



Effets de la stimulation spinale médullaire sur le profil sensoriel de patients atteints de douleur chronique

Thèse

Martine Bordeleau

Doctorat en neurosciences
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

Effets de la stimulation spinale médullaire sur le profil sensoriel de patients atteints de douleur chronique

Thèse

Martine Bordeleau

Sous la direction de :

Michel Prudhomme, directeur de recherche

Léo Cantin, codirecteur de recherche

Résumé

La douleur neuropathique affecte jusqu'à 10 % de la population dans les pays développés. Lorsque les traitements conventionnels ne parviennent pas à soulager les patients qui souffrent de ce type de douleur, l'une des alternatives reconnues par les lignes directrices internationales est la stimulation spinale médullaire (SSM). La SSM est une technique de neuromodulation réversible et peu invasive qui peut être employée pour le traitement de diverses pathologies, notamment le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et la lombosciatalgie chronique post-chirurgicale (LCPC). La SSM utilise les impulsions électriques afin de générer des potentiels d'action sur les cellules nerveuses. Les impulsions électriques sont provoquées au moyen d'une ou plusieurs électrodes implantées chirurgicalement dans l'espace épidural. Ces électrodes sont connectées à un neurostimulateur implanté sous-cutané.

Les mécanismes d'action de la SSM sont encore mal connus et reposent principalement sur la théorie du portillon, selon laquelle, il est possible de bloquer la transmission du message nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière par une stimulation électrique en surface de la dure-mère. Cette stimulation en mode tonique (ou conventionnel) induit des paresthésies (sensations de picotement, fourmillement) dans le membre affecté qui altèrent la perception de la douleur et soulagent le patient. L'objectif principal de cette thèse était d'identifier les modifications de perception sensorielle entraînées par la stimulation spinale médullaire chez des patients atteints de douleur chronique en utilisant une batterie de tests sensoriels quantitatifs (TSQ). Selon la théorie du portillon, la SSM devrait modifier la perception des signaux nociceptifs. De plus, la présence de paresthésies devrait également contribuer à l'altération des perceptions sensorielles.

Une revue de littérature systématique a été effectuée en suivant les lignes directrices Cochrane. La recherche d'articles et de résumés pertinents a été réalisée dans toutes les langues à partir des bases de données *Cochrane*, *CINAHL*, *Embase*, *MEDLINE* et *Web of Knowledge*. En tout, 15 articles furent inclus dans les analyses, mais en raison de la grande hétérogénéité entre les procédures utilisées, les individus examinés et les mesures évaluées, nous n'avons pas été en mesure d'identifier de manière probante l'impact de la SSM tonique sur la perception sensorielle de patients souffrant de douleur chronique. Toutefois, les données disponibles suggèrent que la SSM conventionnelle n'interfère pas avec la perception sensorielle.

Cette revue nous a permis d'identifier les lacunes des écrits scientifiques et nous a inspiré la conception d'une étude transversale à deux temps de mesure qui fut réalisée chez 48 patients SDRC et LCPC, présentant des douleurs d'origine neuropathique aux jambes, recrutés dans trois établissements. Deux visites furent réalisées (neurostimulateur activé vs désactivé) dans un ordre randomisé. Les TSQ comprenaient 9 tests ayant pour but l'évaluation de seuils de détection (froid, chaleur, toucher, vibration), de seuils douloureux (froid, chaleur, pression), ainsi que l'évaluation de l'allodynie mécanique et de la sommation temporelle. Les TSQ ont été répétés à chacune des visites en suivant un protocole standardisé. Trois sites ont été testés : le membre le plus douloureux couvert par les paresthésies induites par la SSM (cible), le membre contralatéral et le membre ipsilatéral au membre cible. Nos données montrent que la SSM tonique, bien qu'efficace pour soulager la douleur chronique neuropathique, ne semble pas interférer avec la perception de stimuli thermiques et mécaniques, de même qu'avec la perception de la douleur aiguë. Ces résultats suggèrent que la théorie du portillon n'est pas suffisante pour expliquer le mécanisme d'action de la SSM qui modulerait plutôt une voie neuronale différente de celle de la douleur aiguë.

En plus des données quantitatives collectées lors de cette étude, 630 observations qualitatives de phénomènes sensoriels évoqués positifs et négatifs ont été recueillies de façon anecdotique (c.-à-d. qu'aucune procédure normalisée n'a été utilisée pour recueillir ces données). Nous avons classé ces observations à l'aide des définitions reconnues par l'*International Association for the Study of Pain* et de l'*Encyclopedia of Pain*. Nous avons également donné des exemples de questions qui pourraient servir à la standardisation de collecte de données qualitatives pendant les TSQ. Ces résultats sont présentés au Chapitre 4 sous forme de lettre à l'éditeur, en tant que document compagnon à l'étude TSQ présenté au Chapitre 3.

En conclusion, les mécanismes d'action de la SSM tonique ne semblent pas influencer les perceptions sensorielles contrairement à ce que propose la théorie du portillon, et ce malgré la présence de paresthésies. La mise au point d'une approche de recherche mixte, comprenant des volets quantitatif et qualitatif, pourrait faciliter le suivi des anormalités sensorielles causé par la douleur chronique en fonction des différents paramètres de la SSM, tels que l'état du neurostimulateur (activé vs désactivé) et le mode de stimulation (tonique, *burst*, haute-fréquence, haute-densité).

Table des matières

Résumé	ii
Table des matières	iv
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des abréviations, sigles, acronymes.....	ix
Remerciements.....	xii
Avant-propos	xiv
Introduction	1
1.1 Nociceptions et autres perceptions somatosensorielles	1
1.1.1 Les récepteurs sensitifs.....	1
1.1.2 Les fibres afférentes	3
1.1.3 Les voies neuronales	6
1.2 Étiologie de la douleur	9
1.2.1 Douleur par excès de stimulation nociceptive	10
1.2.2 Douleur inflammatoire	11
1.2.3 Douleur neuropathique.....	11
1.2.4 Douleur psychogène	12
1.2.5 Douleur idiopathique	12
1.3 La douleur chronique	13
1.3.1 Définition	13
1.3.2 Outils cliniques d'évaluation de la douleur chronique.....	13
1.3.3 Mécanismes périphériques et centraux de la chronicisation de la douleur.....	17
1.3.4 Syndrome douloureux régional complexe	18
1.3.5 Lombosciatalgie chronique post-chirurgicale.....	21
1.4 La stimulation spinale médullaire	24
1.4.1 Principe de base.....	24
1.4.2 Définition	25
1.4.3 Paradigmes de stimulation	27
1.4.5 Complications et effets indésirables	29
1.4.6 Sélection des patients	30
1.4.7 Au-delà de la théorie du portillon.....	30
1.5 Buts et hypothèses	32
1.6 Méthodes	33
1.6.1 Échelle numérique.....	33
1.6.2 Échelle visuelle analogique	34
1.6.3 Échelle d'évaluation de la qualité de la douleur.....	35
1.6.4 Tests sensoriels quantitatifs	37
Chapitre 2 - Effects of Tonic Spinal Cord Stimulation on Sensory Perception in Chronic Pain Patients:	
A Systematic Review	41
2.1 Résumé	41
2.2 Abstract.....	42
2.3 Introduction	42
2.4 Materials and Methods.....	44
2.4.1 Search strategy	44

2.4.2 Study selection	44
2.4.3 Data extraction	45
2.4.4 Risk of bias.....	45
2.4.5 Missing data	45
2.5 Results.....	46
2.5.1 Article selection	46
2.5.2 Characteristics of included studies	46
2.5.3 Outcome measures	46
2.5.4 Chronic pain level.....	47
2.5.5 Thermal stimuli.....	47
2.5.6 Mechanical stimuli	49
2.5.7 Electrical stimuli.....	51
2.5.8 Risk of bias.....	52
2.6 Discussion.....	52
2.6.1 Overview of included studies.....	52
2.6.2 Pain level.....	53
2.6.3 Effects of SCS on painful and stimulated areas	53
2.6.4 Effects of SCS on non-painful areas	55
2.6.5 Sensory profile	56
2.6.6 Short and long-term impacts of SCS.....	56
2.6.7 Risk of bias.....	56
2.6.8 Limitations	57
2.7 Conclusion	59
2.8 Acknowledgements.....	60
2.9 Tables	61
2.10 Figures.....	65
2.11 Supplementary files	68
2.12 References.....	78
Chapitre 3 - Effects of tonic spinal cord stimulation on external mechanical and thermal stimuli perception using quantitative sensory testing: a multicenter stimulation ON-OFF study on chronic pain patients	83
3.1 Résumé	83
3.2 Abstract.....	84
3.3 Introduction	85
3.4 Materials and Methods.....	86
3.4.1 Population	86
3.4.2 Experimental Setup	86
3.4.3 Quantitative Sensory Testing (QST).....	87
3.4.4 Calibration of QST Equipment.....	88
3.4.5 Sample Size	88
3.4.6 Statistical Analysis.....	88
3.4.7 Missing Data	89
3.5 Results.....	89
3.5.1 Participants	89
3.5.2 Pain Relief.....	90
3.5.3 QST Parameters	90
3.5.4 Missing Data	90

3.6 Discussion.....	91
3.6.1 Pain Relief.....	91
3.6.2 Effects of Tonic SCS on Sensory Perception	91
3.6.3 Variability of QST results.....	93
3.6. Missing Data and Cut-off Endpoints	93
3.6.5 Long-lasting Effect of SCS	94
3.7 Conclusion	94
3.8 Acknowledgements	95
3.9 Tables	96
3.10 Figures.....	98
3.11 Appendix.....	100
3.12 Appendix.....	109
3.13 References.....	112
Chapitre - 4 Identification of sensory abnormalities using qualitative and quantitative sensory testing	117
4.1 Résumé	117
4.2 Abstract.....	117
4.3 Letter to the editors	118
4.4 Table.....	121
4.5 Figure.....	122
4.6 References.....	123
Discussion	124
5.1 Mécanismes d'action de la SSM	124
5.1.1 Libération de neurotransmetteurs.....	124
5.1.2 Modification de la décharge neuronale.....	126
5.1.3 Modulation des réseaux spinaux et supraspinaux.....	126
5.1.4 Variation de l'hémodynamie centrale et périphérique.....	127
5.1.5 Modèles théoriques	128
5.2 Limites de la thèse	131
5.3 Perspectives	134
Conclusion	136
Bibliographie	137

Liste des figures

Figure 1.1 : Récepteurs sensoriels de la peau.....	3
Figure 1.2 : Schématisation des voies neuronales des colonnes dorsales et spinothalamiques.	8
Figure 1.3 : Schéma montrant l'emplacement d'électrodes épidurales insérées par voie percutanée et reliées à un générateur d'impulsions.	26
Figure 1.4 : Paradigmes de la SSM.	28
Figure 1.5 : Échelle visuelle analogique de l'équipe du Dr Daoust.	34
Figure 1.6 : Échelle d'évaluation de la qualité de la douleur de l'équipe du Dre Leblanc.	36
Figure 1.7: Exemple de la combinaison des résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus avec la version modifiée du QDSA et l'échelle numérique sans et avec stimulation spinale médullaire.	37
Figure 2.1 : Flowchart of the systematic review process.	65
Figure 2.2 : Summary of sensory perception variations with tonic SCS in painful and non-painful areas.....	66
Figure 2.3 : Risk of bias of included studies.....	67
Figure 3.1 : Flowchart of patient recruitment.	98
Figure 3.2 : Mean pain level measured with SCS On and Off prior to testing.....	99
Figure 4.1: Classification of somatosensory abnormalities related to noxious and innocuous QST stimuli. ...	122
Figure 5.1 : Schéma illustrant le mécanisme d'action proposé par Jensen et Brownstone	129
Figure 5.2 : Proposition de microcircuit pouvant être associé au soulagement de l'allodynie tactile par la SSM.	130

