à cadence lente, avec environ 40% de soulagement moyen après 4 séances chez des patients avec des douleurs neuropathiques centrales.

Design de l'étude: Etude clinique randomisée, contrôlée, en groupes croisés

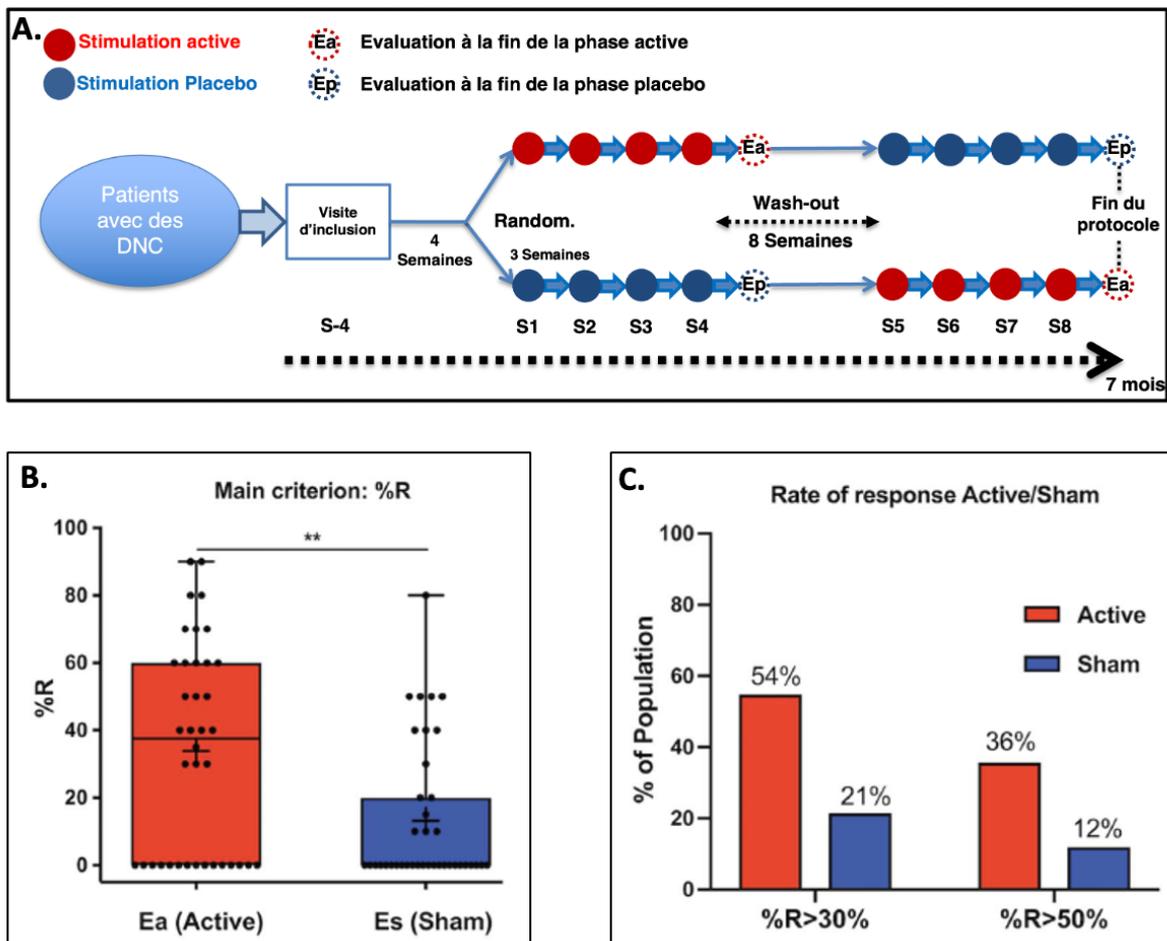


Figure 7 : A. Design de l'étude. B. Pourcentage de soulagement à la fin de la phase active vs phase placebo. C. Proportion de réponders selon que l'on fixe un seuil à 30 ou 50% de soulagement (Quesada et al., 2019).

J'ai également collaboré à un travail similaire mais à plus grande échelle, à savoir l'étude multicentrique TRANSNEP dont le CHU de Saint-Etienne était partie prenante et qui s'intéressait, dans un design expérimental en groupes parallèles, à comparer l'efficacité antalgique de deux cibles : M1 et DLPFC (Cortex dorso-latéral préfrontal) versus sham dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Pour ce protocole, le paradigme des doses de charges était respecté, avec une semaine de stimulations hebdomadaires, puis des séances progressivement plus espacées, pour au total 7,5 mois de traitement. Les résultats montrent un effet significativement supérieur de la cible corticale motrice comparée au placebo et au DLPFC. Ces résultats ont été publiés dans le journal *Brain* ²⁵.

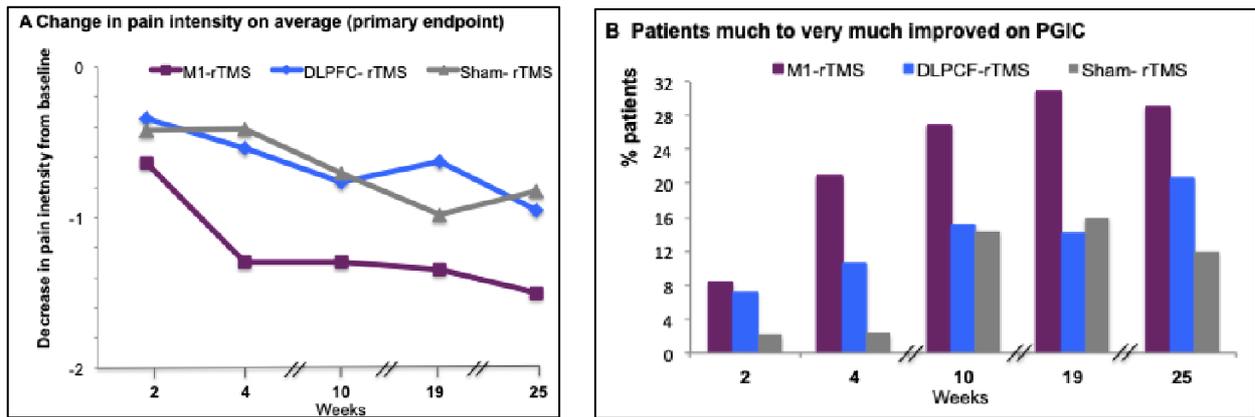


Figure 8 : **A.** Évolution du score d'intensité douloureuse (EVA) au cours du protocole selon les 3 modalités (M1, DLPCF, Sham). **B.** Pourcentage de soulagement des patients au cours du protocole (Attal et al., 2021).

L'une des premières leçons que nous pouvons tirer de ces deux études, outre la validation désormais assez forte de la cible corticale motrice en rTMS haute-fréquence pour les patients avec des douleurs neuropathiques, est que l'effet antalgique induit par la rTMS n'est pas immédiat mais requiert, au contraire, une phase de montée en puissance sur environ 4 à 6 semaines et ce, que l'on utilise un protocole avec ou sans dose de charge (voir Figure 9).

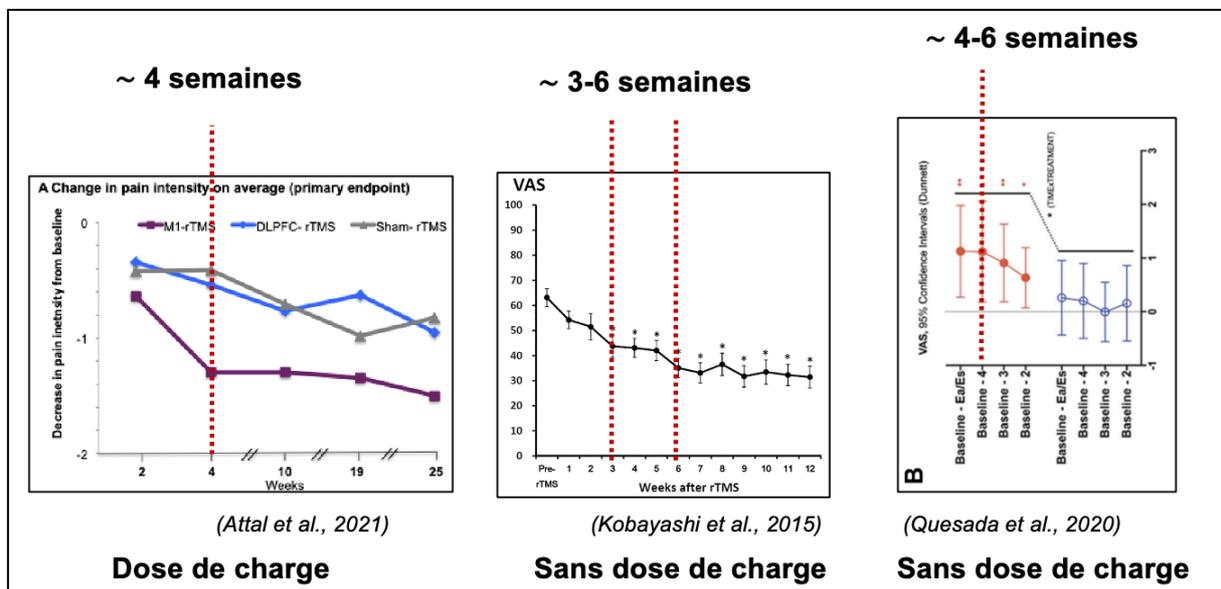


Figure 9 : Comparaison de la mise en place de l'effet antalgique induit par rTMS motrices entre différentes études²⁴⁻²⁶ de protocole de séances de rTMS répétées avec ou sans dose de charge (Quesada et al., Congrès JNC 2022).

Synthèse des activités de recherche

La réalisation de séances répétées sur un minimum de 4 semaines semble donc primordiale pour atteindre chez les patients un effet antalgique intéressant, le risque étant, avec des protocoles ayant moins de semaines de stimulation, de conclure à tort à un échec du traitement. Ce constat clinique nous incite aussi à considérer sur le plan neurophysiologique que les mécanismes sous-tendant cet effet antalgique ne sont pas de type on/off, comme cela pourrait être le cas avec la prise d'un antalgique²⁷ mais au contraire être médiés par le renforcement via une neuroplasticité stimulée par les séances répétées de stimulation, de voies inhibitrices descendantes comme cela semble être le cas pour la stimulation motrice épидurale^{7,8}.

Par ailleurs, mon travail au sein de l'équipe Neuropain sur la validation de ce protocole à cadence lente s'est également complété par un travail avec l'équipe de neurochirurgie confortant l'usage de la rTMS comme outil prédictif de l'efficacité de l'eMCS, avec une prédiction fortement accrue si l'on se base sur la 4^{ème} séance de rTMS plutôt que sur la première¹³.

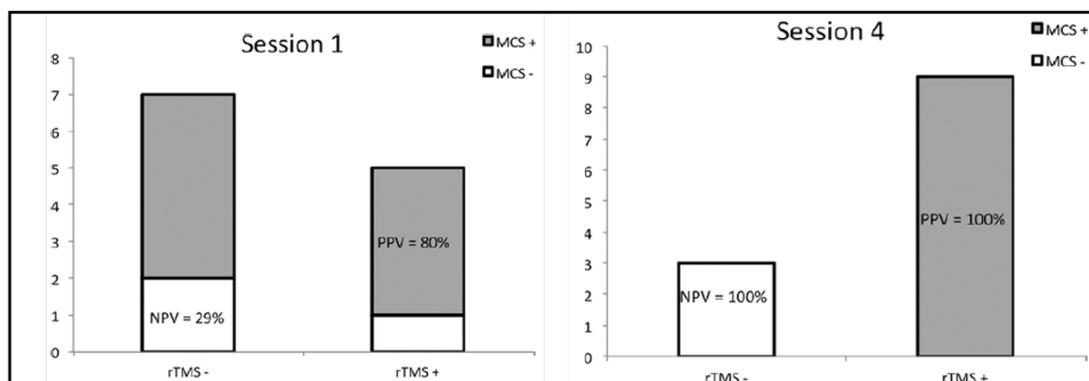


Figure 10 : Comparaison des taux de prédictions positifs et négatifs de la rTMS pour l'eMCS selon que l'on prenne les résultats à l'issue de la première ou de la 4^{ème} séance (env. 1 mois de traitement) (Pommier et al., 2018).

Si les neurochirurgiens disposent désormais de critères de prédiction de succès de l'implantation relativement robustes, il n'en est pas de même pour la rTMS de M1. Effectivement, que ce soit dans notre importante cohorte de suivi²⁸, comme dans notre étude contrôlée en cross-over²⁴, ou bien même dans l'étude multicentrique TRANSNEP²⁵, nous ne sommes pas parvenus à identifier des facteurs fiables et reproductibles de prédictibilité de l'efficacité de la rTMS. En revanche, j'ai pu collaborer avec une équipe de l'université de Harvard pour tenter d'identifier, à partir des cibles de stimulations corticales et de la réponse

Synthèse des activités de recherche

ou non des patients à la rTMS, des facteurs cortico-anatomiques pour les patients répondeurs. Ces travaux ont été publiés dans le journal *Annals of Neurology*²⁹ et apportent des perspectives de recherche sur l'identification de facteurs de prédisposition à partir de l'imagerie cérébrale par IRM. Ces perspectives seront décrites plus en détail dans la partie « Activités de recherches actuelles et perspectives ».