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Classification traditionnelle des différents types de récepteurs sensoriels cutanés	4
Tableau 1.2 : Terminologie utilisée pour définir l'altération des perceptions sensorielles.....	14
Tableau 1.3 : Critères diagnostiques du SDRC par l'IASP	19
Table 2.1 : Methodological description of included articles.....	61
Table 2.2 : Overview of materials used for QST in included studies.....	63
Table 2.3 : Summary of the effect of SCS on the painful area of included articles.	64
Table S2.1 : Medline research strategy with Ovid's interface.	68
Table S2.2 : Tool used for assessing risk of bias in included studies.	69
Table S2.3 : Methodological description of included abstracts.	74
Table S2.4 : Summary of the effect of SCS on the non-painful area of included articles.....	75
Table S2.5 : Compilation of results of included articles.	76
Table S2.6 : Overview of the statistically significant changes in QST parameters in painful and non-painful areas	77
Table 4.1 : Examples of standardized questions.....	121

Liste des abréviations, sigles, acronymes

* À noter que les termes anglais sont en italiques.

APR	Angine de poitrine réfractaire
ARN	Acide ribonucléique
AMPA	Acide aminométhylphosphonique
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
CPM	<i>Conditioned pain modulation</i>
CRPS	<i>Complex regional pain syndrome</i>
DMA	<i>Dynamic mechanical allodynia</i>
DT	<i>Detection threshold</i>
EEG	Électroencéphalographie
ERK1/2	Kinases régulées par les signaux extracellulaires
FBSS	<i>Failed back surgery syndrome</i>
Fam19a1	<i>Family with sequence similarity 19 member A1</i>
GDNF	<i>Glial cell-derived neurotropic factor</i>
Hz	Hertz
IA	Intelligence artificielle
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
LCPC	Lombosciatalgie chronique post-chirurgicale
LEPs	<i>Laser-evoked potentials</i>
MCP1	<i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MPD	Réseau mode par défaut
MPS	Mechanical pain sensitivity
MrgprD	<i>Mas-related G-protein coupled receptor member D</i>
µsec	Microseconde
MVP	Maladies vasculaires périphériques
NCS	<i>Nerve conduction studies</i>
Nefh	<i>Neurofilament heavy chain</i>
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
ODI	<i>Oswestry disability index</i>
PKCγ	Protéine kinase C de type gamma
PRGC	Peptide relié au gène calcitonine
PT	<i>Pain threshold</i>
QDSA	Questionnaire Douleur Saint-Antoine
QST	<i>Quantitative sensory testing</i>
SCS	<i>Spinal cord stimulation</i>
SDRC	Syndrome douloureux régional complexe
SEPs	<i>Somatosensory evoked potentials</i>
SSM	Stimulation spinale médullaire
Tac1	<i>Tachykinin precursor 1</i>
Tmem120A	<i>Transmembrane protein 120A</i>
Trpa1	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1</i>
Trpm3	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily M member 3</i>

Trpm8	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8</i>
Trpv1	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i>
TSP	<i>Temporal summation of pain</i>
TT	<i>Tolerance threshold</i>
VAS	<i>Visual analog scale</i>
Vglut3	<i>Vesicular glutamate transporter type 3</i>
WDR	<i>Wide dynamic range</i>

« Le cours d'une vie est ponctué d'expériences pénibles qui façonnent notre personnalité et notre manière de ressentir le monde extérieur. La douleur physique ou la souffrance psychique laissent parfois des plaies si profondes qu'une vie entière ne suffit pas à les refermer. Dans de tels cas de figure, se révolter ou s'adapter sont les seuls choix que la vie nous laisse. »

-Sandra Bellefoy
(Journaliste atteinte de douleur chronique)

"Sensitive people may have suffered much pain [in the concentration camps, they were often of a delicate constitution], but the damage to their inner selves was less. They were able to retreat to a life of inner riches and spiritual freedom. Only in this way can one explain the apparent paradox that some prisoners of a less hardy make-up often seemed to survive camp life better than did those of a more robust nature."

-Dr. Viktor Frankl, Man's Search for Meaning

La douleur chronique emprisonne les individus dans leur propre corps. Selon Dr Frankl, un survivant de l'Holocauste, la longévité d'un prisonnier est directement affectée par la manière dont il imagine son futur.

Remerciements

La réalisation de cette thèse de doctorat aurait été impossible sans la contribution de nombreuses personnes. Je tiens donc à leur adresser mes plus sincères remerciements.

J'adresse d'abord mes remerciements à mon directeur de recherche, Dr Michel Prudhomme et à mon codirecteur, Dr Léo Cantin pour leur supervision. Vous avez contribué de façon inestimable à l'accomplissement de mes études. Merci de m'avoir conseillé et aiguillé tout au long du processus de recherche scientifique. Votre rigueur intellectuelle, votre disponibilité et votre générosité m'ont permis d'améliorer considérablement ma thèse et les articles qui en découlent. Je vous remercie de m'avoir offert de belles opportunités de congrès, ainsi qu'un stage en recherche à l'étranger. Je me considère également privilégiée d'avoir pu jouir de votre soutien indéfectible dans les nombreuses demandes de bourses que j'ai remplies pendant mes études.

Un merci très spécial au Dre Sylvine Carrondo Cottin, coordonnatrice scientifique du Département des sciences neurologiques du CHU de Québec – Université Laval, pour l'encadrement professionnel constant tout au long des projets développés. Merci de m'avoir transmis si généreusement une partie de tes connaissances et expériences. Tes judicieux conseils, ta rigueur et ton appui furent très appréciés.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à ces hommes et ces femmes que j'ai eu l'honneur de rencontrer et qui vivent jour après jour avec des douleurs chroniques. Les discussions enrichissantes que j'ai partagées avec vous m'ont ouvert d'autres perspectives et points de vue de ma recherche. Votre persévérance et votre capacité d'adaptation sont de véritables sources d'inspiration. Cette thèse vous est dédiée.

Si j'ai pu consacrer autant d'heures à cette recherche et à de nombreux projets, c'est en grande partie grâce au généreux soutien financier de la Fondation du CHU de Québec, les Fonds de recherche du Québec – Santé, le Département de chirurgie de l'Université Laval, ainsi que le Réseau québécois de la recherche sur la douleur.

L'approfondissement des concepts abordés dans cette thèse n'aurait pu être possible sans le concours de nombreuses personnes qui, tout au long de ma recherche, m'ont aiguillé sur des pistes intéressantes. Je remercie donc chaleureusement Dr Jan Vollert, Dre Catherine Ferland, Dr Misha

Backonja, Dr Philip Jackson, Dr Kaare Meier, Dre Marie-Pierre Fournier-Gosselin, Dr François Fugère, Dr Jean-François Canuel, Dr Daniel Gaudin, Dr Joseph Atallah, Dr Ahmed Alnemari, et Dre Amélie Boutin pour leur collaboration scientifique.

Toute ma gratitude se porte aussi vers Mme Christina Eisenhauer, Mme Denise Zeller, Mme Bianca Laliberté, Mme Brianna Krafcik, pour leur précieux renfort avec la gestion administrative touchant les différents centres de recherche que j'ai visités.

Un petit clin d'œil affectueux à ma gang du Réseau québécois des étudiants-chercheurs sur la douleur. J'ai vécu une formidable aventure à vos côtés pendant mon mandat de vice-présidente. Je vous suis très reconnaissante pour votre sincère implication dans tous les projets que nous avons menés à terme, dont le PAINtalks.

Sur une note plus personnelle, je remercie du fond du cœur ma guild de geeks, ma famille et JP pour mon équilibre mental et social. Je vous remercie pour votre support et vos encouragements constants, ainsi que votre amour.

Pour terminer, je tiens spécialement à remercier Dr James Thomas, Dre Catherine Ferland, Dr Misha Backonja et Dr Jan Vollert de leur guidance pour la suite de mes études.

Avant-propos

Cette thèse, divisée en 6 chapitres, présente les principaux résultats cumulés lors de mes études doctorales. Ils ont tous été rédigés sous la tutelle des docteurs Michel Prud'Homme et Léo Cantin. Le Chapitre 1 constitue un survol de la littérature pertinente à la compréhension des articles, mes hypothèses et objectifs expérimentaux, ainsi qu'une description des méthodes utilisées.

Le Chapitre 2 présente une revue systématique de la littérature portant sur les effets de la stimulation spinale médullaire sur les perceptions sensorielles de patients souffrant de douleur chronique neuropathique. Avec l'aide du Dre Sylvine Cottin, j'ai collecté, puis analysé les données et préparé l'ébauche du manuscrit. Dr Prud'Homme, Dr Cantin et Dr Meier, ont contribué significativement à l'interprétation des résultats.

Effects of Tonic Spinal Cord Stimulation on Sensory Perception in Chronic Pain Patients: A Systematic Review.

Coauteurs : Martine Bordeleau, Sylvine Carrondo Cottin, Kaare Meier, Michel Prud'Homme

Accepté pour publication le 19 août 2018 dans *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*.

Le Chapitre 3 expose les résultats d'une étude multicentrique transversale à deux temps de mesure visant à comparer le profil sensoriel de patients atteints de douleur chronique en présence ou en l'absence de stimulation spinale médullaire. L'étude a été conçue par Dre Sylvine Carrondo Cottin, Dr Michel Prud'Homme et moi-même. J'ai collecté les données, participé à l'analyse et préparé l'ébauche du manuscrit. Drs Michel Prud'Homme, Sylvine Carrondo Cottin, Léo Cantin, Daniel Gaudin, Ahmed Alnemari, Joseph Atallah, Jean-François Canuel, François Fugère, Marie-Pierre Fournier-Gosselin et Jan Vollert ont tous contribué significativement à l'interprétation des résultats.

Effects of tonic spinal cord stimulation on external mechanical and thermal stimuli perception using quantitative sensory testing: a multicenter stimulation ON-OFF study on chronic pain patients.

Coauteurs : Martine Bordeleau, Sylvine Carrondo Cottin, Léo Cantin, Daniel Gaudin, Ahmed Alnemari, Joseph Atallah, Jean-François Canuel, François Fugère, Marie-Pierre Fournier-Gosselin, Jan Vollert, Michel Prud'Homme.

Soumis le 26 avril 2019 à *The Clinical Journal of Pain*.