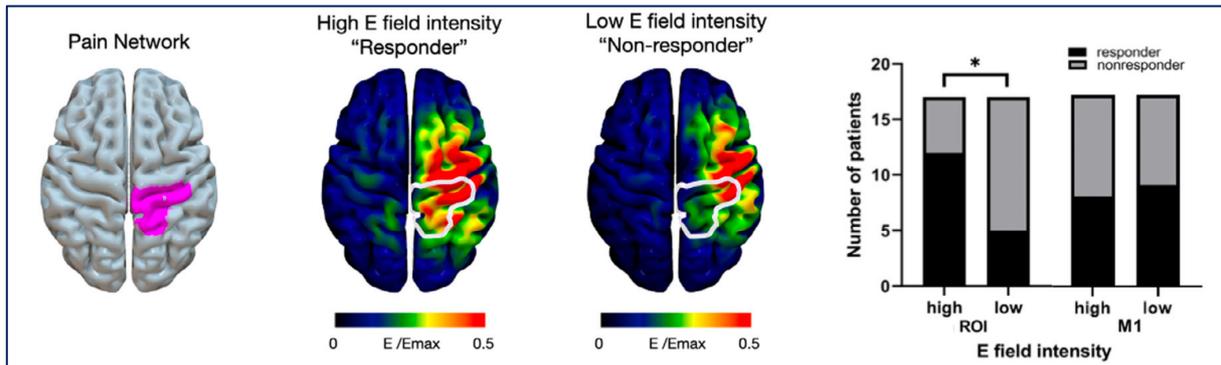


Figure 11 : Parmi les 34 patients analysés, les patients répondeurs « responders » avaient une cible de stimulation située significativement plus sagittalement et postérieurement que les patients non-répondeurs (Kim et al., 2022).

B. Stimuler une autre cible corticale que M1 : où et comment ?

Comme nous l'avons vu précédemment, nos résultats en terme d'efficacité antalgique avec M1 comme cible corticale, présentent un intérêt clinique significatif, avec environ 40% de soulagement moyen après 1.5 mois de traitement, mais, encore perfectible puisque 50% des patients ne sont pas répondeurs. Pour ces patients principalement, mais également pour les répondeurs dont le soulagement peut être moyen voire faible, la recherche d'alternatives à la stimulation de M1 se pose. La littérature a pu montrer que certaines cibles telles que le cortex operculo insulaire postérieur et somesthésique secondaire (S2)^{30,31} pourraient être des cibles intéressantes. La suite de mon travail a donc consisté à proposer aux patients, inclus dans le protocole en double aveugle et réfractaires à la stimulation de M1, une stimulation de S2 afin d'investiguer si cette cible alternative pouvait les soulager. Les résultats (non publiés en dehors de la thèse) pour les 7 patients inclus dans cette stimulation n'ont pas été concluants, avec aucun patient soulagé par la rTMS à 20Hz de S2. Ces résultats ont par la suite été confirmés par

Synthèse des activités de recherche

une autre étude³² sur une plus large cohorte, mettant en évidence l'inefficacité antalgique du cortex operculo-insulaire, au moins avec ce type de stimulation rTMS. Il n'en demeure pas moins que la recherche d'autres cibles est l'un des enjeux pour la stimulation magnétique, que ce soit pour des cibles comme S2, et également pour des cibles comme le cortex insulaire ou le cortex cingulaire antérieur. Pour ce dernier, le travail de synthèse de la littérature, que nous avons publié dans le *Handbook of Clinical Neurology*³³, démontre que des structures corticales profondes jouent un rôle important dans les systèmes centraux d'inhibition de la douleur (voir Figure 12).

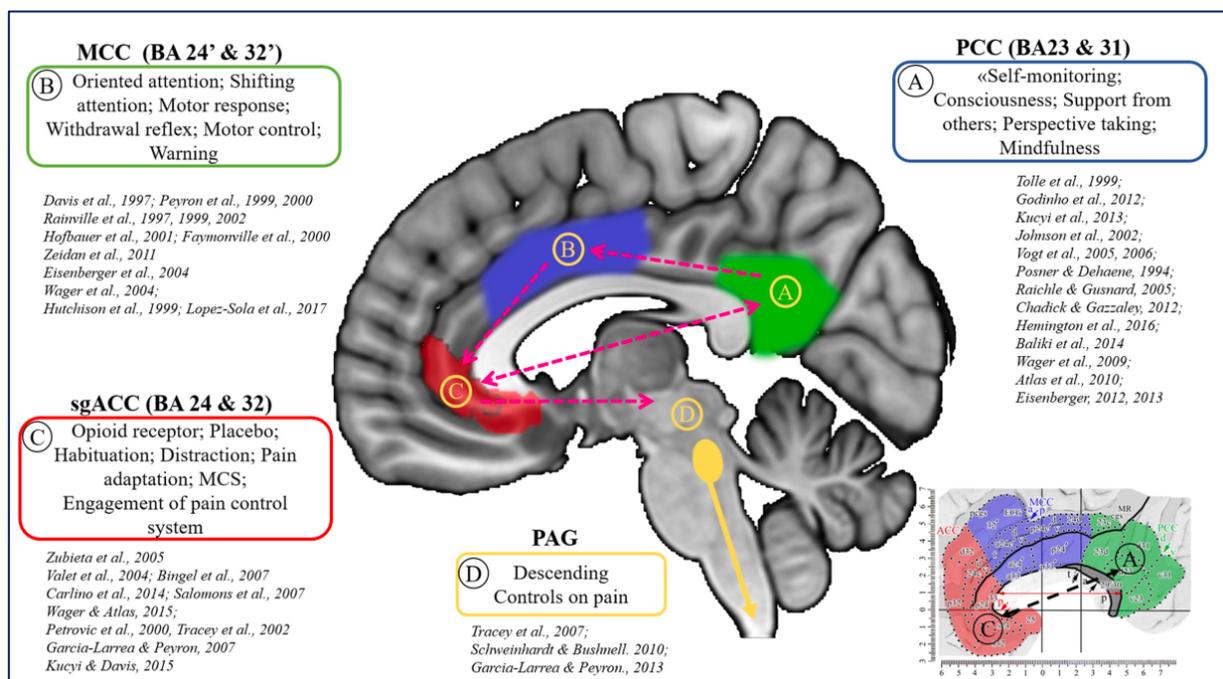


Figure 12 : Résumé des interactions avec le cortex cingulaire antérieur dans un contexte de douleur (Peyron et al., 2019).

La question qui nous a alors animée en tant que neuromodulateurs rTMS a été la suivante : comment s'assurer que la puissance de stimulation magnétique délivrée par la rTMS, sur ces cibles corticales profondes, ne produisant pas de réponse éloquente à la stimulation, est suffisante pour déclencher un effet neurophysiologique ? Face à cette question, la littérature était, alors dans les années 2018, insuffisante pour y répondre. En effet, s'il existait bien des modèles numériques de décroissance du champ³⁴, voire une étude d'enregistrement in-situ¹⁴, aucun travail de chercheur ou issu des données des constructeurs de rTMS, ne proposait des abaques de décroissance du champ. Nous avons donc pris le parti de monter un

Synthèse des activités de recherche

protocole d'enregistrements des champs-magnétiques produits par rTMS dans un modèle humain post-mortem, afin de répondre à ce problème technique et scientifique, dont la portée nous apparaissait comme primordiale compte tenu qu'il conditionnerait ensuite la faisabilité d'atteindre ou non des cibles profondes. Pour y répondre, nous avons élaboré un protocole complexe nécessitant la collaboration d'une équipe d'ingénieurs spécialisés dans l'enregistrement des champs-magnétiques de l'école Telecom à Saint-Etienne, mais aussi des neurochirurgiens pour leur expertise indispensable à l'enregistrement chez le cadavre, ainsi que des techniciens et neurologues pour la préparation et la réalisation des enregistrements au laboratoire d'anatomie des facultés de médecine de Saint-Etienne et de Lyon.

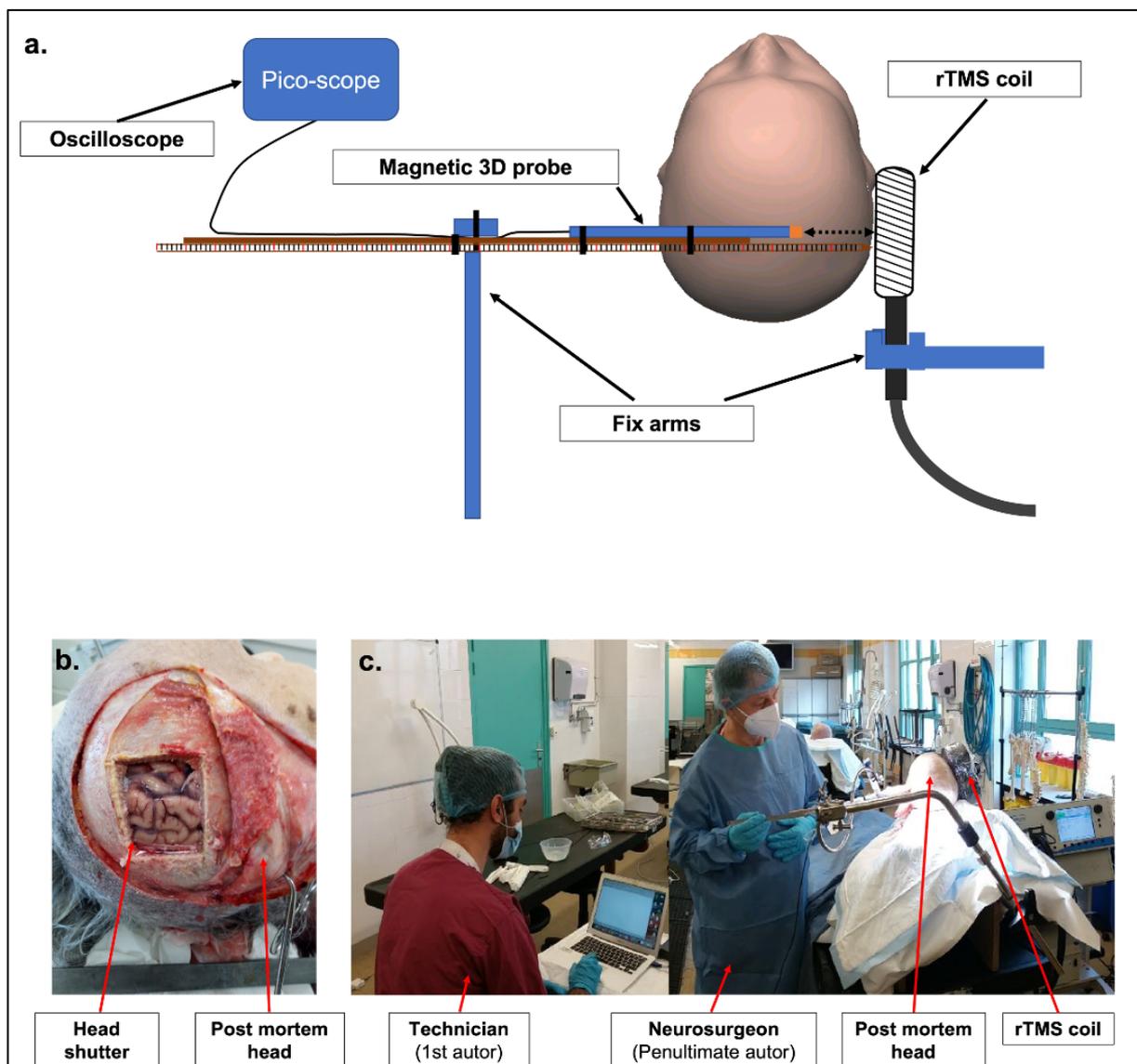


Figure 13 : Enregistrement de décroissance du champ magnétique chez un modèle post-mortem. **a.** Schéma de l'expérience. **b.** Volet crânien d'abord de la sonde d'enregistrement. **c.** Neurochirurgien et technicien en cours d'enregistrement. (Quesada et al., 2024).

Synthèse des activités de recherche

Ces travaux d'enregistrements sur cadavre ont permis d'établir que le champ-magnétique était impacté de manière non-significative par les tissus biologiques qu'il traverse, ce qui nous a permis de corroborer les premières observations cliniques précédemment émises²⁴. La décroissance du champ étant une courbe logarithmique inverse dépendant de la profondeur (voir figure 14), il est donc possible d'atteindre des cibles profondes dès lors qu'on applique les corrections appropriées et qu'on utilise une sonde angulée ayant une décroissance du champ réduite par rapport à la sonde plane classique.

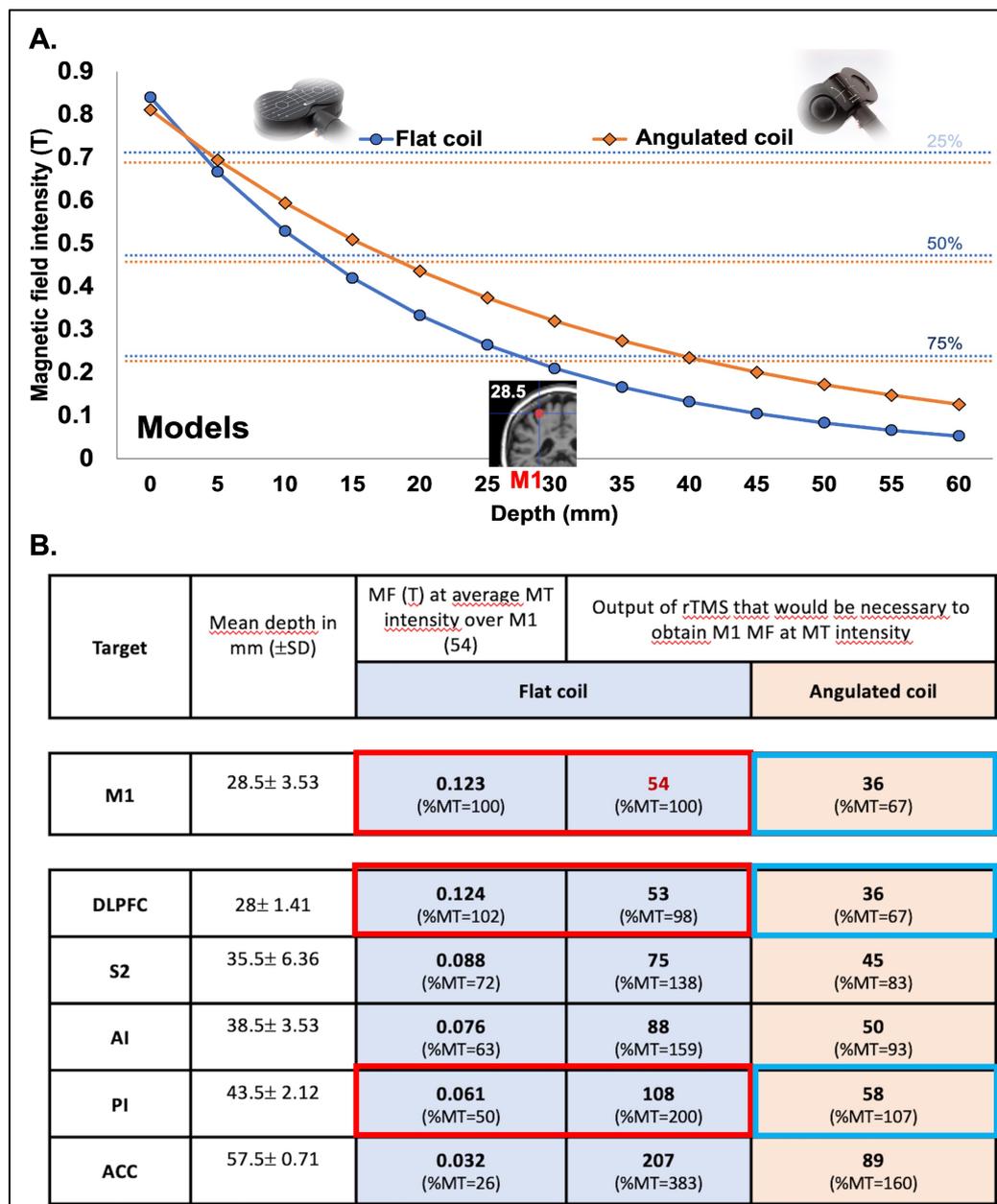


Figure 14 : A. Modélisation de la décroissance du champ-magnétique selon les deux types de sondes (plane et angulée). B. Abaque de stimulation et correction à appliquer selon la profondeur de la cible corticale et le type de sonde employée (Quesada et al., 2024).

C. Monitoring et exploration neurophysiologique de la douleur

L'enregistrement et l'étude du fonctionnement du système nerveux, lors des phénomènes de douleurs, sont des exercices techniques particulièrement intéressants pour le chercheur clinicien puisqu'ils lui permettent d'accéder à « l'arrière de la machine ». Si les techniques sont multiples, au sein de l'équipe NeuroPain, les principales employées sont l'imagerie par IRM, l'enregistrement de surface par EEG, l'enregistrement intracrânien par S-EEG et enfin l'enregistrement du système nerveux autonome (SNA), grâce à la conductance cutanée ou le rythme cardiaque ECG avec le suivi de l'intervalle R-R. Mise à part la S-EEG sur laquelle je n'ai pas eu l'occasion de travailler, j'ai pu, pour toutes les autres collaborer à des projets de recherche dans lesquelles elles ont été employées et même, pour certaines (comme l'EEG), participer moi-même à de la collecte de données. Ce qui pourrait paraître commun pour un médecin, ne l'est absolument pas pour un kinésithérapeute, puisqu'aucune de ces techniques non-invasives de monitoring de l'activité nerveuse n'est enseignée ni communément employée dans le monde paramédical de la rééducation.

J'ai donc pu me familiariser avec l'imagerie par IRM fonctionnelle ainsi que l'enregistrement du système nerveux autonome, en collaborant à l'étude du Dr Camille Fauchon sur l'impact de l'empathie sur les ressentis douloureux³⁵ (voir Figure 15). Outre la mise en lumière du rôle du cortex insulaire et cingulaire antérieur, cette étude montre également comment le discours du clinicien, particulièrement lorsqu'il comporte une valence négative, peut impacter la douleur ressentie par le patient, alors que le stimulus nociceptif ne varie pas. Dans cette étude, le SNA était également monitoré par ECG avec une étude de l'intervalle RR, ce qui a permis de mettre en évidence dans un second travail³⁶ que le renforcement de l'activité sympathique lors du ressenti douloureux était corrélé avec une activation périgéniale cingulaire antérieure.

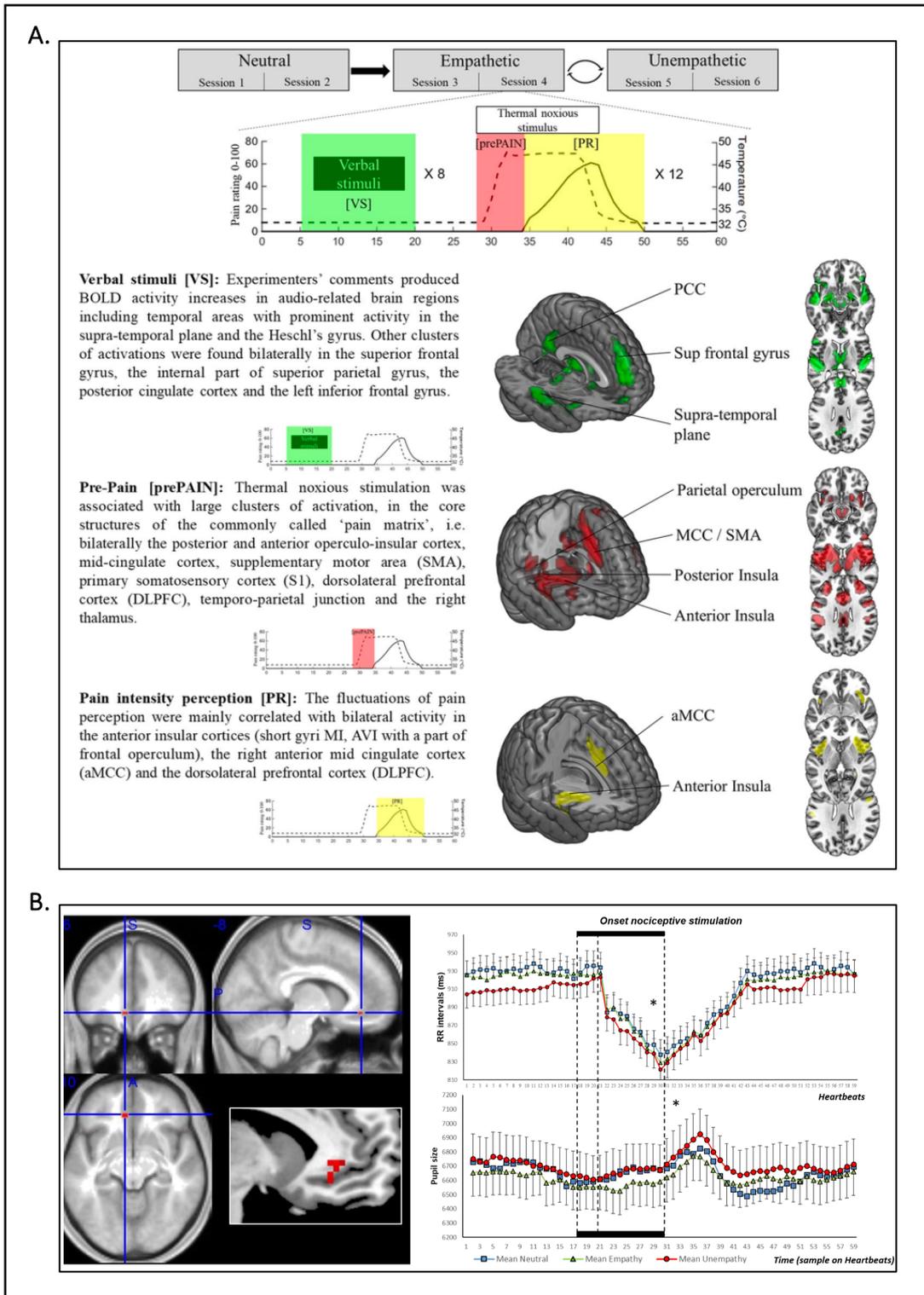


Figure 15 : **A.** Activation BOLD selon les différents contextes empathiques (fauchon et al. 2019). **B.** Évolution de l'intervalle R-R lors de la séance et de la stimulation douloureuse et activation cérébrale associée dans le cortex périgénuale (Chouchou et al., 2023).

Synthèse des activités de recherche

Au cours de mon post-doctorat, réalisé dans le cadre du projet IMI-BIOPAIN-CARE, de 2019 à 2021 à Lyon, au sein de l'équipe NEUROPAIN sous la direction du Dr Luis Garcia Larrea, mon travail s'est porté vers un nouveau champ, celui des modèles humains de douleur induisant une sensibilisation centrale et une hyperalgésie secondaire cutanée. Cette dernière se caractérise par plusieurs phénomènes au niveau de la corne postérieure dont une sensibilisation neuronale par le couple glutamate/NMDA, la diminution des contrôles inhibiteurs et l'action pro-nociceptive des cellules gliales³⁷. La manifestation clinique de sensibilisation des cornes postérieures se traduit par une hyperalgésie secondaire entourant la zone lésionnelle (voir Figure 16).

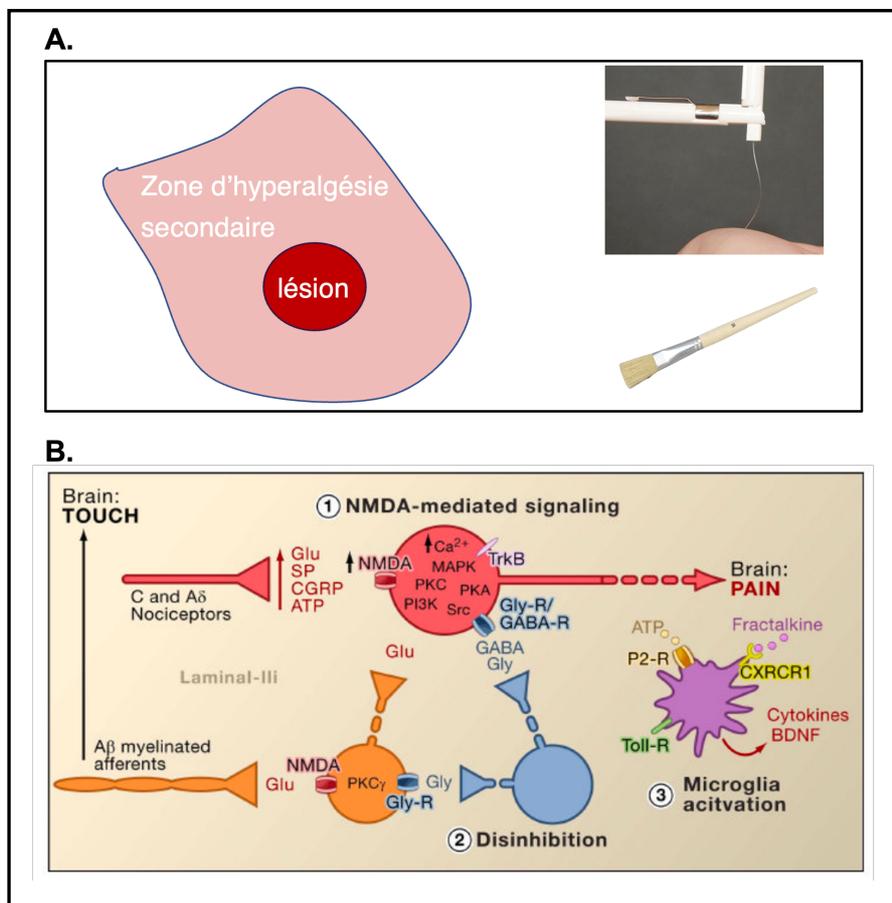


Figure 16 : **A.** Schéma représentant la zone d'hyperalgésie secondaire et deux outils de stimulation : filament (pin-prick) et pinceau (Quesada et al., Congrès SFETD 2022). **B.** Récapitulatif des mécanismes physiologiques de la sensibilisation centrale dans la corne postérieure (Basbaum et al., 2009).

Synthèse des activités de recherche

L'intérêt de ces modèles de douleur chez l'Homme est de proposer, pour la recherche clinique, un modèle humain suffisamment proche de ce que l'on peut observer chez les patients, contrairement aux modèles chez l'animal, mais dont on peut contrôler et évaluer plus facilement les caractéristiques, ce qui est beaucoup plus compliqué chez le patient. Dans ce travail, et en plein contexte pandémique COVID-19, nous avons réalisé, en collaboration avec l'ensemble des équipes de recherche européennes impliquées dans le projet IMI-BIOPAIN-CARE. L'objectif de cette revue de la littérature exhaustive³⁸, publiée dans *l'European Journal of Pain* en 2021, était de caractériser techniquement et cliniquement les différents modèles existants, ainsi que de rapporter leurs réponses aux différentes drogues. Nous avons montré qu'il existait 5 grands modèles dominants employés pour induire une hyperalgésie secondaire : modèle par capsaïcine injectée ou topique, modèle par chaleur (thermode) appliquée sur la peau, par rayonnement UV-B, et modèle par stimulation électrique à basses ou hautes fréquences via une électrode épidermique.

La comparaison des différents modèles nous a permis d'identifier les avantages et inconvénients en termes de durée d'induction puis de rémanence de l'hyperalgésie secondaire. Nous avons aussi décrit les taux de réussite de d'induction ou encore de la taille de l'hyperalgésie secondaire (voir Figure 17).