Le Chapitre 4 propose une suggestion de recherche mixte qui a été inspirée par l'étude présentée au Chapitre 3. Ce chapitre a été coécrit par les Drs Michel Prud'Homme, Léo Cantin et Philip Jackson, en plus de la participation active de mes mentors pour le *Standardized Sensory Testing Experts Group*, comprenant les Drs Catherine Ferland (membres du Réseau québécois de la recherche sur la douleur), Dr Miroslav Backonja (membre du *Neuropathic Pain Special Interest Group* de l'*International Association for the Study of Pain*) et Dr Jan Vollert (membre du *German Research Network on Neuropathic Pain*).

Identification of sensory abnormalities using qualitative and quantitative sensory testing

Coauteurs: Martine Bordeleau, Catherine Ferland, Misha Backonja, Philip Jackson, Jan Vollert, Léo Cantin, Michel Prud'Homme.

Soumis en novembre 2019 à *The Clinical Journal of Pain*.

Le Chapitre 5 comprend une synthèse des résultats et présente les limites ainsi que les perspectives des articles. Finalement, le Chapitre 6 constitue la conclusion générale de la thèse.

Introduction

1.1 Nociceptions et autres perceptions somatosensorielles

Les neurones sensoriels innervent de nombreux tissus tels que le périoste, les muscles, la plupart des organes internes, les vaisseaux sanguins et le cœur¹. Les mécanismes responsables des sensations générées peuvent différer d'un tissu à l'autre¹. Cette thèse met l'accent sur les mécanismes périphériques et centraux induisant la perception sensorielle à la suite d'une stimulation cutanée.

1.1.1 Les récepteurs sensitifs

Des récepteurs sensoriels sont répartis sur l'ensemble du tissu cutané corporel au niveau du derme et de l'épiderme (Figure 1.1 et Tableau 1.1).

Les corpuscules de Meissner sont localisés au niveau des zones glabres (sans poils) entre les papilles dermiques, notamment sous l'épiderme des doigts, des paumes des mains, des voutes plantaires, des lèvres et des paupières²⁻⁴. Ces récepteurs de forme allongée sont composés d'une capsule d'environ 120 µm de long et 70 µm de large contenant plusieurs lamelles de cellules de Schwann³. Au centre de la capsule se trouvent une ou plusieurs fibres afférentes particulièrement sensibles aux vibrations de basse fréquence (30-50 Hz) et au toucher léger, tel que produit, par exemple, par le glissement d'un objet texturé contre la peau^{2, 4}. Toute déformation physique du corpuscule déclenche des potentiels d'action. Ces mécanorécepteurs sont dits à adaptation rapide, car ils répondent rapidement à la stimulation, mais s'arrêtent de décharger si cette stimulation est maintenue³.

Les corpuscules de Pacini sont également des récepteurs à adaptation rapide situés dans les couches du derme et de l'hypoderme de la peau^{2, 3}. De forme ovale, ils sont pratiquement 10 fois plus grands que les corpuscules de Meissner². Leur capsule en lamelle d'oignon peut atteindre 2 mm de longueur et 1 mm de largeur². Elle contient un canal central où s'engage une fibre myélinisée dont la terminaison non-myélinisée s'introduit profondément dans le centre du corpuscule^{2, 3}. La capsule se compose d'une couche externe de tissu conjonctif suivi de 10 à 60 lamelles concentriques composées de fibroblastes aplatis^{2, 3}. Les lamelles sont séparées d'un mélange de liquide interstitiel

de collagènes et de fibrilles, ce qui permet à la capsule de filtrer les stimuli et d'activer les terminaisons nerveuses uniquement en présence de stimuli à haute fréquence (250-350 Hz) causant la déformation de ces lamelles²⁻⁴.

Les récepteurs de Merkel sont présents au niveau de l'épiderme et se composent de terminaisons nerveuses associées au regroupement d'une centaine de cellules épithéliales non neurales, appelées cellules de Merkel^{2, 5}. Ces cellules ont un diamètre approximatif allant de 9 à 16 μm^2 . Il s'agit de récepteurs à adaptation lente. La déformation des cellules de Merkel induit donc la production d'influx nerveux pendant toute la durée de la stimulation². Ces récepteurs provoquent des décharges d'influx nerveux en réponse à une distorsion tissulaire locale produite par des stimuli de pression ou de toucher léger^{2, 5}.

On retrouve des corpuscules de Ruffini à la fois au niveau du derme de la peau glabre ou pileuse^{2, 6}. Ils sont constitués de faisceaux de fibres de collagènes enfermés dans une capsule de forme ovoïde². Leur grand axe est orienté parallèlement aux lignes d'étirement de la peau². Les corpuscules de Ruffini sont innervés par une seule fibre myélinisée dont les prolongements s'arborescent à travers des fibres de collagènes². Ces récepteurs à adaptation lente sont sensibles à l'étirement de la peau^{2, 6}.

Les terminaisons nerveuses libres forment une riche arborisation axonale dépourvue de myéline le long de la jonction dermo-épidermique^{6, 7}. Ces récepteurs sont situés aux terminaisons axonales des fibres C et A δ ^{4, 7}. Les terminaisons libres des fibres C sont à adaptation lente, alors que celles des fibres A δ sont à adaptation rapide⁷. Ils transmettent les signaux liés à la nociception et à la température^{4, 6, 7}.

On retrouve d'autres terminaisons nerveuses libres enroulées autour de la base et de la tige du poil. Ces récepteurs folliculaires peuvent être à adaptation lente ou rapide². Un changement dans la position du poil cause la déformation du follicule provoquant l'activation du récepteur^{2, 6}.

On définit par champ récepteur la zone sensorielle qui, lorsqu'elle est stimulée, modifie la réponse d'un neurone. Les champs récepteurs des corpuscules de Meissner et de Merkel sont de petite taille, alors que ceux des corpuscules de Pacini et de Ruffini sont plus grands². Plus le champ récepteur est grand, plus il est difficile de localiser avec précision le site où est appliqué le stimulus⁸.

1.1.2 Les fibres afférentes

Historiquement, d'après les résultats de nombreuses études électrophysiologiques, le type de récepteur sensoriel et le type de sensation ressentie ont été associés aux diamètres des axones des fibres afférentes primaires : les fibres A β , A δ et C (Tableau 1.1). Les larges fibres myélinisées A β sont les transporteurs les plus rapides des signaux neuronaux. Elles sont activées par les sensations de toucher, de pression et de vibration, alors que les fibres A δ , elles aussi myélinisées, mais de plus petits diamètres, réagissent aux stimuli thermiques et mécaniques nocifs, tout comme les petites fibres C non-myélinisées à vitesse de conduction plus lente, qui vont en plus réagir aux stimuli chimiques nocifs^{9, 10}.

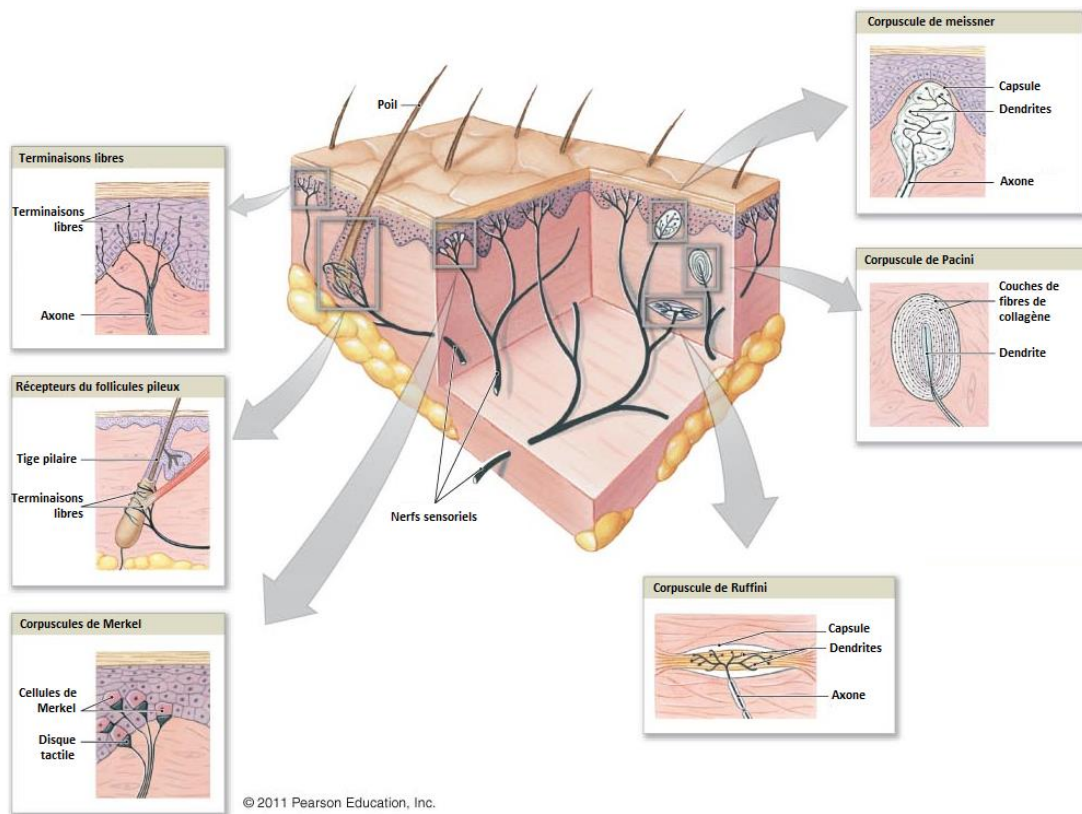


Figure 1.1 : Récepteurs sensoriels de la peau (modifié d'après Pearson Education, Inc¹¹).

Récepteurs sensoriels	Type de peau	Localisation	Fibre associée	Vitesse de conduction	Adaptation	Stimulus
Corpuscule de Meissner	Glabre et pileuse	Papilles dermiques	A β	21-91 m/sec	Rapide	Toucher et vibration
Corpuscule de Pacini	Glabre	Derme	A β	30-90 m/sec	Rapide	Pression et vibration
Corpuscule de Ruffini	Glabre et pileuse	Derme	A β	20-100 m/sec	Lente	Étirement
Récepteur de Merkel	Glabre et pileuse	Épiderme	A β	16-96 m/sec	Lente	Pression et toucher léger
Récepteur folliculaire des poils	Régions pileuses	Follicule pileux	A β et A δ	5-30 m/sec	Lente ou rapide	Mouvement des poils
Terminaison nerveuse libre	Glabre et pileuse	Épiderme	A δ	5-30 m/sec	Rapide	Nocif mécanique et thermique
Terminaison nerveuse libre	Glabre et pileuse	Épiderme	C	0,2-2 m/sec	Lente	Chimique, nocif mécanique et thermique

Tableau 1.1 : Classification traditionnelle des différents types de récepteurs sensoriels cutanés^{2-7, 12, 13}. Les récepteurs sont dits à adaptation rapide s'ils répondent rapidement à la stimulation, mais arrêtent de décharger si cette stimulation est maintenue, alors qu'ils sont considérés à adaptation lente si leur déformation induit la production d'influx nerveux pendant toute la durée de la stimulation.