Model	number of studies	number of subjects	conditioning stimulus					secondary hyperalgesia (pinprick)					amplification index			DMA			
			duration (min, studies)	area (cm ² , studies)	Pain (0-10, studies)	duration (h, studies)	area (cm ² , 95% CI, studies)	responder rate (% studies)	spatial mean, 95%CI, studies	temporal (min, med, max)	area (cm ² , studies)								
Intradermal capsaicin	61	1063	~0.1	~0.2	7.8	22	1-2	51,1 [42-60]	47	93,3	28	196,2 [161-231]	49	+++	28, 1	30			
Topical capsaicin	47	1228	33,7	34	12,7	44	3,7	15	1-2	70,2 [56-85]	27	95,8	11	17,6 [7-28]	29	+ / ++	53, 3	19	
Burn injury by heat	43	940	6,4	32	11,4	41	3,3	18	3-72	3	81,6 [53-111]	38	94,9	18	9,0 [6-12]	36	+++	38, 2	8
Sunburn by ultraviolet light	28	490	18h	-	32,2	27	0,0	4	>36	14	44,1 [26-62]	18	49,5	13	5,1 [3-7,5]	13	+++	11, 2	5
Low frequency electrical stimulation	21	378	124, 4	18	0,4	15	5,2	16	2,0	-	39,7 [30-49]	18	99,2	6	117,1 [77-157]	13	+	36, 19	7
high frequency electrical stimulation	15	281	0,8	14	9,6	11	5,0	7	5,2	3	34,2 [17-51]	4	97,3	2	5,2 [1,7-8,7]	3	+++	55	1

Figure 17 : Tableau récapitulatif des caractéristiques moyennes des différents modèles avec en vert le plus performant et en rouge le moins performant pour les principaux critères (Quesada et al, 2021 et congrès SFETD 2022).

Synthèse des activités de recherche

Ce travail de recherche post-doctorat fut également pour moi l'occasion d'acquérir des compétences dans l'enregistrement neurophysiologique de potentiels somesthésiques et douloureux, qui seront utiles dans le cadre de futurs projets de recherche développés dans la partie suivante.

Activités de recherche actuelles et perspectives

* les études et projets dans lesquels je joue un rôle d'encadrant

A. Potentialiser l'effet de la rTMS de M1

Comment nous l'avons présenté dans la précédente partie, la stimulation de M1 par la rTMS à hautes fréquences (20Hz) apporte un bénéfice antalgique important²⁴, 40% de soulagement moyen, pour des patients avec des douleurs neuropathiques centrales et jusqu'ici en échec de traitement. Toutefois, et à l'instar de ce qui était obtenu pour les patients implantés en eMCS, avant que la rTMS ne soit utilisée pour les sélectionner, on obtient un taux de patients répondeurs proche de 50% (voir Figure 18). Se posent alors plusieurs questions sur lesquelles mes recherches actuelles portent :

i/ Comment améliorer le taux de réponse et l'amplitude de la réponse antalgique ?

ii/ Comment mieux sélectionner les patients susceptibles de répondre à la rTMS et quels sont les facteurs prédictifs ?

iii/ Les patients faiblement répondeurs doivent-ils in-fine pouvoir bénéficier de plus de séances ?

iv/ A-t-on un intérêt à monitorer l'aspect sensori-moteur comme facteur chez ces patients ?

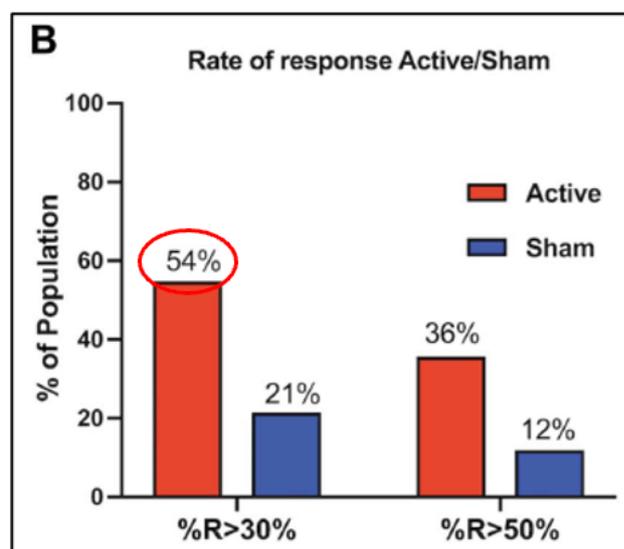


Figure 18 : Taux de répondeurs dans le groupe actif (rouge) et placebo (bleu) selon que l'on se place avec un seuil de soulagement douloureux à 30 ou 50%. Étude en groupes croisés : les sujets passent à la fois dans le groupe actif et dans le groupe placebo (Quesada et al., 2019).

Activités de recherche actuelles et perspectives

Dans un premier temps, nous avons repris l'analyse de la prise en charge en routine clinique des patients traités par rTMS pour leurs douleurs neuropathiques dans le service. Ce travail a été réalisé par Mme Joy THOMAS, doctorante, dont je co-encadre le travail de recherche, et qui a analysé la plus grosse cohorte de patients traités (>200 patients). Avec maintenant plus de dix années de recul sur l'utilisation en routine de la rTMS, et plus de 4200 séances, nous pouvons établir les caractéristiques de prise en charge de ces patients dans un protocole à cadence lente, et ce travail est actuellement en soumission dans la revue *Pain*. Les principaux résultats sont les suivants : l'effet cumulatif des séances se confirme pour les patients faiblement répondeurs, entre 10-30% de soulagement, et préfigure pour ces patients que l'effet est retardé de 5 à 7 séances. Une fois le plateau de soulagement atteint, ces patients présentent un niveau de réponse comparable aux autres patients. Nous observons également qu'il n'y a pas de différence significative entre douleurs neuropathiques périphériques et centrales néanmoins pour ce cas, notre population de neuropathiques périphériques n'est probablement pas identique (essentiellement plexus) aux populations étudiées dans les études de rTMS traitant des patients périphériques (polyneuropathies diabétiques et sciatiques). Enfin, nous démontrons avec des données inédites issues de la clinique, le devenir de ces patients, entre une prise en charge de longue durée (parfois jusqu'à 10 ans) en rTMS ou une réorientation vers une intervention neurochirurgicale (eMCS).

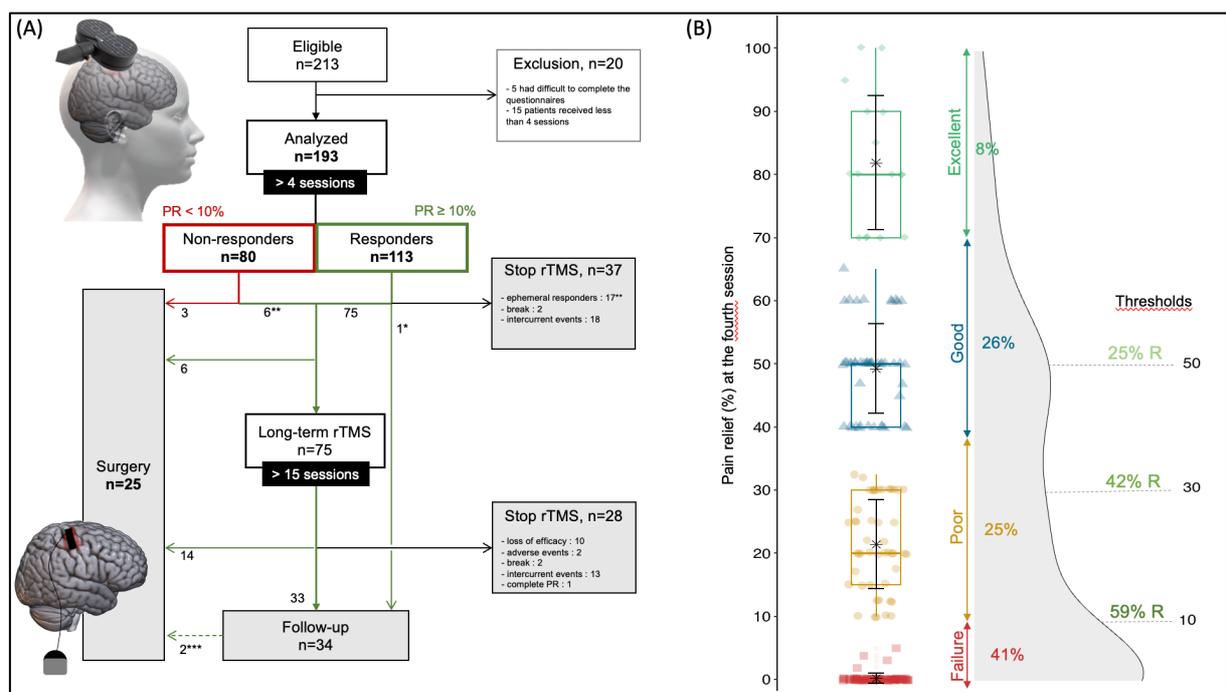


Figure 19 : Répartition des patients traités par rTMS en routine clinique entre octobre 2010 et janvier 2022 (Thomas et al., 2024*, article soumis dans *Pain*)

Activités de recherche actuelles et perspectives

Afin de répondre à la problématique liée à l'amélioration du taux de réponse à la rTMS de M1 et à ses effets antalgiques, nous avons, en 2020, pris le parti de mettre en place l'étude STIRM* proposant un protocole de recherche inédit, mêlant thérapie miroir et rTMS motrice, afin de potentialiser la neuromodulation de M1 en pré-activant, dans une forme de *priming*, le cortex moteur primaire. Le protocole prévoit la réalisation par le patient d'une tâche motrice en thérapie miroir pendant 20 minutes avant la séance de stimulation. Nous avons fait le choix de la thérapie miroir puisqu'il est très compliqué, voire parfois impossible, de demander au patient de réaliser des activations motrices volontaires prolongées avec le membre douloureux, tandis que par le biais de la thérapie miroir, il est possible d'induire une activation corticale pré-motrice controlatérale³⁹ à la douleur, sans craindre de produire ou de renforcer les douleurs neuropathiques. La thérapie miroir est utilisée et étudiée depuis de nombreuses années : on sait notamment que, lors d'un mouvement volontaire du bras non-douloureux⁴⁰⁻⁴², l'ajout de l'illusion d'optique de type miroir modifie significativement, dans le sens d'un renforcement, l'activation et l'excitabilité corticale motrice du bras douloureux par rapport à une condition sans miroir. De ce fait, il est donc possible d'avoir une condition contrôle factice (ou « *sham* ») pertinente car identique dans la tâche demandée, mais différente dans l'activation corticale produite. D'ailleurs, l'effet propre de l'illusion d'optique sur l'activation des neurones miroirs du cortex pré-moteur du bras douloureux est conforté par le fait que, dans les précédentes études^{43,44}, le simple mouvement du membre sain sans illusion d'optique, constituait une condition contrôle (*sham*) de qualité puisqu'elle n'induisait pas d'effet antalgique au contraire de la condition active avec l'illusion d'optique. Nous nous sommes donc appuyés sur ces travaux⁴⁵ pour proposer une condition contrôle factice (*sham*) à la thérapie miroir, en demandant aux patients dans le groupe contrôle, de réaliser des mouvements identiques (avec leur membre sain) à ceux présents dans le groupe « actif », avec comme unique différence entre les deux conditions, l'absence d'illusion d'optique dans le groupe « *sham* » par rapport au groupe « actif ».

Ces dernières années, le miroir physique est de plus en plus régulièrement remplacé par un système de réalité virtuelle permettant une meilleure immersion du patient, tout en conservant le principe initial de l'illusion d'optique au niveau du membre lésé. De récentes études ont démontré que ce système de thérapie miroir en réalité virtuelle produit une activation des cortex moteur et prémoteur⁴⁶, ainsi que dans le cadre des douleurs neuropathiques, une normalisation de l'activité motrice controlatérale à la douleur⁴⁷ associée

Activités de recherche actuelles et perspectives

à une baisse de l'ordre de 30% de ces douleurs ^{45,48-50}. Cette efficacité, notable bien que partielle, nous a conforté dans l'emploi de la réalité virtuelle (voir Figure 20 A.).

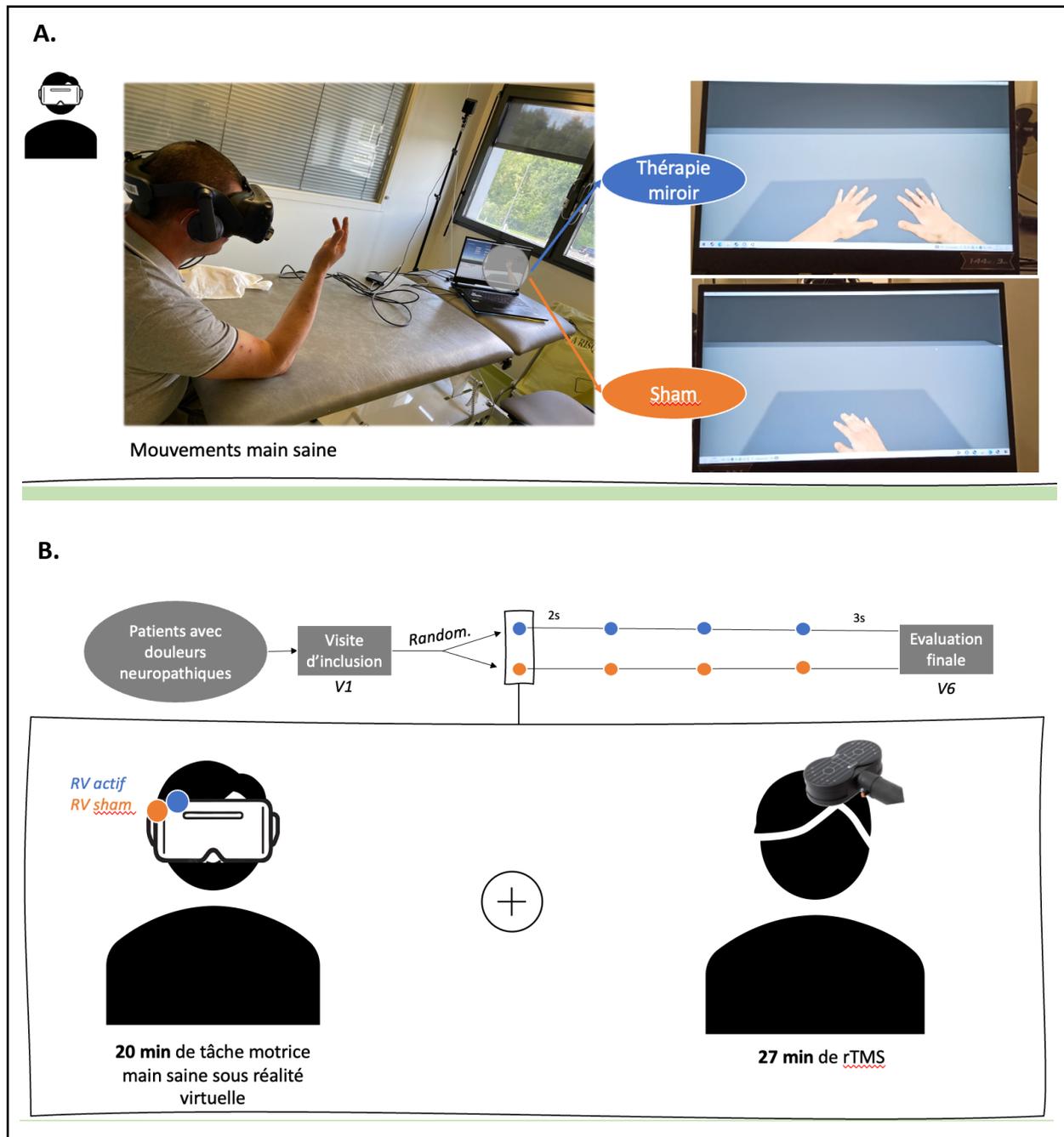


Figure 20 : **A.** Thérapie miroir avec un dispositif de réalité virtuelle, étude STIRM*. **B.** Schéma de l'étude STIRM bicentrique débutée en novembre 2022, contrôlée, randomisée en groupes parallèles (Thomas et al., 2023*).

Ce dispositif de réalité virtuelle unique provient d'un système que j'ai développé au cours de mon post-doctorat, avec l'appui d'un développeur informatique, en utilisant un capteur infra-rouge du marché pour détecter les segments osseux et ainsi s'affranchir des manettes normalement nécessaires pour détecter les mains.

B. Compréhension des mécanismes mis en jeu et phénotypage des patients

L'autre volet de l'étude STIRM repose sur l'étude et la compréhension des mécanismes neurophysiologiques induits par la neuromodulation. Dans cette optique, nous avons un volet d'analyses des activités cérébrales par imagerie fonctionnelle (IRMf) avec la réalisation systématique pour les patients du protocole d'une IRMf 3 semaines avant la première séance et 3 semaines après la dernière (voir Figure 21). Le protocole d'imagerie comprend 30 minutes d'acquisition au total avec des tâches motrices réalisées par le patient mais également un « *resting state* » de 15 minutes pour acquérir des scans anatomiques et fonctionnels. L'imagerie fonctionnelle de repos ('resting-state' IRMf) permet de suivre l'activité spontanée du cerveau. Des données récentes, sur un échantillon de 45 patients suggèrent que l'activité de repos pourrait prédire l'effet sur la douleur de certaines drogues, comme la kétamine chez les patients avec douleurs neuropathiques réfractaires ⁵¹.

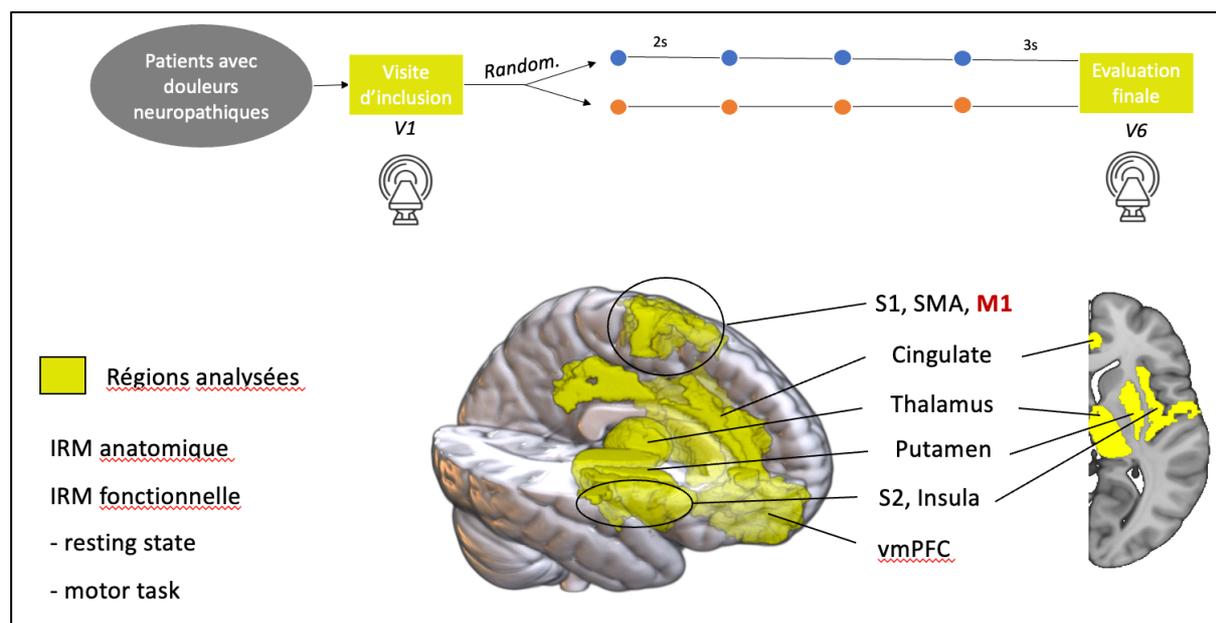


Figure 21 : Protocole STIRM, enregistrements par IRM fonctionnels et anatomiques avant et après le protocole de thérapie-miroir et rTMS (Thomas et al., 2023*).

L'emploi de l'imagerie dans l'étude STIRM a pour principaux objectifs :

i./ D'identifier en amont du protocole des structures anatomiques et/ou des activations cérébrales et/ou de connectivité (théorie des graphes) spécifiques aux patients répondeurs et/ou non répondeurs dans une optique de phénotypage et d'orientation des patients vers la rTMS.

Activités de recherche actuelles et perspectives

ii./ D'étudier en aval du protocole les éventuelles modifications anatomiques et/ou fonctionnelles qui pourraient être corrélées avec les observations cliniques.

iii./D'investiguer si les cibles corticales et les activités cérébrales du patient peuvent être associées à la réponse clinique du patient.

Ce travail de recherche complexe, associant neuromodulation et imagerie, a été co-écrit en collaboration avec le Dr Camille FAUCHON, spécialiste de l'imagerie de la douleur chez l'Homme, et aujourd'hui titulaire d'une chaire de Professeur Junior à l'Université de Clermont-Ferrand. La collaboration implique donc plusieurs universités : Saint-Etienne (centre investigateur) mais également Lyon (étude bicentrique) et Clermont-Ferrand. Dans le cadre de cette recherche pour laquelle je suis le responsable scientifique, je co-encadre une doctorante, Mme Joy THOMAS, qui a pris la suite de mes travaux sur STIRM en 2021, après ma nomination au poste de directeur de l'IFMK Lyon-1. L'étude STIRM devrait se clôturer en 2025 avec l'inclusion des derniers patients.

Pour cette étude, les enjeux en termes de compréhension des mécanismes et effets sous-jacents à la rTMS sont doubles : investiguer et connaître les activations cérébrales, ce qui est relativement novateur dans le domaine de la recherche clinique paramédicale, et également investiguer le bénéfice moteur par l'emploi d'un test de motricité validé (questionnaire DASH).

Pour la suite, les perspectives concernant la neuromodulation vont se porter sur plusieurs aspects :

i./ Investiguer de manière plus systématique l'aspect sensori-moteur des effets produits par la neuromodulation corticale motrice, puisque les patients décrivent des améliorations difficilement dissociables entre une diminution de la douleur et une amélioration du geste : réactivation des voies motrices, amélioration du contrôle proprioceptif ou cérébelleux ?

ii./ Investiguer le rôle des circuits opioïdiques intracérébraux lors de la neuromodulation par rTMS puisque l'observation de nos dernières cohortes en étude contrôlée contre placebo laisse penser que les patients avec un effet placebo important étaient également ceux qui obtenaient, durant la stimulation active, les meilleurs résultats. La rTMS ne serait-elle pas, en réalité, un renforcement significatif des voies opioïdiques impliquées dans l'effet placebo ? De manière corollaire, les patients avec les meilleures capacités (disponibilités

Activités de recherche actuelles et perspectives

en récepteurs opioïdes, cf.⁷⁾ ne seraient-ils pas les meilleurs répondeurs à la rTMS ? Il s'agit là encore d'une piste de recherche séduisante pour mieux profiler les patients potentiellement répondeurs et un simple test de réponse au placebo pourrait être envisagé pour déterminer le degré de réponse du patient.

iii./ Investiguer les stimulations produites en tDCS au travers de l'enregistrement intracrânien des champs-électriques produits. La tDCS est un outil encore largement méconnu et dont les effets antalgiques ne jouissent pas du même niveau de preuve en terme d'efficacité que la rTMS. Aussi, forts de notre récente expérience dans l'enregistrement des champs-magnétiques sur des modèles post-mortem, nous pourrions de manière analogue enregistrer, cette fois-ci, les champs-électriques induits par les électrodes de surface de la tDCS.

iii./ Enfin, développer des protocoles de neuromodulations par rTMS et tDCS pouvant être réalisés par des professionnels paramédicaux sous prescription médicale. Compte tenu de la très forte demande de soins pour des patients douloureux chroniques, et de la validation désormais assez forte de la technique de neuromodulation corticale motrice, il est important que les outils puissent être plus facilement utilisés dans des conditions contrôlées, en centres équipés du matériel (rTMS et bras robotisé) et avec une cotation de l'acte.

C. Activités physiques et douleurs neuropathiques : effets bénéfiques ou délétères ?

Ces dernières années, l'activité physique (AP) a démontré que ses effets bénéfiques dépassaient très largement un simple effet adjuvant sur la qualité de vie dans de très nombreuses pathologies liées à nos activités quotidiennes. En effet, la vie toujours plus sédentaire et urbaine d'une majorité, chaque année plus importante, d'êtres humains conduit une grande partie de la population à développer des modes de vies inadaptés au corps dont nous avons hérité par l'évolution⁵² : sédentarité, surpoids, diabète, maladie cardiovasculaires,... Devant le raccourci tentant, qui serait de promouvoir l'AP pour toutes les pathologies chroniques, nous pouvons nous interroger sur ce qu'il en est pour les douleurs neuropathiques.

L'exercice physique est bien connu pour induire une hypoalgésie dans un phénomène nommé « *Exercice Induced Hypoalgnesia* »(EIH)⁵³⁻⁵⁵. Ce phénomène se produit généralement après des efforts de type aérobie (40-70% de la VO₂ max) de plusieurs minutes et peut se

Activités de recherche actuelles et perspectives

prolonger jusqu'à 30 minutes après la fin de l'exercice il a été bien démontré que l'activité physique de type aérobie induisait des effets anti-inflammatoires systémiques (voir Figure 22).

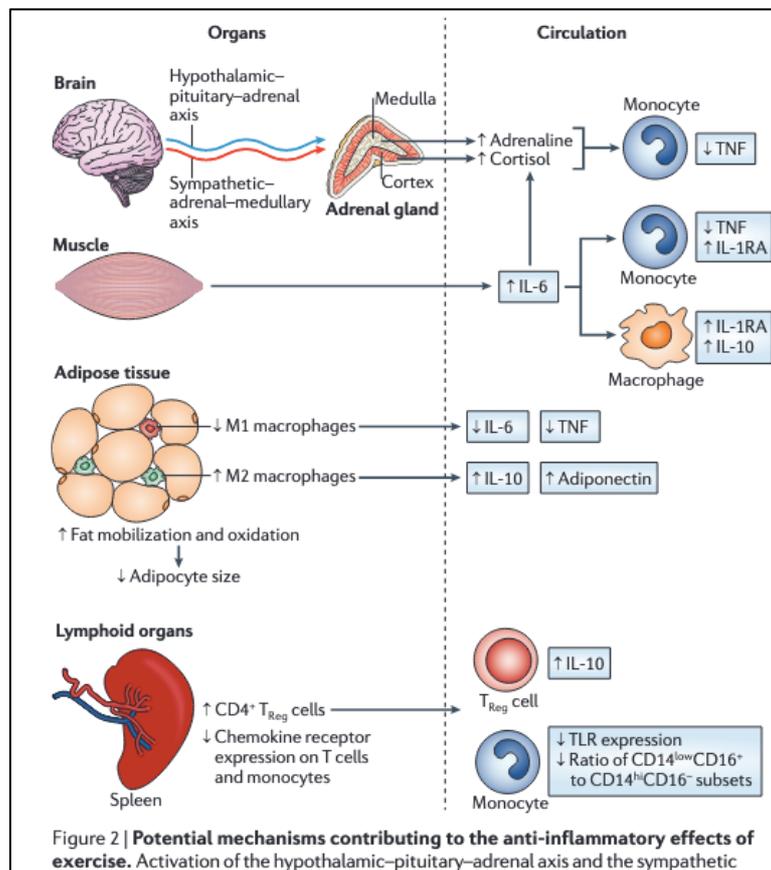


Figure 22 : Effets systémiques de l'activité physique sur l'organisme (d'après Gleeson et al., 2011)

Mais est-ce véritablement suffisant pour jouer sur la neuro-inflammation induisant les douleurs neuropathiques ? Les rares études prospectives^{56,57} qui se sont penchées sur la question ne montrent pas d'effets significatifs de l'activité physique chez les patients avec des douleurs neuropathiques. Afin de creuser cette question, nous réalisons actuellement une revue exhaustive de la littérature avec pour ambition de quantifier, à la manière d'une méta-analyse, les effets de l'AP sur la prévalence et l'intensité des douleurs neuropathiques. Les premiers résultats sont particulièrement intéressants puisqu'ils démontrent que derrière les termes AP, il existe une multitude de réalités : l'AP encadrée par un professionnel type kinésithérapeute ou EAPA dans un programme aérobie et anaérobie (peu importe semble-t-il) adapté au profil du patient afin que les mouvements ne soient pas délétères, en passant par l'AP en autonomie où le patient s'organise par lui-même pour réaliser ses activités, pour arriver enfin à l'AP subie dans le cadre de métiers, particulièrement sollicitant sur le plan physique (bâtiment, travaux publics,...). Cette variété d'AP se retrouve aussi dans les

Activités de recherche actuelles et perspectives

résultats sur les douleurs neuropathiques (voir Figure 23) avec une incidence sur la présence et l'intensité de ces douleurs. On remarque ainsi un effet globalement positif pour les activités encadrées et adaptées et au contraire un effet délétère pour celles subies dans le cadre professionnel. Et au milieu, des activités ni réellement délétères, ni réellement bénéfiques lorsqu'elles sont réalisées en autonomie, ce qui résonne encore une fois assez bien avec les retours cliniques de nos patients souffrant de douleurs neuropathiques, qui nous décrivent régulièrement avoir une flambée de leur DNP après s'être remis à une activité quel qu'elle soit.