Cependant, les résultats d'études récentes de séquençage de l'acide ribonucléique (ARN) sur cellule unique, réalisées sur les neurones sensoriels d'une souris, tendent à remettre en question cette classification^{14, 15}. La cette technique de séquençage permet la caractérisation individuelle du profil d'expression de chaque neurone par l'analyse de groupes de gènes et assure ainsi l'identification de sous-populations parmi une population hétérogène de cellules¹⁶. Cette méthode est plus susceptible d'identifier adéquatement les différents types de neurones que des techniques se basant sur les paramètres morphologiques ou neurophysiologiques¹⁶. L'équipe du Dr Patrick Ernfors a publié en 2015 les résultats du séquençage de l'ARN sur cellule unique de 622 neurones sensoriels issus d'une souris¹⁴. En moyenne, 1,1 million de lectures de $3\,574 \pm 2\,010$ gènes distincts ont été répertoriées pour chaque cellule, permettant une catégorisation des fibres A β , A δ et C en onze sous-groupes : deux populations de neurones peptidergiques, dont l'une de type fibre C (appelée PEP1) se caractérisant par l'expression de *tachykinin precursor 1* (Tac1) et l'une de type A δ (appelée PEP2) exprimant *family with sequence similarity 19 member A1* (Fam19a1); cinq populations de neurones fibres A exprimant *neurofilament heavy chain* (Nefh), dont trois étant des mécanorécepteurs à bas

seuil (appelées NF1, NF2, NF3) et deux étant des propriocepteurs (appelées NF4 et NF5); trois populations de neurones non peptidergiques (appelées NP1, NP2 et NP3); et une population classée mécanorécepteurs C à bas seuil (appelée TH) exprimant le *vesicular glutamate transporter type 3* (Vglut3) et la tyrosine hydroxylase¹⁴. Un séquençage de l'ARN sur cellule unique effectué chez la souris au cours de l'année 2018 par la même équipe, mais sur une plus grande population de neurones sensoriels, a permis d'identifier à nouveau les onze classes citées plus haut, en plus de distinguer des sous-classes pour les populations neuronales PEP1, NP1 et NP2, ainsi que trois sous-classes (appelées Trpm8.1, Trpm8.2, Trpm8.3) exprimant *transient receptor potential cation channel subfamily M member 8* (Trpm8)¹⁵.

Les résultats de ces études illustrent la grande diversité des types d'afférences sensorielles et la complexité cellulaire qui s'y associe. Ces résultats montrent également que la capacité à discriminer les diverses modalités sensorielles repose sur l'existence de neurones spécialisés et adaptés à des stimuli distincts.

Le profil sensoriel d'un neurone serait donc déterminé par les gènes qu'il exprime. Au cours des 10 à 15 dernières années, de nombreux efforts ont été déployés afin d'identifier les meilleurs candidats moléculaires responsables des perceptions somatosensorielles. Il a été montré que les canaux Trpm8, *transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1* (Trpa1), ainsi que les canaux sodiques dépendant du voltage Nav1.8 et Nav1.9¹⁷⁻¹⁹ sont activés par le froid. Les canaux *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1* (Trpv1), *transient receptor potential cation channel subfamily M member 3* (Trpm3) et Trpa1 sont activés par la chaleur²⁰. Les canaux ioniques Piezo1 et Piezo2 sont activés par les stimuli mécaniques²¹ et *transmembrane protein 120A* (Tmem120A) par les stimuli mécaniques nocifs²². Le récepteur *Mas-related G-protein coupled receptor member D* (MrgprD) est, quant à lui, activé par la chaleur²³ et les stimulations mécaniques²⁴, en plus d'induire une sensation de démangeaison lorsque la bêta-alanine (acide aminé produit naturellement dans l'organisme) s'y fixe²³. La réaction à une seule modalité de stimulus sensorielle dépend possiblement de multiples transducteurs moléculaires, qui agissent de concert pour induire une réponse modale spécifique finement réglée²⁵.

Étonnamment, même s'il est établi que Trpv1 ainsi que Trpa1 sont tous deux coexprimés au niveau des nerfs sensoriels où ils permettent l'identification de nombreux stimuli nocifs, on retrouve

également ces deux canaux sur les kératinocytes (cellules de l'épiderme qui produisent de la kératine.)^{26, 27}. Cette découverte suggère que les kératinocytes pourraient être impliqués dans la détection de stimuli sensoriels. Une autre étude utilisant un modèle murin transgénique exprimant la *channelrhodopsine-2* (canal cationique photosensible qui s'ouvre en lumière bleue, laissant entrer les ions Na⁺) dans les kératinocytes épidermiques a montré que l'activation lumineuse de ces cellules était suffisante pour activer les terminaisons nerveuses libres cutanées et générer un réflexe de retrait²⁸. Cependant, les mécanismes exacts par lesquels les kératinocytes et les terminaisons nerveuses libres communiquent demeurent inconnus. Il est supposé que les kératinocytes pourraient libérer des substances qui activeraient les terminaisons libres voisines d'une manière paracrine ou par l'existence de possibles contacts synaptiques²⁹. Des études morphologiques plus détaillées associées à des approches fonctionnelles corrélationnelles sont nécessaires afin d'identifier ces stratégies de communication²⁹. L'identification de ces mécanismes pourrait bouleverser les fondements touchant la perception sensorielle en soutenant l'idée qu'il existe des mécanismes impliquant les kératinocytes épidermiques qui peuvent provoquer le déclenchement de potentiels d'action dans les terminaisons nerveuses libres, proposant ainsi un rôle considérablement élargi de l'épiderme dans la transduction sensitive.

Parallèlement, l'équipe du Dr Patrik Ernfors a observé que les terminaisons nerveuses nociceptives sont recouvertes par un nouveau type de cellules gliales appelées cellules nociceptives de Schwann³⁰. Ce nouvel organe sensoriel cutané serait sensible aux dommages mécaniques douloureux et serait composé de cellules gliales avec de longues protubérances³⁰. Cette observation va à l'encontre du dogme selon lequel les neurones sensoriels nociceptifs non myélinisés ont des terminaisons nerveuses "nues" ou "libres" qui s'étendent dans l'épiderme.

1.1.3 Les voies neuronales

La transduction est la conversion d'un stimulus sensoriel en un signal électrique³¹. Le stimulus externe doit provoquer un influx suffisant de cations à l'intérieur du neurone, grâce à l'activation des récepteurs membranaires (par exemple ceux cités à la section précédente) pour mener le potentiel de la membrane vers le seuil de déclenchement d'un potentiel d'action³¹. Celui-ci sera transmis le long du neurone sensoriel primaire, de type pseudounipolaire, dont le processus attaché au corps cellulaire bifurque en deux branches². La branche appelée distale se projette dans le tissu cutané,

alors que la branche proximale se termine dans la corne dorsale de la moelle épinière, dans le cas des stimulations externes provenant du tronc et des extrémités, ou dans le noyau trigéminal ipsilatéral du tronc cérébral pour les informations provenant du visage^{2, 3}.

Les signaux sensoriels générés par le toucher ou la vibration des dermatomes sont véhiculés jusqu'au système nerveux central par la voie des colonnes dorsales (Figure 1.2 A). Dans cette voie, la fibre afférente primaire pénètre au niveau de la corne postérieure ipsilatérale de la moelle épinière et monte directement jusqu'à sa connexion avec un deuxième neurone dans la région inférieure du bulbe rachidien³. Les signaux en provenance des régions supérieures à la sixième vertèbre thoracique (c'est-à-dire originaires du cou, des membres supérieurs et du haut de la poitrine) se rendent jusqu'au noyau cunéiforme du bulbe rachidien, tandis que les signaux en provenance de la partie inférieure du corps se rendent au noyau gracile du bulbe³². L'axone de ce second neurone traverse du côté contralatéral par la ligne médiane et monte par le lemnisque médian (décussation du lemnisque médian) vers la région ventrale postérolatérale du thalamus, où il fera synapse avec un troisième neurone. Ce troisième neurone projette son axone vers la région du cortex somatosensoriel primaire correspondant à la partie du corps qui a été stimulée³. L'information sensorielle captée par les récepteurs dermiques du visage est principalement acheminée par les paires de nerfs trijumeaux (V) et par les paires de nerfs faciaux (VII), glossopharyngiens (IX), ainsi que vagues (X)². Les fibres afférentes primaires entrent dans le système nerveux central par la protubérance et se connectent avec des neurones de second ordre situés dans le noyau trigéminal principal³³. Les axones de ces seconds neurones décussent par la ligne médiane et montent jusqu'au noyau ventromédian postérieur du thalamus (région thalamique située de manière plus médiane que dans la voie spinothalamique) où ils connectent avec des neurones de troisième ordre. L'information est ensuite transférée aux cortex somatosensoriels². Le cortex somatosensoriel primaire est responsable de l'analyse des sensations somatiques et permet la localisation des sensations sur le corps, alors que le cortex somatosensoriel secondaire est impliqué dans l'apprentissage et la mémoire des sensations³. Pour sa part, les signaux sensoriels transmis vers le cortex somatosensoriel associatif seront intégrés à d'autres informations en provenance de différents systèmes (p. ex. systèmes visuel et auditif)³.

Les signaux nociceptifs ou thermiques captés par le tronc et les extrémités pénètrent, quant à eux, au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière pour faire synapse avec un neurone de

second ordre³. Celui-ci décusse et emprunte la voie spinothalamique localisée dans la section antéro-latérale de la moelle pour atteindre, entre autres, le thalamus, puis les cortex somatosensoriels² (Figure 1.2 B). Le cortex somatosensoriel primaire est responsable de la discrimination des différentes propriétés de la douleur et rend possible la localisation de l'endroit douloureux sur le corps, alors que le cortex somatosensoriel secondaire joue plutôt un rôle dans la reconnaissance de la douleur et les mémoires des douleurs passées³. Les informations sensorielles en provenance du visage sont relayées par les fibres sensorielles du nerf trijumeau et font synapse sur des neurones secondaires au niveau du noyau spinal trigéminal présent dans le tronc cérébral².