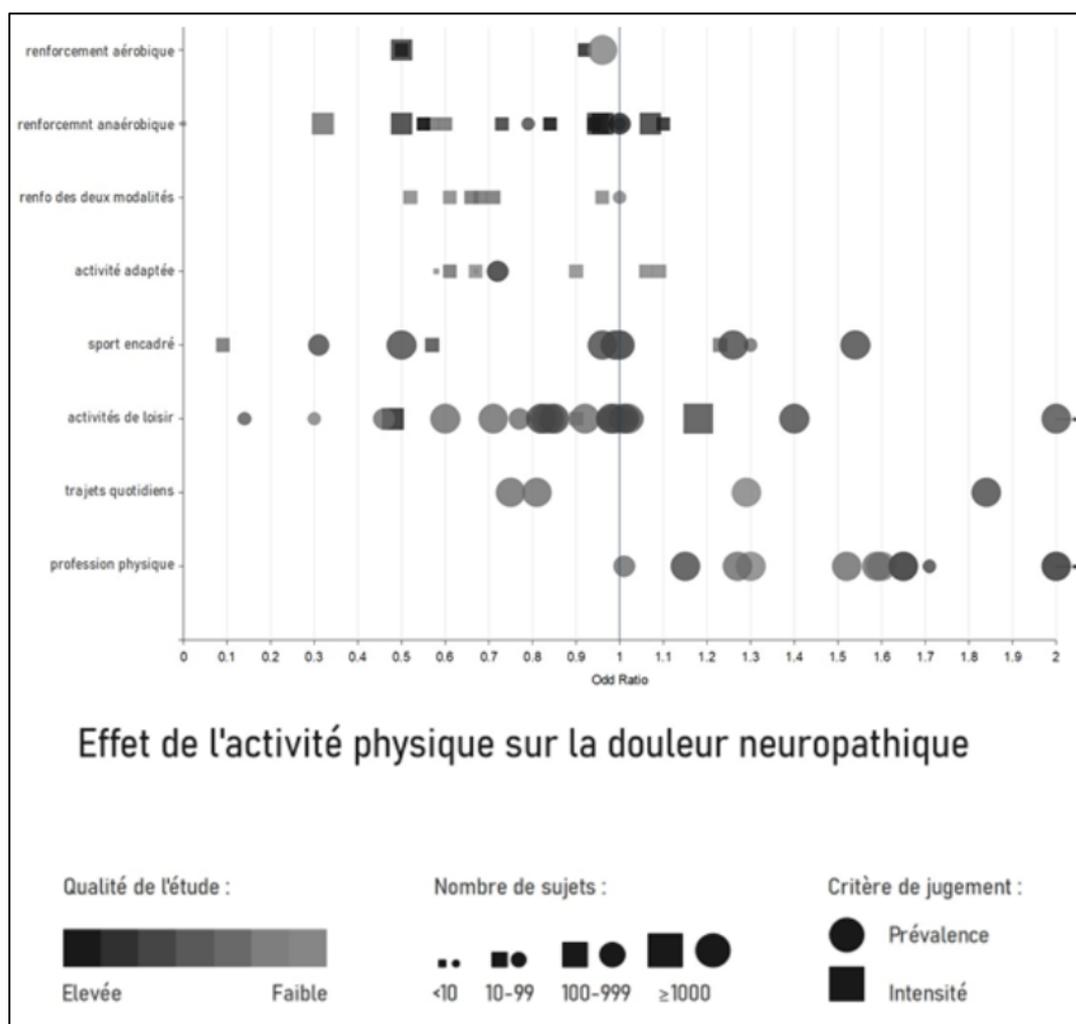


Figure 23 : Effets des différents types d'activités physiques sur la prévalence (rond) et l'intensité des douleurs neuropathiques (Hardy et al., 2024*).

Notre étude de la littérature met en lumière l'hétérogénéité des effets antalgiques ou protecteurs vis-à-vis des douleurs neuropathiques selon le type d'AP. En revanche, lorsque l'on regarde l'impact sur les effets spécifiques, on peine à identifier des effets propres sur les

Activités de recherche actuelles et perspectives

composantes neuropathiques spécifiques (allodynie, hyperalgésie)^{58,59}.

Dans la continuité de ces recherches entre AP et douleurs neuropathiques, j'ai récemment tenté de mettre à profit l'expérience et le travail réalisé durant mon post-doctorat sur les différents types de modèles sensibilisation centrales chez l'Homme³⁸. En collaboration avec un étudiant en masso-kinésithérapie, Paul HENRY, que j'ai encadré durant son mémoire de recherche, nous avons élaboré un protocole de recherche expérimental visant à investiguer l'effet de l'AP aérobie sur le phénomène de sensibilisation centrale à la douleur au travers de l'hyperalgésie secondaire, l'étude APHA* : Activité Physique et HyperAlgésie. Notre rationnel est le suivant : l'EIH est bien décrit dans la littérature pour les douleurs nociceptives mais en revanche très peu étudiée pour les douleurs neuropathiques. Nous avons fait le choix d'étudier la phase précoce d'établissement de la sensibilisation centrale et non l'effet sur des douleurs neuropathiques établies pour plusieurs raisons : d'une part, dans la pratique clinique ces douleurs apparaissent généralement progressivement dans les mois qui suivent la lésion nerveuse (AVC, traumatismes médullaires). C'est également durant ces mois que les patients sont de plus en plus souvent soumis à des protocoles précoces de travail aérobie qui ont montré des bénéfices sur le plan moteur et sur la plasticité cérébrale notamment via l'implication du neurofacteurs BDNF (Figure 24). D'autre part, il est plus simple de travailler

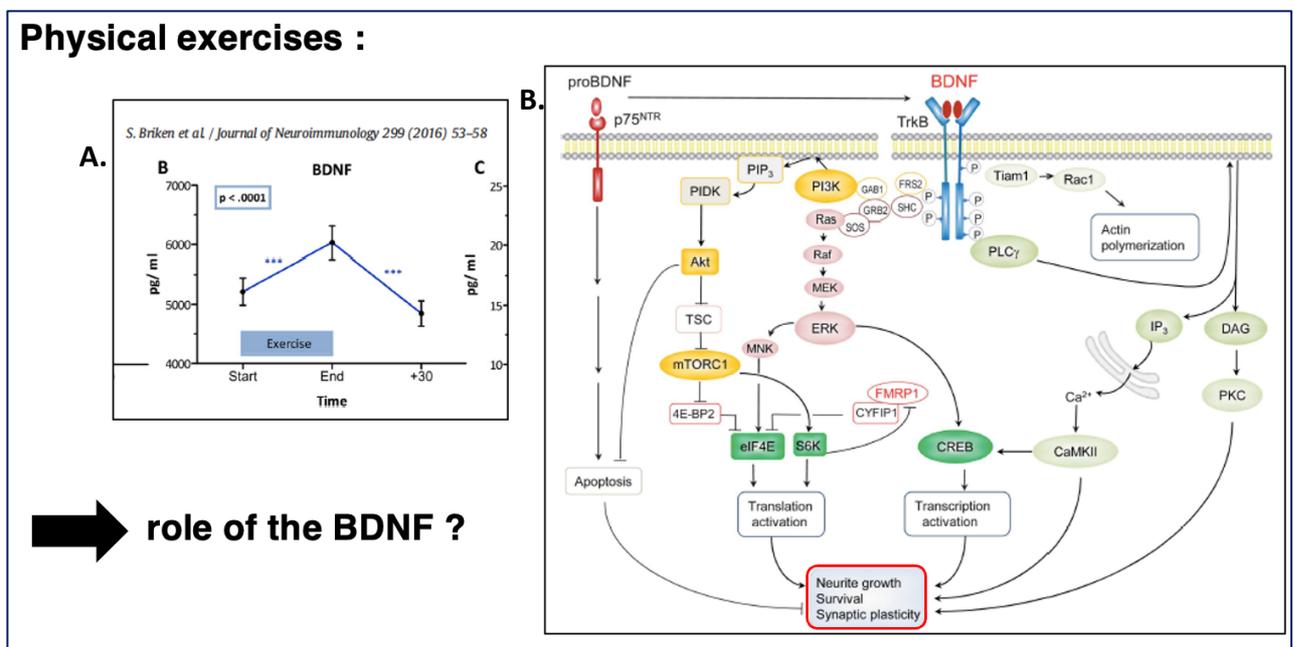


Figure 24 : **A.** Effets de l'activité physique sur la production de BDNF (d'après Briken et al., 2016). **B.** Effet du BDNF sur la plasticité neuronale (d'après Benarroch et al., 2015). Figure issue d'une présentation à l'European Neuropathic Pain School (Quesada et al., 2022).

Activités de recherche actuelles et perspectives

expérimentalement sur des sujets sains que sur des patients, d'où la nécessité d'utiliser un modèle d'hyperalgésie secondaire sur sujet sain pour reproduire un phénomène douloureux induit par la sensibilisation centrale, qui est communément présente dans le cadre des douleurs neuropathiques. Il sera bien évidemment intéressant de vérifier si les résultats obtenus dans cette étude peuvent ensuite être répliqués chez des patients avec des douleurs neuropathiques.

Le protocole expérimental est en groupes croisés, contrôlés et randomisés (Figure 25) avec deux séances de tests de l'AP : une à 70% de la VO₂max et une à 20%.

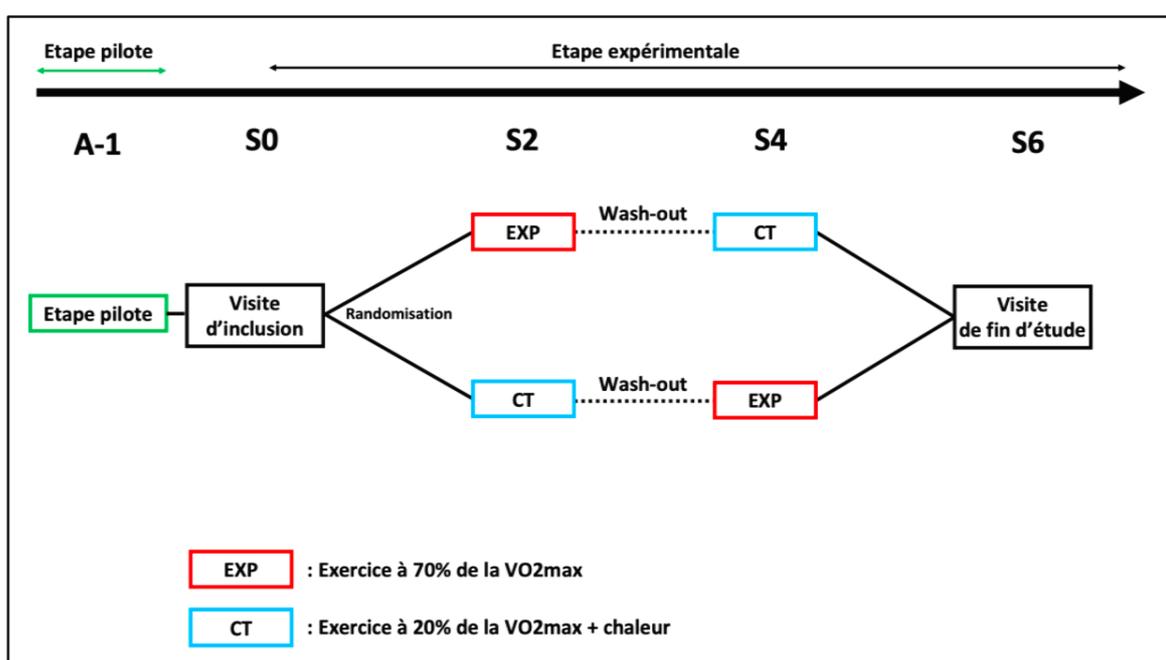


Figure 25 : Design de l'étude APHA (Henry et al., 2021*).

Je souhaite intégrer cette étude à un projet de thèse plus global sur l'influence de l'AP sur les douleurs neuropathiques, avec à la fois un travail sur les effets spécifiques de l'AP sur l'hyperalgésie chez les sujets sains, et un second axe plus clinique chez les patients douloureux neuropathiques et les effets non-spécifiques mais importants de l'AP sur la qualité de vie de ces patients.

Enfin, concernant la thématique des interactions de la masso-kinésithérapie, au sens littéral du terme, à savoir la thérapie du mouvement et du toucher thérapeutique, j'ai pour projet de co-encadrer un étudiant en thèse à partir d'octobre 2024, M. Louis TREMBLAY, MKDE titulaire d'un master-2 et exerçant dans le service SOS Main à l'hôpital Edouard Herriot à Lyon. Une partie du sujet de thèse porterait sur l'influence de la mobilisation et du toucher sur le

Activités de recherche actuelles et perspectives

développement des douleurs neuropathiques chez des patients souffrants de graves traumatismes de la main.

Enfin, je participe actuellement à l'élaboration d'un projet international de recherche, le projet *PAIN ANTARTICA**, élaboré entre l'université d'Aalborg au Danemark et l'université Claude Bernard Lyon-1 via le laboratoire NeuroPain (U1028 Inserm). Ce projet a été retenu fin 2023 par l'*European Spatial Agency* (ESA) : l'objectif est d'investiguer les effets d'un environnement extrême, hostile, isolé et confiné sur les seuils de perception à la douleur. Nous partons du constat que les spationautes, comme les chercheurs confinés dans la base de recherche franco-italienne CONCORDIA, appelée la Mars Blanche en Antarctique, développent des douleurs musculo-squelettiques après plusieurs mois dans un espace confiné, ce qui contraint à de régulières et importantes prises d'antalgiques. Dans ce contexte, il nous apparaît déterminant d'évaluer chez une équipe de scientifiques partant en mission pour 1 an sur la station CONCORDIA, l'évolution de leurs seuils de perception à la douleur. Mettant à profit notre expertise dans le monitoring et l'exploration des perceptions neurophysiologiques, nous avons écrit un protocole expérimental inédit pour former les scientifiques, ici en Europe, avant leur départ pour l'Antarctique, afin qu'ils puissent récolter des données que nous pourrions ensuite analyser. Nous prévoyons bien évidemment une évaluation complète élargie bien au-delà des seuils de douleur : qualité du sommeil, actimétrie,... avec une *baseline* avant le départ et un suivi longitudinal mensuel sur une année.

D. Prise en charge et formation des masseurs-kinésithérapeute à la douleur chronique

Les masseurs-kinésithérapeutes prennent en charge « très majoritairement dans leur patientèle des patients douloureux ». Cette phrase revient très régulièrement dans les échanges entre MK et également avec d'autres professions médicales et paramédicales, au point que cette assertion semble vérifiée et étayée très largement depuis de nombreuses années. Nous avons découvert en 2022, lorsque des étudiants en formation MK souhaitaient le dire dans leur mémoire, que ce n'était pas le cas : aucune étude n'a jamais investigué en France ou dans le monde, la proportion de patients douloureux pris en soin par les MK et les

Activités de recherche actuelles et perspectives

physiothérapeutes. Devant cette absence de données, nous avons donc fait le choix de mettre en place une étude épidémiologique, l'étude PHYSIODOL* pour y répondre. Nous nous sommes appuyés sur les différents réseaux professionnels que j'ai pu développer ces dernières années, à savoir des experts de la douleur avec la sollicitation du comité scientifique de la SFETD pour la conception du questionnaire, du comité d'éthique ainsi que du service ICAP de l'UCBL pour la mise en conformité éthique et technique légale du questionnaire en ligne, de l'ordre des MKDE avec lequel je travaille en ma qualité de vice-président du CDO69, ainsi que des URPS dans le cadre de mon poste de directeur de l'IFMK Lyon-1. L'étude a été construite et testée dans une version pilote sur le bassin lyonnais durant l'année 2023 avec des premiers résultats très intéressants (voir Figure 26). Elle a surtout été diffusée à l'échelle nationale à partir de janvier 2024 et nous sommes toujours en cours de recueil des réponses (actuellement 500 réponses de récoltées) avec une clôture programmée pour fin juin 2024.

Les premiers résultats de l'étude pilote sur une centaine de MKDE nous révèlent que loin des proportions imaginées (75% voire plus), la patientèle douloureuse se situerait plutôt autour de 50% des patients, que ce soit en libéral comme en salariat, avec toutefois une population de patients différente entre les deux types d'exercices : des patients en salariat qui présentent un profil douloureux majoritairement (67%) constitué de douleurs aiguës avec pour presque ¼ d'entre d'elles avec une intensité intense (>6/10 à l'EVA) qui sont bien souvent (76%) le premier motif de consultation pour le MKDE, alors que nous serions plutôt en libéral, sur un profil de patients avec des douleurs faibles à modérées, majoritairement (60%) de type chronique, non induites par la séance et qui ne sont pas le premier motif de consultation (seulement 40%).

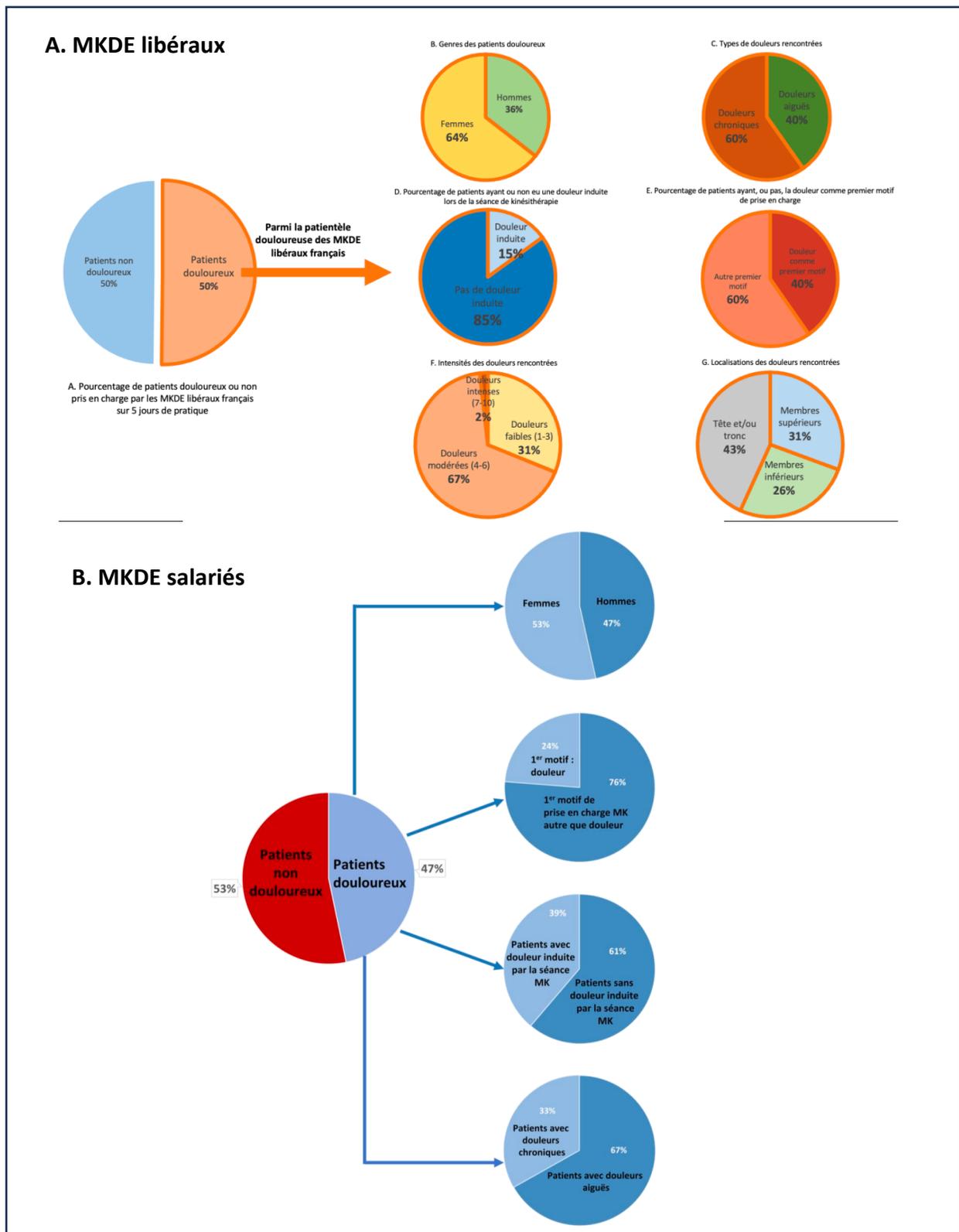


Figure 26 : A. Étude pilote PHYSIODOL chez les MKDE libéraux (Boson et al., 2023*). B. Étude pilote PHYSIODOL chez les MKDE salariés (Dupoizat et al., 2023*).

Activités de recherche actuelles et perspectives

L'étude de la prise en soin des patients douloureux par les MK revêt des enjeux à la fois de formation (initiale et continue), d'éthique et de santé publique. Comme le rappelle le dernier rapport de la HAS de 2023⁶⁰, la prévalence des patients souffrant de douleurs chroniques représentent plus de 12 millions de français, avec des coûts annuels évalués à plusieurs centaines de millions d'euros pour la société. Aujourd'hui, la HAS estime que 70% de ces patients ne reçoivent pas un traitement approprié et moins de 3% bénéficient d'une prise en charge dans un centre spécialisé dans la douleur chronique. La prévention reste insuffisante, les prises en charge sont trop tardives et les personnes présentant une douleur chronique sont orientées tardivement vers les structures spécialisées (en moyenne 5 ans). L'une des pistes d'amélioration pour ces patients repose sur le réapprentissage fonctionnel de leurs activités de la vie quotidienne avec leurs douleurs. L'objectif premier n'est pas de faire disparaître les douleurs mais de réapprendre à vivre avec. Qui de mieux placés pour ce travail de rééducation que les MK ? Encore faut-il qu'ils soient formés à la prise en soin de ces patients et conscients des réalités clinique et épidémiologique. L'étude PHYSIODOL a donc été construite pour apporter des réponses à ces questions et enjeux de santé publique de premier plan.

A la suite de cette étude, les perspectives de recherche sont multiples : peut-on, par le biais de la base de données issues de l'assurance maladie, analyser les profils de patients douloureux ayant recours aux MK et est-il envisageable de quantifier les effets des séances de MK sur la consommation de soin et le retour à l'emploi ? Par ailleurs, nous envisageons également, en cas de succès de l'étude, une extension à d'autres pays européens en nous appuyant sur l'*European Pain Federation* (EFIC) pour diffuser le questionnaire.

Enfin, concernant l'aspect de la formation des professionnels, j'ai déposé, pour le compte du département de masso-kinésithérapie à l'UCBL, un projet de formation pour la future académie de l'OMS qui sera basée à Lyon à partir d'octobre 2024. Ce projet s'adresse aux professionnels de santé médicaux et paramédicaux. Il a pour objectif d'uniformiser la formation à la prise en charge de la douleur chronique. En effet, au cours de ces deux dernières décennies, les concepts et définitions de la douleur ont connu des modifications importantes, tout comme les stratégies de prises en charge avec un essor considérable des techniques non médicamenteuses dans la gestion de la douleur chronique. L'enjeu majeur est désormais que

Activités de recherche actuelles et perspectives

les professionnels de santé, à travers le monde et, plus particulièrement les pays en développement, bénéficient tous d'un socle commun de connaissances et d'outils pour mieux détecter et prendre en charge les personnes souffrant de douleurs chroniques. Le dispositif s'organise sous un format pédagogique hybride et innovant, avec un volet basé sur des supports numériques à distance (podcasts audios/vidéos) et un volet en présentiel avec un travail en groupe utilisant la simulation pleine échelle en santé. La formation est construite en 3 étapes pédagogiques :

- 1°/ Former les professionnels de santé aux caractéristiques des différents types de douleurs et leur diagnostic ainsi qu'aux facteurs de risque de chronicisation.
- 2°/ Former les professionnels à l'évaluation de la douleur chronique ainsi qu'à ses retentissements sur les plans fonctionnel et psycho-social.
- 3°/ Apprendre les différentes stratégies pluridisciplinaires (médicales et paramédicales) de prise en charge des douleurs chroniques : médicamenteuses et plus particulièrement non-médicamenteuses, à la fois sur les aspects spécifiques de la douleur chronique, mais surtout sur les aspects non-spécifiques, ainsi que les comorbidités associées (e.g. fatigue, troubles du sommeil, dépression, anxiété, coping).

Ce projet fait désormais parti du catalogue de formations proposées par l'UCBL au comité de formation de la future académie de l'OMS et serait susceptible d'être mis en œuvre à partir de 2025.