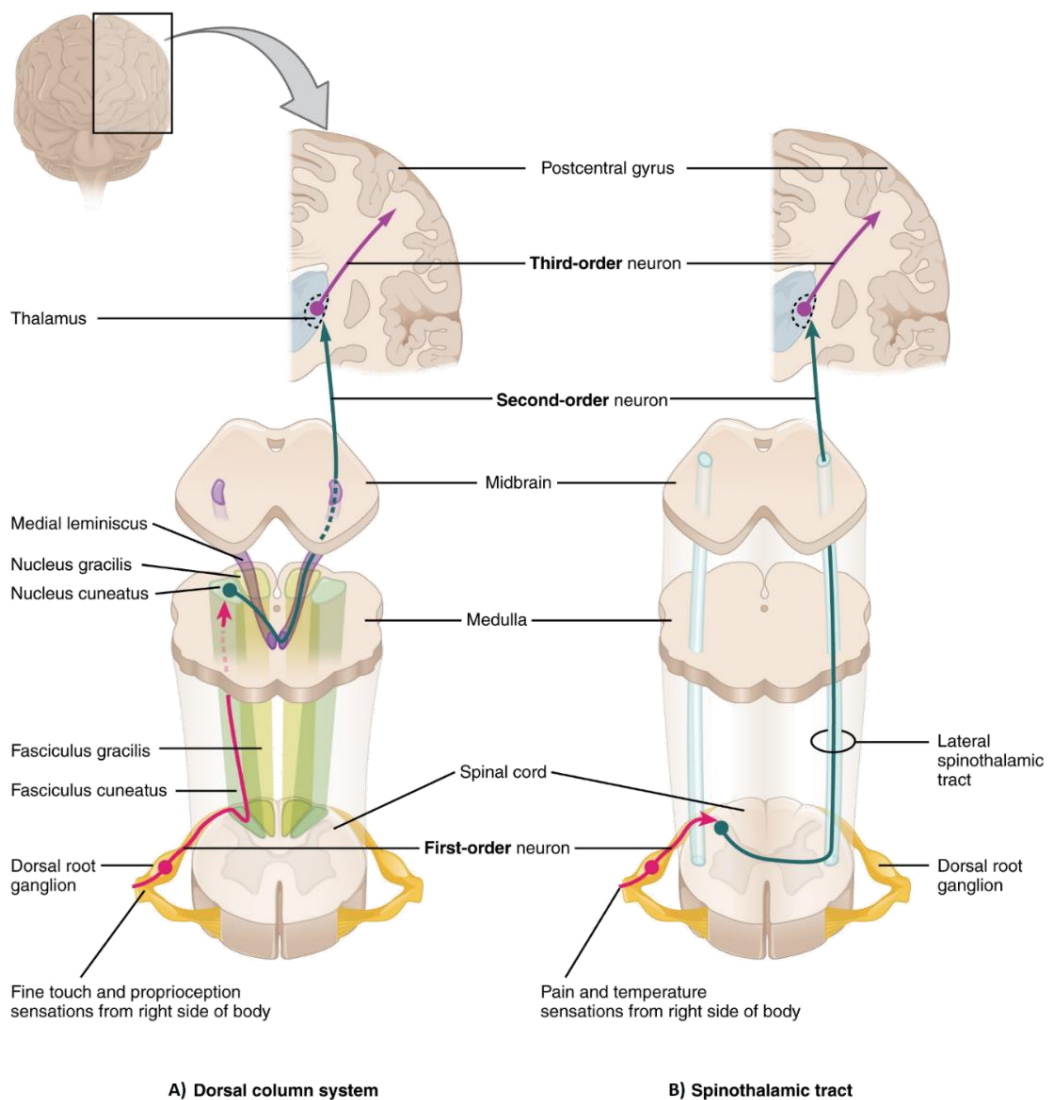


Figure 1.2 : Schématisation des voies neuronales des colonnes dorsales et spinothalamiques³⁴.

Les nocicepteurs sont considérés comme unimodaux lorsqu'ils répondent à un seul type de stimulation nocive, ou bien polymodaux lorsqu'ils répondent à une variété de stimuli nocifs¹². Toutefois, leur profil de réponse peut s'adapter en fonction de l'intensité du stimulus utilisé. Par exemple, une expérience effectuée sur 61 nocicepteurs de rats mâles adultes a montré qu'à mesure que l'intensité du froid augmente, le nombre de cellules répondant au stimulus augmente également: 30 % des nocicepteurs étaient excités à 0 °C, alors que 90 % et 100 % des cellules étaient excitées à des températures de -12 °C à -18 °C, respectivement³⁵.

1.2 Étiologie de la douleur

Le cerveau est l'interprète des différents signaux générés par la stimulation somatosensorielle. Certains de ces signaux peuvent être considérés comme de la douleur, et ce, même en l'absence de lésion.

Dès 1968, Melzack et Casey ont suggéré que l'expérience de la douleur reflétait le résultat de l'interaction entre les systèmes sensoriels, affectifs et cognitifs³⁶. Ces notions théoriques ont été rapidement appuyées par des études d'imagerie fonctionnelle ayant montré que l'application d'un stimulus nocif externe sur la peau active simultanément plusieurs zones cérébrales, connues sous le nom de « matrice de la douleur »³⁷. Le système sensoriel fait intervenir un ensemble de zones (comprenant le thalamus³⁸⁻⁴⁰, le cortex somatosensoriel primaire^{39, 41} et le cortex somatosensoriel secondaire^{38, 41, 42}) impliquées dans le traitement du signal nociceptif permettant la caractérisation de son intensité, sa durée, sa localisation et sa qualité⁴³. Le système cognitivo-affectif implique pour sa part d'autres régions telles que l'insula^{40, 42, 44}, le cortex cingulaire^{39, 41, 42} et le cortex préfrontal^{42, 44} responsables de la réponse émotionnelle à la douleur, l'anticipation de la douleur, la perception de la douleur d'autrui et la prise de décision^{45, 46}.

D'après l'*International Association for the Study of Pain* (IASP), « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes »⁴⁷. Selon cette définition, la douleur ressentie peut-être associée à des lésions observables ou à des termes utilisés comme métaphore afin d'exprimer les sensations ressenties⁴⁷. Par exemple, une douleur sous forme de brûlure, de piqûre ou de choc électrique, n'implique pas nécessairement que la personne se fait brûler, piquer ou électrocuter. Il arrive que des douleurs soient rapportées en absence de lésions tissulaires ou d'une cause

pathophysiologique⁴⁷. Dans de tels cas de figure, la difficulté est qu'il n'existe aucun moyen de distinguer l'expérience décrite de celle occasionnée par un réel dommage tissulaire ou une pathologie en raison du rapport subjectif. Toutefois, si les personnes touchées décrivent ce qu'elles ressentent de la même manière que la douleur causée par un dommage tissulaire ou une pathologie, cela devrait être accepté comme une douleur⁴⁷. En conséquence, la douleur se définit comme une expérience toujours désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles. Cette précision évite de lier la douleur au stimulus, en expliquant que l'activation des voies nociceptives ne conduit pas nécessairement à une perception douloureuse⁴⁷. De plus, les expériences qui ressemblent à de la douleur, mais qui n'occasionnent pas de sensations désagréables, ne devraient pas être qualifiées de douloureuses, mais plutôt comme étant inconfortables⁴⁷.

En fonction de sa symptomatologie et des mécanismes impliqués, la douleur peut être divisée en cinq grandes classes physiopathologiques: par excès de stimulation nociceptive, inflammatoire, neuropathique, psychogène et idiopathique^{1, 31, 48}.

1.2.1 Douleur par excès de stimulation nociceptive

La nociception est définie par l'IASP comme un processus neuronal d'encodage des stimuli nocifs⁴⁷ et se dissocie clairement du concept de la douleur : *Nociceptive activity is not pain*¹. La nociception se produit à l'état du subconscient et a pour but de nous protéger contre les dommages corporels en modulant nos comportements quotidiens¹. Le simple fait de marcher stimule les mécano-nocicepteurs présents au niveau de la plante du pied lorsque celui-ci est déposé au sol et supporte le poids du corps; pourtant aucune douleur n'est ressentie¹. Cette observation vient appuyer le concept qu'un système sain est associé à une activité nociceptive présente, en l'absence de douleur ressentie. La douleur représente donc un signal d'alerte qui surgit en cas de défaillance des nocicepteurs ayant pour rôle d'assurer l'intégrité de l'organisme contre les blessures réelles ou potentielles¹. On pourrait imaginer que dépassant un certain seuil, les signaux nociceptifs provoqueraient un changement de conscience¹ défini par l'appellation « douleur par excès de nociception ».

1.2.2 Douleur inflammatoire

L'inflammation et les lésions tissulaires entraînent la libération de médiateurs provoquant l'augmentation de la réponse neuronale en favorisant l'hypersensibilité à la douleur (hyperalgésie, allodynie)⁴⁹. Dans cet état de sensibilisation, des stimuli qui sont habituellement perçus comme indolores peuvent induire une réponse douloureuse. Trois étapes majeures vont conduire à l'hypersensibilisation périphérique. Premièrement, les cellules et les vaisseaux sanguins endommagés, ainsi que les cellules immunitaires ayant envahi le site de lésion, libèrent des médiateurs inflammatoires. De nombreuses revues ont recensé les molécules impliquées^{31, 49-52}. Ces médiateurs peuvent inclure des neurotransmetteurs (histamine, sérotonine, etc.), des peptides (bradykinine, substance P, peptide lié au gène de la calcitonine, etc.), des cytokines (interleukines, interféron gamma, facteur de nécrose tumorale, etc.), des médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes, etc.), des radicaux libres (monoxyde d'azote), des protons extracellulaires (H⁺) et des enzymes protéolytiques (métalloprotéase matricielle 9, cathepsine S, etc.)^{31, 49-52}. Deuxièmement, certains de ces médiateurs se fixent sur des canaux ioniques (sodiques, potassiques, calciques, etc.) et des récepteurs membranaires (de type Toll, purinergiques, glutamatergiques, AMPA, NMDA, etc.) des neurones sensoriels. Troisièmement, ces associations modifient l'excitabilité neuronale directement (ouverture de canaux ioniques) ou indirectement (activation de voies intracellulaires)^{31, 50}. En réponse aux signaux des médiateurs chimiques, des changements intracellulaires transforment les propriétés neurochimiques des neurones sensoriels touchés : des mécanismes épigénétiques (c.-à-d. expression différentielle des gènes sans altérer le code génétique lui-même⁵³) provoquant, entre autres, la méthylation de l'ADN, la modification des histones et la régulation des gènes par des ARN non codants. L'ensemble de ces étapes se déroulent rapidement au cours de la période suivant une blessure⁵⁴.

1.2.3 Douleur neuropathique

La douleur neuropathique est un terme utilisé pour regrouper un large éventail de syndromes douloureux dont l'origine et la répartition corporelle sont très diversifiées (p. ex. névralgie du trijumeau, névralgie post herpétique, lésion de nerfs périphériques, douleur post-amputation, polyneuropathie, radiculopathie, etc.)⁵⁵. Selon la définition de l'IASP, ce type de douleur est secondaire à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux central (sclérose en

plaques, lésion médullaire, post-AVC, etc.) ou périphérique (polyneuropathies liées au diabète, chimiothérapie, alcoolisme, infection, etc.)⁴⁷. Les symptômes incluent la présence de sensations anormales (paresthésies, dysesthésies), telles que picotements, engourdissement, fourmillements, démangeaisons⁵⁶. Les signes neurologiques incluent la présence d'hypoesthésie, d'hypoalgésie, d'allodynie et d'hyperalgésie⁵⁶. La détection de signes et symptômes ne permet pas de justifier à elle seule l'utilisation du terme neuropathique⁴⁷. Une lésion identifiable (détectée par exemple par imagerie ou avec des tests neuroélectriques) ou le diagnostic d'une maladie répondant à des critères prédéfinis (p. ex. accident vasculaire cérébral, vascularite, diabète, anomalie génétique) sont également nécessaires^{47, 55}. Les douleurs neuropathiques représentent le type de douleur chronique non-cancéreuse le plus difficile à traiter avec les traitements médicaux conventionnels⁵⁷. Elles affecteraient entre 7 % à 10 % de la population dans les pays développés⁵⁸. Cette prévalence serait en augmentation en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation du taux d'obésité⁵⁹.

1.2.4 Douleur psychogène

Les personnes souffrant de douleurs psychogènes (ou psychalgie) ne présentent aucune lésion apparente⁴⁸. Ce type de douleur serait causé par des facteurs psychologiques et peut toucher une partie ou l'ensemble du corps^{48, 60}. L'utilisation de ce terme est toutefois controversée, car la douleur est un phénomène qui présente toujours des composantes psychologiques et physiologiques. Le terme psychogénique suggère une dichotomie qui est maintenant considérée comme inappropriée⁶¹.