Références bibliographiques

1. Alles, S.R.A., and Smith, P.A. (2018). Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacological Reviews* 70, 315–347. 10.1124/pr.117.014399.
2. Moisset, X. (2020). Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *revue neurologique*, 28.
3. Padel, Y., and Relova, J.L. (1991). Somatosensory responses in the cat motor cortex. I. Identification and course of an afferent pathway. *Journal of Neurophysiology* 66, 2041–2058. 10.1152/jn.1991.66.6.2041.
4. Frot, M., Magnin, M., Mauguière, F., and Garcia-Larrea, L. (2013). Cortical representation of pain in primary sensory-motor areas (S1/M1)—a study using intracortical recordings in humans. *Hum. Brain Mapp.* 34, 2655–2668. 10.1002/hbm.22097.
5. Kobaiter-Maarrawi, S., Maarrawi, J., Saadé, N., Garcia-Larrea, L., and Magnin, M. (2018). Differential effect of motor cortex stimulation on unit activities in the ventral posterior lateral thalamus in cats: *PAIN* 159, 157–167. 10.1097/j.pain.0000000000001080.
6. Tsubokawa, T., KATAYAMA, Y., YAMAMOTO, T., HIRAYAMA, T., and KOYAMA, S. (1991). Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 14, 131–134.
7. Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. (2013). Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain: *Pain* 154, 2563–2568. 10.1016/j.pain.2013.07.042.
8. Garcia-Larrea, L., and Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage* 37, S71–S79. 10.1016/j.neuroimage.2007.05.062.
9. Nuti, C., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Brunon, J., Laurent, B., Sindou, M., and Mertens, P. (2005). Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 118, 43–52. 10.1016/j.pain.2005.07.020.
10. Mertens, P., Nuti, C., Sindou, M., Guenot, M., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., and Laurent, B. (1999). Precentral cortex stimulation for the treatment of central neuropathic pain. *Stereotactic and functional neurosurgery* 73, 122–125.
11. Nguyen, J.-P., Lefaucheur, J.-P., Decq, P., Uchiyama, T., Carpentier, A., Fontaine, D., Brugières, P., Pollin, B., Fève, A., and Rostaing, S. (1999). Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82, 245–251.
12. Andre-Obadia, N., Mertens, P., Lelekov-Boissard, T., Afif, A., Magnin, M., and Garcia Larrea, L. (2014). Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician* 17, 53–62.

13. Pommier, B., Quesada, C., Fauchon, C., Nuti, C., Vassal, F., and Peyron, R. (2018). Added value of multiple versus single sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in predicting motor cortex stimulation efficacy for refractory neuropathic pain. *Journal of Neurosurgery*, 1–12. 10.3171/2017.12.JNS171333.
14. Wagner, T., Gangitano, M., Romero, R., Théoret, H., Kobayashi, M., Ansel, D., Ives, J., Cuffin, N., Schomer, D., and Pascual-Leone, A. (2004). Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neuroscience Letters* 354, 91–94. 10.1016/S0304-3940(03)00861-9.
15. Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Hagiwara, K., and André-Obadia, N. (2019). At-Home Cortical Stimulation for Neuropathic Pain: a Feasibility Study with Initial Clinical Results. *Neurotherapeutics* 16, 1198–1209. 10.1007/s13311-019-00734-3.
16. André-Obadia, N., Hodaj, H., Hodaj, E., Simon, E., Delon-Martin, C., and Garcia-Larrea, L. (2023). Better Fields or Currents? A Head-to-Head Comparison of Transcranial Magnetic (rTMS) Versus Direct Current Stimulation (tDCS) for Neuropathic Pain. *Neurotherapeutics* 20, 207–219. 10.1007/s13311-022-01303-x.
17. Khedr, E.M., Kotb, H., Kamel, N.F., Ahmed, M.A., Sadek, R., and Rothwell, J.C. (2005). Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 833–838. 10.1136/jnnp.2004.055806.
18. Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., and Nguyen, J.P. (2004). Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 34, 91–95. 10.1016/j.neucli.2004.02.001.
19. Passard, A., Attal, N., Benadhira, R., Brasseur, L., Saba, G., Sichere, P., Perrot, S., Januel, D., and Bouhassira, D. (2007). Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 130, 2661–2670. 10.1093/brain/awm189.
20. Mhalla, A., Baudic, S., de Andrade, D.C., Gautron, M., Perrot, S., Teixeira, M.J., Attal, N., and Bouhassira, D. (2011). Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *PAIN* 152, 1478–1485. 10.1016/j.pain.2011.01.034.
21. Nahmias, F., Debes, C., de Andrade, D.C., Mhalla, A., and Bouhassira, D. (2009). Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers: *Pain* 147, 224–232. 10.1016/j.pain.2009.09.016.
22. Pommier, B., Créac’h, C., Beauvieux, V., Nuti, C., Vassal, F., and Peyron, R. (2016). Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: Clinical experience and long-term follow-up. *European Journal of Pain* 20, 907–916. 10.1002/ejp.815.
23. O’Connell, N.E., Wand, B.M., Marston, L., Spencer, S., and DeSouza, L.H. (2014). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, ed. (John Wiley & Sons, Ltd).

24. Quesada, C., Pommier, B., Fauchon, C., Bradley, C., Créac'h, C., Murat, M., Vassal, F., and Peyron, R. (2019). New procedure of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central neuropathic pain: a placebo-controlled randomized cross-over study. *Pain*. 10.1097/j.pain.0000000000001760.
25. Attal, N., Poindessous-Jazat, F., De Chauvigny, E., Quesada, C., Mhalla, A., Ayache, S.S., Fermanian, C., Nizard, J., Peyron, R., Lefaucheur, J.-P., et al. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: a randomized multicentre sham-controlled trial. *Brain* 144, 3328–3339. 10.1093/brain/awab208.
26. Kobayashi, M., Fujimaki, T., Mihara, B., and Ohira, T. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Once a Week Induces Sustainable Long-Term Relief of Central Poststroke Pain: Relief of poststroke Pain by Weekly rTMS. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 18, 249–254. 10.1111/ner.12301.
27. Bradley, C., Perchet, C., Lelekov-Boissard, T., Magnin, M., and Garcia-Larrea, L. (2016). Not an Aspirin: No Evidence for Acute Anti-Nociception to Laser-Evoked Pain After Motor Cortex rTMS in Healthy Humans. *Brain Stimulation* 9, 48–57. 10.1016/j.brs.2015.08.015.
28. Quesada, C., Pommier, B., Fauchon, C., Bradley, C., Créac'h, C., Vassal, F., and Peyron, R. (2018). Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 10.1016/j.apmr.2018.04.013.
29. Kim, N.Y., Taylor, J.J., Kim, Y.W., Borsook, D., Joutsa, J., Li, J., Quesada, C., Peyron, R., and Fox, M.D. (2022). Network Effects of Brain Lesions Causing Central POSTSTROKE Pain. *Annals of Neurology*, ana.26468. 10.1002/ana.26468.
30. Lindholm, P., Lamusuo, S., Taiminen, T., Pesonen, U., Lahti, A., Virtanen, A., Forssell, H., Hietala, J., Hagelberg, N., Pertovaara, A., et al. (2015). Right secondary somatosensory cortex – a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation: PAIN, 1. 10.1097/j.pain.000000000000175.
31. Ciampi de Andrade, D., Galhardoni, R., Pinto, L.F., Lancelotti, R., Rosi Jr, J., Marcolin, M.A., and Teixeira, M.J. (2012). Into the Island: A new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 42, 363–368. 10.1016/j.neucli.2012.08.003.
32. Galhardoni, R., Aparecida Da Silva, G., Garcia Larrea, L., Dale, C.S., Teixeira, M.J., and Ciampi de Andrade, D. (2019). Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain. *Neurology*.
33. Peyron, R., Quesada, C., and Fauchon, C. (2019). Cingulate-mediated approaches to treating chronic pain. In *Handbook of Clinical Neurology* (Elsevier), pp. 317–326. 10.1016/B978-0-444-64196-0.00017-0.
34. Wagner, T.A., Zahn, M., Grodzinsky, A.J., and Pascual-Leone, A. (2004). Three-Dimensional Head Model Simulation of Transcranial Magnetic Stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51, 1586–1598. 10.1109/TBME.2004.827925.

35. Fauchon, C., Faillenot, I., Quesada, C., Meunier, D., Chouchou, F., Garcia-Larrea, L., and Peyron, R. (2019). Brain activity sustaining the modulation of pain by empathetic comments. *Sci Rep* 9, 8398. 10.1038/s41598-019-44879-9.
36. Chouchou, F., Quesada, C., Peyron, R., and Fauchon, C. (2023). N°28 – Anterior cingulate activity is associated with autonomic pain reactivity. *Clinical Neurophysiology* 150, e81–e82. 10.1016/j.clinph.2023.03.041.
37. Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., and Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 139, 267–284. 10.1016/j.cell.2009.09.028.
38. Quesada, C., Kostenko, A., Ho, I., Leone, C., Nochi, Z., Stouffs, A., Wittayer, M., Caspani, O., Brix Finnerup, N., Mouraux, A., et al. (2021). Human surrogate models of central sensitization: A critical review and practical guide. *Eur J Pain*, ejp.1768. 10.1002/ejp.1768.
39. Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., and Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119, 593–609. 10.1093/brain/119.2.593.
40. Brodie, E.E., Whyte, A., and Waller, B. (2003). Increased motor control of a phantom leg in humans results from the visual feedback of a virtual leg. *Neuroscience Letters* 341, 167–169. 10.1016/S0304-3940(03)00160-5.
41. Garry, M.I., Loftus, A., and Summers, J.J. (2005). Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res* 163, 118–122. 10.1007/s00221-005-2226-9.
42. Ramachandran, V.S., and Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc. R. Soc. Lond. B* 263, 377–386. 10.1098/rspb.1996.0058.
43. Choi, H.-S., Shin, W.-S., and Bang, D.-H. (2019). Mirror Therapy Using Gesture Recognition for Upper Limb Function, Neck Discomfort, and Quality of Life After Chronic Stroke: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit* 25, 3271–3278. 10.12659/MSM.914095.
44. Rothgangel, A., and Bekrater-Bodmann, R. (2019). Mirror therapy versus augmented/virtual reality applications: towards a tailored mechanism-based treatment for phantom limb pain. *Pain Management* 9, 151–159. 10.2217/pmt-2018-0066.
45. Ortiz-Catalan, M., Guðmundsdóttir, R.A., Kristoffersen, M.B., Zepeda-Echavarría, A., Caine-Winterberger, K., Kulbacka-Ortiz, K., Widehammar, C., Eriksson, K., Stockselius, A., Ragnö, C., et al. (2016). Phantom motor execution facilitated by machine learning and augmented reality as treatment for phantom limb pain: a single group, clinical trial in patients with chronic intractable phantom limb pain. *The Lancet* 388, 2885–2894. 10.1016/S0140-6736(16)31598-7.
46. Rossiter, H.E., Borrelli, M.R., Borchert, R.J., Bradbury, D., and Ward, N.S. (2015). Cortical mechanisms of mirror therapy after stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 29, 444–452.
47. Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M., and Flor, H. (2014). Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *Eur J Pain* 18, 729–739. 10.1002/j.1532-2149.2013.00433.x.

48. Dieguez, S., and Lopez, C. (2017). The bodily self: Insights from clinical and experimental research. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 60, 198–207. 10.1016/j.rehab.2016.04.007.
49. Ichinose, A., Sano, Y., Osumi, M., Sumitani, M., Kumagaya, S., and Kuniyoshi, Y. (2017). Somatosensory Feedback to the Cheek During Virtual Visual Feedback Therapy Enhances Pain Alleviation for Phantom Arms. *american society of neurorehabilitaiton*.
50. Keefe, F.J., Huling, D.A., Coggins, M.J., Keefe, D.F., Rosenthal, Z.M., Herr, N.R., and Hoffman, H.G. (2012). Virtual reality for persistent pain: A new direction for behavioral pain management: *Pain* 153, 2163–2166. 10.1016/j.pain.2012.05.030.
51. Bosma, R.L., Cheng, J.C., Rogachov, A., Kim, J.A., Hemington, K.S., Osborne, N.R., Venkat Raghavan, L., Bhatia, A., and Davis, K.D. (2018). Brain Dynamics and Temporal Summation of Pain Predicts Neuropathic Pain Relief from Ketamine Infusion: *Anesthesiology* 129, 1015–1024. 10.1097/ALN.0000000000002417.
52. Lieberman, D.E., and Sigaud, B. (2015). L’histoire du corps humain: évolution, dysévolutions et nouvelles maladies (JC Lattès).
53. Naugle, K.M., Naugle, K.E., Fillingim, R.B., Samuels, B., and Riley, J.L. (2014). Intensity Thresholds for Aerobic Exercise-Induced Hypoalgesia. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 46, 817–825. 10.1249/MSS.0000000000000143.
54. Naugle, K.M., Fillingim, R.B., and Riley, J.L. (2012). A Meta-Analytic Review of the Hypoalgesic Effects of Exercise. *The Journal of Pain* 13, 1139–1150. 10.1016/j.jpain.2012.09.006.
55. Jones, M.D., Nuzzo, J.L., Taylor, J.L., and Barry, B.K. (2019). Aerobic Exercise Reduces Pressure More Than Heat Pain Sensitivity in Healthy Adults. *Pain Medicine* 20, 1534–1546. 10.1093/pm/pny289.
56. Detloff, M.R., Quiros-Molina, D., Javia, A.S., Daggubati, L., Nehlsen, A.D., Naqvi, A., Ninan, V., Vannix, K.N., McMullen, M.-K., Amin, S., et al. (2016). Delayed Exercise Is Ineffective at Reversing Aberrant Nociceptive Afferent Plasticity or Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury in Rats. *Neurorehabil Neural Repair* 30, 685–700. 10.1177/1545968315619698.
57. Dobson, J.L., McMillan, J., and Li, L. (2014). Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front. Cell. Neurosci.* 8. 10.3389/fncel.2014.00102.
58. Fritz, J.M., Lane, E., McFadden, M., Brennan, G., Magel, J.S., Thackeray, A., Minick, K., Meier, W., and Greene, T. (2021). Physical Therapy Referral From Primary Care for Acute Back Pain With Sciatica: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 174, 8–17. 10.7326/M20-4187.
59. Kluding, P.M., Pasnoor, M., Singh, R., Jernigan, S., Farmer, K., Rucker, J., Sharma, N.K., and Wright, D.E. (2012). The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 26, 424–429. 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007.
60. Isabelle, L.-P. (2023). Parcours de santé d’une personne présentant une douleur chronique.