1.2.5 Douleur idiopathique

Si à la suite d'une anamnèse complète, ainsi que des examens physiques et des tests de laboratoires détaillés, aucune cause (physique ou psychologique) ne permet d'identifier la douleur en fonction de son origine, on dit qu'elle est idiopathique⁶⁰. La douleur idiopathique inclut des syndromes douloureux tels que la fibromyalgie, le syndrome du côlon irritable, et les céphalées chroniques⁶².

1.3 La douleur chronique

1.3.1 Définition

Habituellement, la douleur résultant d'un dommage tissulaire se résout progressivement à mesure que les tissus blessés se rétablissent⁶³. Toutefois, lorsqu'elle persiste au-delà du temps de guérison normal (3 à 6 mois), la douleur est reconnue chronique et perd sa fonction de signal d'alerte⁶³. Ne procurant plus aucun avantage lié à la survie de l'organisme, elle devient un état neuropathologique résultant d'une mauvaise adaptation du système nerveux^{1, 64}. Chez l'adulte, la douleur chronique affecte environ 19 % de la population canadienne et 16 % de la population québécoise⁶⁵. Cette prévalence s'élève jusqu'à 33 % de la population adulte dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire^{66, 67}.

1.3.2 Outils cliniques d'évaluation de la douleur chronique

Bien que la douleur chronique soit de nature subjective, il existe de nombreux outils permettant de la quantifier et de la caractériser. Des échelles de douleur (numérique, analogique visuelle, catégorielle, descriptive différentielle, physiologique, etc.) et des questionnaires (*Brief Pain Inventory*⁶⁸, Douleur Neuropathique 4⁶⁹, *Short Form 36 Health Survey*⁷⁰, *Oswestry Disability Index*⁷¹, Questionnaire de douleur Saint-Antoine⁷², etc.) rendent possible un suivi à long terme de son intensité et de son impact sur la qualité de vie des patients affectés.

La douleur de type neuropathique s'accompagne généralement d'anomalies sensorielles (voir Tableau 1.2), que les cliniciens détectent habituellement en comparant la zone affectée avec des zones saines, ou en utilisant leur jugement clinique pour déterminer si les résultats obtenus divergent de ceux qu'ils considèrent comme normaux⁷³. Lors de ce type d'évaluation clinique, les stimuli testés (évaluant typiquement la température, la pression, la vibration, le toucher, la douleur aiguë et la proprioception⁷⁴) ne sont pas reproductibles, car l'algorithme utilisé n'est pas standardisé.

D'où la nécessité de développer et d'employer des algorithmes validés et standardisés, tels qu'avec les tests sensoriels quantitatifs, afin d'être en mesure de quantifier des stimuli spécifiques à une modalité sensorielle, et ce, en fonction d'un large éventail d'intensité⁷³.

Terme	Définition	Conséquence seuil/réponse	Relation stimulus/réponse
Allodynie	Douleur due à un stimulus qui ne provoque normalement pas de douleur ^{47, 61}	Diminution du seuil, augmentation de la réponse	Le stimulus est inoffensif alors que le patient rapporte de la douleur
Analésie	Absence de douleur en réponse à une stimulation qui serait normalement douloureuse ^{47, 61}	Seuil indétectable, absence de réponse	Le stimulus est nocif alors que la réponse est absente
Hyperalgésie	Sensibilité accrue à la douleur ^{47, 61}	Diminution du seuil, augmentation de la réponse	Le stimulus est nocif et le patient rapporte de la douleur
Hypoalgésie	Diminution de la sensibilité à la douleur ^{47, 61}	Augmentation du seuil, diminution de la réponse	Le stimulus est nocif et le patient rapporte de la douleur
Anesthésie	Absence de sensations (douloureuses et non douloureuses) ⁶¹	Seuil indétectable, absence de réponse	Le stimulus est nocif ou inoffensif alors que la réponse est absente
Hyperesthésie	Sensibilité accrue à une stimulation non douloureuse ^{47, 61}	Diminution du seuil, augmentation de la réponse	Le stimulus est inoffensif et le patient ne rapporte pas de la douleur
Hypoesthésie	Diminution de la sensibilité à une stimulation non douloureuse ⁶¹	Augmentation du seuil, diminution de la réponse	Le stimulus est inoffensif et le patient ne rapporte pas de douleur

Tableau 1.2 : Terminologie utilisée pour définir l'altération des perceptions sensorielles.

L'introduction des TSQ dans le milieu de la recherche clinique remonte à la fin des années 70 avec les travaux des groupes de Fruhstorfer⁷⁵ et Dyck⁷⁶. Il s'agit d'une méthode d'évaluation non-invasive dont l'objectif est de quantifier la réponse subjective d'un participant à un stimulus spécifique (chaud, froid, pression, vibration, etc.), en suivant une procédure standardisée et validée⁷³. La quantification des perceptions sensorielles permet d'effectuer des analyses statistiques, afin d'être en mesure d'évaluer, par exemple, l'effet d'un traitement en comparant les résultats obtenus à différents temps de suivi⁷³.

Les études de conduction nerveuse (NCS) sont des techniques d'évaluation électrodiagnostique qui peuvent être utilisées pour détecter la présence d'une possible neuropathie périphérique chez un patient⁷⁷. Une combinaison de NCS motrices et sensorielles est généralement recommandée, car les neuropathies peuvent affecter à la fois les fonctions sensorielles et motrices⁷⁸. Le but de ces

études motrices, sensorielles ou mixtes, est d'exciter électriquement, à travers la peau, les fibres contenues dans un nerf périphérique avec des électrodes d'enregistrement placées près d'un muscle, d'un nerf sensitif ou d'un nerf mixte, et d'enregistrer la réponse à une certaine distance du site testé⁷⁹. De nombreux laboratoires utilisent des électrodes de surface pour stimuler et enregistrer, mais si plus de détails sont nécessaires, des électrodes à aiguille peuvent être implantées dans ou près du nerf (microneurographie⁸⁰). Les réponses peuvent être décrites quantitativement à l'aide de différents paramètres, tels que la latence (ms, mesurant le délai entre le stimulus électrique et le début de la réponse d'enregistrement), l'amplitude (mV ou μ V, évaluant la différence de voltage entre la valeur initiale et le niveau maximal de la réponse), ou la vitesse de conduction (m/s, calculée en divisant la distance par la latence)⁷⁷. Des changements de latence, d'amplitude, ou de vitesse de conduction peuvent être le résultat d'une lésion ou d'un trouble neurologique. Les avantages des NCS sont qu'elles permettent de détecter la localisation de lésions et d'en évaluer la gravité⁸¹. Elles permettent également de détecter de possibles signes physiopathologiques de démyélinisation ou de la perte axonale⁸¹. Les NCS reflètent toutefois exclusivement la fonction des grandes fibres A β , car la contribution des petites fibres (A δ et C) au signal enregistré est minime⁸². Ainsi, parfois il est possible de ne détecter aucune irrégularité dans les résultats des NCS même chez les patients présentant des signes ou des symptômes qui seraient le résultat d'une altération des petites fibres.

Un autre outil clinique est l'étude de potentiels évoqués qui consiste en l'enregistrement de l'activité neuronale de différentes parties du système nerveux (nerf périphérique, moelle épinière, tronc cérébral et cortex) après avoir stimulé les organes ou les voies neurales appropriés⁸³. Les stimulations peuvent être de source externe (son, musique, image, stimulus mécanique, thermique, électrique, etc.) ou interne (mémoire de travail, attention, résolution de problème, etc.)⁸⁴. L'étude des potentiels évoqués somatosensoriels (SEPs) évalue l'activité neuronale aux stimuli somatosensoriels (électrique, mécanique, thermique, etc.) enregistrée par électroencéphalographie (EEG). Ils sont le résultat de l'activité électrique générée par l'addition de l'ensemble des potentiels postsynaptiques provenant de l'activation des structures neurales des voies somatosensorielles⁸⁵. Comme pour les NCS, les SEPs permettent uniquement d'explorer la fonction des grosses fibres myélinisées A β ⁸⁶. Les fibres A δ et C des voies spinothalamiques peuvent, quant à elles, être étudiées avec les tests de potentiels évoqués laser (LEPs). Les LEPs sont réalisés en appliquant une chaleur croissante sur la peau nue à l'aide d'un laser⁸⁷. La plupart des études expérimentales

et cliniques LEPs ont été réalisées à l'aide de stimulateurs laser CO₂⁸⁷. Malgré son usage moins fréquent, cette technique électrophysiologique est la seule de type non invasive qui étudie spécifiquement les fibres sensibles de petits calibres⁸⁸.

Certains des outils cités ci-dessus nécessitent la vigilance et la coopération du patient afin d'obtenir des résultats fiables. Ces outils deviennent donc inutilisables chez les personnes inaptes à communiquer verbalement, chez les patients handicapés, ou encore, chez bébés et les enfants en bas âge. Des instruments utilisant, notamment, divers biomarqueurs pour identifier et quantifier la douleur sans nécessiter la collaboration du patient sont en cours de développement. En effet, au cours des dernières années, certaines équipes tentent d'utiliser l'imagerie par résonance magnétique (IRM) vise à combler cette lacune. L'intelligence artificielle (IA) et l'apprentissage automatique (permettant aux IA d'apprendre à partir de données brutes, afin d'améliorer leurs capacités à résoudre des tâches sans être explicitement programmées pour celles-ci⁸⁹) combinés aux techniques d'imagerie permettent d'identifier avec une plus grande fiabilité et sensibilité les signatures spécifiques de la douleur⁹⁰. Par exemple, des chercheurs de l'*University of Colorado Boulder* ont découvert une signature cérébrale qui identifie les personnes souffrant de fibromyalgie avec une précision de 93 % en analysant les réponses à l'IRM fonctionnelle combinées à l'apprentissage automatique chez 37 patients fibromyalgiques, comparativement à 35 témoins sains appariés⁹¹. Parallèlement, des chercheurs du *Massachusetts Institute of Technology* ont récemment publié une étude dans le *Journal of Machine Learning Research* qui documente l'efficacité du *DeepFaceLIFT*, un modèle d'apprentissage automatique qui a été entraîné à partir de vidéos faciales de personnes souffrant de douleurs unilatérales à l'épaule lors de divers exercices⁹². L'ensemble des données contenait 200 séquences d'images provenant de 25 patients, totalisant 48 398 images. Chaque image était associée à un résultat sur une échelle visuelle analogue auto-rapporté par les patients. Ces images et les résultats de douleur auto-rapportés ont permis à l'IA d'apprendre les différentes subtilités des micro-expressions faciales afin de lui permettre d'estimer plus précisément le niveau de douleur en comparaison aux modèles existants. À cet effet, les auteurs ont montré que leur modèle personnalisé surpasse les modèles traditionnels non-personnalisés : la corrélation intra-classe obtenue avec le modèle traditionnel de 19% s'améliore jusqu'à 35 % avec un modèle personnalisé. Dans les années à venir, cette équipe effectuera des comparaisons avec d'autres

échelles d'évaluation de la douleur et des analyses statistiques plus élaborées dans le but d'améliorer les estimations de la douleur⁹².

1.3.3 Mécanismes périphériques et centraux de la chronicisation de la douleur

Malgré les avancées considérables de notre compréhension de la physiopathologie de la douleur chronique, nous ignorons toujours pourquoi cet état se développe chez certaines personnes^{64, 93}. Les études génétiques n'ont pas été en mesure d'élucider ce mystère, probablement en raison de l'importante quantité de gènes impliqués et de la présence de résultats contradictoires⁹⁴; selon la *Human Pain Genes Database*, en 2018, 294 études associaient 434 variants génétiques distincts à divers phénotypes de la douleur⁹⁵.

Selon le modèle proposé par l'équipe de Baliki, la chronicisation de la douleur peut être déconstruite en quatre phases distinctes sur les plans temporel et fonctionnel: prédisposition, blessure ou événement déclencheur, période de transition et phase de maintien⁶⁴. Selon ce modèle, des facteurs génétiques et développementaux prédisposent certaines personnes à développer un syndrome douloureux à la suite d'une blessure spécifique et affectent l'anatomie et la physiologie du système limbique. En fonction de ces prédispositions, une blessure pourra soit générer une réponse d'hypersensibilité qui se rétablira avec le temps pour revenir à un état sain, soit une réponse qui conduira à une réorganisation périphérique et centrale persistante caractérisée par un état de douleur soutenue⁶⁴.

Les modèles animaux ont permis de mettre en évidence que la chronicité de la douleur est directement liée à une réorganisation périphérique provoquant l'hypersensibilisation des afférences primaires somatosensorielles^{64, 96}. On sait également que la moelle épinière est le site de nombreux changements moléculaires entraînant une réorganisation de la circuiterie neuronale et une sensibilisation centrale⁶⁴ conduisant à un plus important traitement altéré des messages nociceptifs⁹⁷. Cette sensibilisation centrale est entre autres le résultat de l'activation de récepteur NMDA, la désinhibition des interneurons inhibiteurs et l'activation des cellules gliales^{98, 99}.

À la suite d'une stimulation intense ou d'une lésion persistante, une variété de neurotransmetteurs, dont le glutamate, est libérée par les nocicepteurs¹⁰⁰. Les récepteurs de glutamate NMDA, situés sur

le neurone postsynaptique qui sont en temps normal silencieux, vont activer diverses cascades de réactions qui faciliteront la transmission des signaux nociceptifs vers le cerveau^{101, 102}. En plus de l'effet de potentialisation induit par les récepteurs NMDA, l'excitabilité neuronale sera augmentée par la désinhibition de certains interneurons inhibiteurs qui libèrent normalement du GABA (ou de la glycine) afin de réduire l'excitabilité des neurones de projection¹⁰⁰. Cette désinhibition peut alors permettre aux fibres A β de s'intégrer à la circuiterie de la transmission des signaux nociceptifs, provoquant ainsi une réponse douloureuse à des stimuli habituellement inoffensifs (allodynie)⁹⁶. Ce phénomène est en partie dû à la désinhibition des interneurons excitateurs situés au niveau de la lamina interne II exprimant la protéine kinase C de type gamma (PKC γ)¹⁰³. De plus, l'atteinte du tissu nerveux favorise la libération de molécules qui stimuleront les cellules microgliales¹⁰⁰. La microglie activée libère de nombreuses cytokines, comme le facteur de nécrose tumorale α , ainsi que les interleukines-1 β et 6, et d'autres facteurs qui contribuent à la sensibilisation centrale⁹⁸. Les changements cités plus haut font partie des quelques mécanismes qui conduisent à une réorganisation importante de l'anatomie et des propriétés fonctionnelles du cerveau vers un état de douleur chronique¹. De plus, il semble que cette réorganisation touche différemment les différents syndromes de douleur chronique^{64, 104}.

C'est le cas de deux syndromes de douleur chronique neuropathique étudiés dans la présente thèse : le syndrome douloureux régional complexe et la lombosciatalgie chronique post-chirurgicale.

1.3.4 Syndrome douloureux régional complexe

Selon la définition de l'IASP⁴⁷, le syndrome douloureux régional complexe (SDRC ou *complex regional pain syndrome*, CRPS) est caractérisé par une douleur régionale continue (spontanée et/ou évoquée) qui est disproportionnée par rapport à la durée ou l'intensité habituelle de la douleur après un traumatisme. Ce syndrome peut survenir à la suite d'une blessure mineure ou majeure sans atteinte nerveuse (type 1, anciennement nommé dystrophie sympathique réflexe), ou avec atteinte nerveuse (type 2, anciennement nommé causalgie)¹⁰⁵. Certains cas peuvent survenir de manière spontanée dans 6 % à 10 % des cas¹⁰⁶. La douleur est dite régionale, car elle n'affecte pas un territoire nerveux ou un dermatome spécifique⁴⁷. Le SDRC se manifeste par des symptômes somatosensoriels, vasomoteurs, sudomoteurs, moteurs et trophiques qui affectent majoritairement

les extrémités des membres⁴⁷. Le diagnostic est basé sur les critères de l'IASP qui s'inspirent des critères de Budapest (Tableau 1.3)^{47, 107}.

Critère 1	Douleur continue disproportionnée par rapport l'événement déclencheur.
Critère 2	Doit présenter au moins un symptôme dans trois des quatre catégories suivantes : • Somatosensorielle : hyperalgésie et/ou allodynie; • Vasomoteur : asymétrie de température et/ou modification de la couleur cutanée et/ou asymétrie de couleur cutanée; • Sudomoteur/Cedème : œdème et/ou modification de sudation et/ou asymétrie de sudation; • Moteur/Trophique : réduction d'amplitude articulaire et/ou dysfonction motrice (faiblesse, tremblement, dystonie) et/ou modification trophique (poils, ongles, peau).
Critère 3	Doit présenter au moins un signe dans au moins deux des catégories suivantes: • Somatosensorielle : hyperalgésie (à la piqûre) et/ou allodynie (au toucher et/ou aux stimuli thermiques et/ou à la pression somatique profonde et/ou à la mobilisation articulaire); • Vasomoteur : asymétrie de température et/ou modification ou asymétrie de la couleur cutanée; • Sudomoteur/Cedème : œdème et/ou modification de sudation et/ou asymétrie de sudation; • Moteur/trophique : réduction d'amplitude articulaire et/ou dysfonction motrice (faiblesse, tremblement, dystonie) et/ou modification trophique (poils, ongles, peau).
Critère 4	Absence d'autres diagnostics pouvant mieux expliquer les signes et symptômes

Tableau 1.3 : Critères diagnostiques du SDRC par l'IASP^{47, 107}.

L'incidence du SDRC varie de 5 à 26 par 100 000 personnes par an¹⁰⁸. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 47 et 52 ans et la proportion de femmes affectées est jusqu'à 4 fois plus importante que celle des hommes¹⁰⁸. L'incidence la plus élevée a été observée chez les femmes âgées de 61 à 70 ans¹⁰⁸. Le syndrome touche plus fréquemment le membre supérieur (jusqu'à 59 % des cas)¹⁰⁸. La cause la plus souvent rapportée est les fractures avec une prévalence pouvant atteindre 46 % des cas¹⁰⁹. Une étude rétrospective ayant analysé transversalement les données extraites d'un questionnaire destiné aux patients SDRC, a observé que, sur une population de 656 patients, 97 % d'entre eux rapportent une diminution de leur qualité de vie due à la douleur et que 81 % ont déclaré un arrêt de travail¹¹⁰.

Dans les écrits scientifiques, trois stades sont habituellement associés au développement du SDRC^{111, 112}. Le stade précoce et aigu du SDRC (phase chaude) est principalement caractérisé par la présence de douleur, d'œdème et d'anomalies sensorielles (p. ex. hyperalgésie, allodynie), ainsi que la présence de dysfonctions vasomotrices et sudomotrices importantes¹¹². Le stade dystrophique (phase froide), survient habituellement 3 à 6 mois après l'apparition du syndrome et

est caractérisé par une intensification de la douleur et des anormalités sensorielles, la présence de troubles vasomoteurs et sudomoteurs, en plus de changements moteurs ou trophiques significatifs. Le stade atrophique se caractérise par une diminution de la douleur et des troubles sensoriels, une perturbation vasomotrice continue et une augmentation plus marquée des changements moteurs et trophiques¹¹².

Les mécanismes impliqués dans la pathophysiologie du SDRC sont multifactoriels¹¹³. Dans la phase chaude, la présence de rougeur, chaleur, d'enflure et de douleur suggèrent la présence d'une réaction inflammatoire exagérée chez les personnes avec des prédispositions génétiques pour le SDRC^{113, 114}. À cet effet, des études ayant comparé des échantillons sanguins et de liquide céphalorachidien de patients SDRC et d'individus sains, ont noté une augmentation significative des concentrations de cytokines pro-inflammatoires incluant le facteur de nécrose tumorale, ainsi que les interleukines 1, 2 et 6 chez les patients SDRC¹¹⁵⁻¹¹⁷. Une augmentation systémique du taux de neuropeptides pro-inflammatoires, comprenant le peptide relié au gène calcitonine (PRGC), la bradykinine et la substance P a également été observée¹¹⁸⁻¹²⁰. L'analyse de biopsies de peaux saines et affectées, réalisées chez 20 patients SDRC de type 1, a rapporté une réduction de la densité des fibres nociceptives, ainsi qu'une altération de l'innervation des glandes sudoripares et des follicules pileux dans la région affectée, contribuant à la modification de la transpiration^{121, 122}. Parallèlement, les signes d'œdème, les troubles vasomoteurs, et l'hyperhidrose peuvent être le résultat d'une dérégulation du système nerveux sympathique¹¹³. Cette dérégulation qui entraîne une vasodilatation artérielle a été mise en évidence par une diminution des taux de noradrénaline circulant au niveau du membre atteint comparativement au membre non-atteint¹²³⁻¹²⁵. La réduction du taux de noradrénaline circulante cause une hypersensibilisation des récepteurs noradrénergiques aux catécholamines, générant une réaction vasoconstrictrice excessive dans la région affectée par les catécholamines^{125, 126}. Selon le modèle physiopathologique de l'équipe de Bruehl, la réduction du débit sanguin régional qui découle de cet état de vasoconstriction pourrait faciliter localement l'augmentation de substances pro-nociceptives. Par ailleurs, cet état contribuerait à une hypoxie régionale et un déficit nutritif qui entraîneraient des changements trophiques (p. ex. au niveau de la peau et des ongles)¹¹³. L'ensemble des mécanismes impliqués provoquerait l'altération de la réactivité des afférences sensorielles, et subséquemment, la modification de la plasticité cérébrale¹¹³. Entre autres, une réduction de la représentation somatosensorielle associée à une

altération de la sensation tactile de la région atteinte dans le cerveau a été observée¹²⁷⁻¹³⁰. Les équipes de Maihöfner et Pleger ont observé que des individus SDRC de type I ($n_{\text{total}}=39$) présentaient une sensibilité tactile plus faible du côté du membre douloureux comparativement au côté sain^{127, 129}. Cette altération de la sensibilité corrèle positivement avec le rétrécissement de la représentation du membre douloureux au niveau du cortex somatosensoriel primaire^{127, 129}. Dans des études subséquentes, ces mêmes équipes ont rapporté que cette réorganisation corticale est réversible une fois le syndrome douloureux traité avec succès^{128, 130}.

Selon l'algorithme de prise en charge du SDRC élaboré par le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec¹³¹, il est primordial d'identifier et de traiter agressivement tous les facteurs biomédicaux, physiques et psychologiques reliés à l'expérience du SDRC. Pour y arriver, une approche interdisciplinaire regroupant divers professionnels (physiothérapeute, kinésologue, psychologue, travailleur social, pharmacien, neurologue, etc.) spécifiquement formés dans l'évaluation et la prise en charge concertée du SDRC est recommandée¹³¹. Les traitements conservateurs de ce syndrome incluent l'intervention pharmacologique (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, antidépresseurs, gabapentinoïdes, opioïdes), les traitements psychologiques et les thérapies physiques (physiothérapie, thérapie miroir, imagerie motrice, ergothérapie, kinésiologie, stimulation électrique transcutanée). Il est recommandé d'amorcer précocement et de façon intensive la thérapie physique dans le but de restaurer la fonctionnalité du membre atteint. Les traitements conservateurs de base incluent également les blocs anesthésiques, nerveux ou intraveineux. En l'absence d'amélioration en réponse au traitement conventionnel, des traitements plus invasifs peuvent être envisagés tels que les blocs nerveux périphériques continus ou épiduraux, les médications intrathécales, la sympathectomie par radiofréquence, ainsi la stimulation spinale médullaire.

1.3.5 Lombosciatalgie chronique post-chirurgicale

La lombosciatalgie chronique post-chirurgicale (LCPC, ou *lumbar spinal or radicular pain after failed spinal surgery*, ou *failed back surgery syndrome*, FBSS) est un terme défini par l'IASP comme une douleur lombaire d'origine inconnue persistante malgré une intervention chirurgicale ou apparaissant après une intervention chirurgicale pour une douleur lombaire initialement située au même endroit topographique⁴⁷. Les douleurs lombaires décrites irradient souvent jusqu'aux jambes¹³². L'échec de

la thérapie chirurgicale peut compliquer l'état pathophysiologique et/ou psychologique du patient⁴⁷. Le diagnostic ne s'applique pas si un patient présente une douleur médullaire qui n'est pas associée à la fois topographiquement et temporellement à la chirurgie de la colonne vertébrale⁴⁷. Il est estimé que jusqu'à 40 % des patients développeront des douleurs chroniques après une chirurgie lombaire¹³³. La qualité de vie des individus atteints diminue de manière significative et s'accompagne d'un taux d'arrêt de travail élevé (78 %)¹³⁴.

Bien que la physiopathologie de la LCPC soit encore ambiguë, les écrits scientifiques s'accordent pour dire que son origine est multifactorielle¹³⁴⁻¹³⁶. Ces facteurs peuvent être classés comme étant liés au patient ou à l'opération, ou comme étant d'origine postopératoire¹³⁴⁻¹³⁶. Parmi les facteurs associés au patient, il a été noté qu'une partie des cas développant la LCPC peut être causée par une sélection préopératoire inappropriée des patients^{137, 138}. Il a été montré que certaines influences économiques entravent négativement la motivation du patient à s'améliorer. Le gain secondaire (p. ex. le patient est autorisé à s'absenter du travail et reçoit une compensation financière en contrepartie) résultant d'une indemnisation pour litige médical ou accident de travail en est un exemple. À cet effet, il a été observé que les patients recevant une indemnisation des travailleurs présentent de moins bons résultats aux chirurgies de la colonne vertébrale évalués selon l'évolution des niveaux de douleur, l'utilisation d'opioïdes, la capacité fonctionnelle et le bien-être général postopératoire^{139, 140}. Pour leur part, les facteurs psychologiques sont de puissants prédictors de l'issue chirurgicale¹⁴¹. Il a été montré que la présence de troubles psychologiques telles que l'anxiété, la dépression et l'hypocondrie peuvent avoir un impact négatif sur les résultats de la chirurgie lombaire¹⁴²⁻¹⁴⁴. Il a été rapporté que les patients atteints d'une discopathie lombaire peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale plus précoce, car la détresse émotionnelle prolongée peut exacerber les facteurs de stress psychosociaux préexistants et réduire les avantages de l'intervention chirurgicale¹⁴⁵. Les facteurs liés à l'opération incluent une chirurgie incomplète ou des erreurs techniques (p. ex. chirurgie effectuée au mauvais niveau, vis mal placées, fragments osseux résiduels, processus épineux lâches, décompression inadéquate de la sténose, etc.)^{146, 147}. Les facteurs postopératoires associés à la LCPC incluent les changements biomécaniques dans la région opérée pouvant générer une charge de travail accrue au niveau des structures adjacentes, et subséquemment, conduire à l'altération de ces structures¹⁴⁸. Ces changements biomécaniques peuvent aussi entraîner une tension accrue sur les muscles vertébraux qui sont responsables du

mouvement de la colonne vertébrale¹⁴⁹. Une tension accrue sur ces muscles peut entraîner de la raideur, de l'inflammation, des spasmes et de la fatigue¹⁴⁹. Une chirurgie répétée peut également altérer la trophicité musculaire, menant à une déstabilisation progressive de la colonne vertébrale¹⁴⁹. La chirurgie peut aussi causer un traumatisme tissulaire qui générera des cicatrices périurales, des adhérences et de la fibrose, pouvant irriter les nerfs environnants^{150, 151}.

Ces facteurs peuvent promouvoir la chronicisation de la douleur en déclenchant des cascades moléculaires responsables de la sensibilisation et la réorganisation périphérique et centrale. Une étude réalisée par l'équipe de Kornelsen sur 11 patients souffrant de LCPC a montré, grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, la présence d'altérations de l'activité du réseau du mode par défaut (MPD) définissant l'ensemble des régions cérébrales interconnectées qui sont activées lorsqu'une personne n'effectue aucune tâche précise et que son cerveau est au repos¹⁵². Ces régions comprennent généralement le cortex préfrontal, le cortex cingulaire postérieur, le précuneus et les gyri temporaux¹⁵². Comparativement à une population contrôle, les patients LCPC présentaient une diminution de la connectivité fonctionnelle pour les régions constituant le MPD pendant l'état de repos du cerveau. L'équipe de Kornelsen a par ailleurs montré que leur échantillon de patients LCPC présentaient une augmentation significative de la connectivité pour les régions impliquant l'intégration sensorimotrice, la douleur et la modulation de la douleur¹⁵². Ces résultats supportent en partie ceux publiés par Kolesar et al.¹⁵³ obtenus auprès de 11 patients souffrant de LCPC ayant également rapporté des altérations dans trois réseaux d'états de repos : le réseau de saillance (impliqué dans la détection de stimuli externes), le réseau exécutif central (impliqué dans la cognition) et le réseau sensorimoteur (impliqué dans l'intégration sensorielle et motrice). Ces données montrent que la LCPC serait associée à des perturbations au niveau des réseaux de connectivité fonctionnelle dans les régions du cerveau qui participent au traitement de la douleur, des sensations et du mouvement^{152, 153}.

D'après l'algorithme de prise en charge de la douleur lombaire élaboré par le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec¹⁵⁴, le traitement de la LCPC vise une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la participation sociale du patient, grâce à une combinaison d'approches pharmacologiques et non pharmacologiques encadrée par une équipe interdisciplinaire. Le traitement pharmacologique dépend de plusieurs facteurs (p. ex. âge du patient, présence de facteurs de comorbidité, risque d'interaction médicamenteuse, etc.)¹⁵⁴. Une approche progressive

passant de l'acétaminophène, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, à la cyclobenzaprine, au tramadol ou tapentadol, puis aux narcotiques est recommandée¹⁵⁴. Les traitements non-pharmacologiques comprennent la psychothérapie, la physiothérapie, la massothérapie, la neurostimulation électrique transcutanée, la chiropratique et l'ostéopathie¹⁵⁴. Lorsque la douleur persiste, divers types d'infiltration (facettaires, sacro-iliaques, etc.), une intervention chirurgicale, la thérapie intrathécale et la stimulation spinale médullaire peuvent être indiqués¹⁵⁴.

1.4 La stimulation spinale médullaire

Lorsque les traitements conventionnels ne parviennent pas à soulager les patients SDRC et LCPC qui souffrent de douleurs chroniques persistantes, l'une des alternatives reconnues par les lignes directrices internationales est la stimulation spinale médullaire (SSM)⁵⁷.

1.4.1 Principe de base

L'utilisation de la stimulation électrique pour inhiber la douleur est présentement un domaine de recherche en pleine émergence. Le mode d'action présumé de la SSM se base sur les principes de la théorie du portillon qui ont été élaborés en 1965 par Melzack et Wall¹⁵⁵. Selon cette théorie, les influx nociceptifs voyageant à travers les petites fibres sensorielles, et les influx non-nociceptifs transmis par les fibres de plus large diamètre, convergent vers les neurones de projection non-spécifiques (ou *wide dynamic range*, WDR). Ces neurones sont situés dans les couches inférieures de la corne dorsale et leurs axones se projettent dans le faisceau spinothalamique contralatéral. Les fibres sensorielles possèdent également des collatérales qui se connectent à des interneurones inhibiteurs. Dans le cas des grosses fibres non-nociceptives, cette connexion avec l'interneurone inhibiteur est excitatrice, alors qu'elle est plutôt inhibitrice dans les petites fibres nociceptives. Un stimulus inoffensif provoquera l'activation des larges fibres et augmentera l'activité des interneurones inhibiteurs, induisant une importante hyperpolarisation du neurone de projection (fermeture du portillon). Au contraire, un stimulus nocif activera les petites fibres nociceptives et l'inhibition des interneurones inhibiteurs, conduisant à la dépolarisation du neurone de projection non-spécifique en augmentant ses chances de générer des potentiels d'action (ouverture du portillon)¹⁵⁵.

Inspiré par cette théorie, Norman Shealy, chef de neurochirurgie à la clinique *Gundersen* située au Wisconsin et professeur adjoint de neurochirurgie à l'*University of Wisconsin*, eut l'idée de stimuler électriquement les grosses fibres situées au niveau des colonnes dorsales de la moelle épinière, à l'endroit où elles sont massivement rassemblées. Théoriquement, la stimulation soutenue des colonnes dorsales devait maintenir le portillon fermé et apporter un soulagement continu de la douleur en bloquant la transmission des signaux nociceptifs^{156, 157}. Afin de tester son hypothèse, il recruta Thomas Mortimer, un étudiant diplômé en génie, pour concevoir le premier neurostimulateur implantable¹⁵⁸. Par pure coïncidence, Mortimer avait passé une entrevue d'emploi chez Medtronic deux ans auparavant et contacta Norm Hagfors, l'un de leurs ingénieurs, afin de suggérer une version adaptée de l'*Angiostat* (un stimulateur cardiovasculaire commercialisé par Medtronic en 1965) pour la stimulation de la moelle épinière¹⁵⁸. Mortimer conçut une électrode reliée par des aiguilles transcutanées au stimulateur externe de Medtronic, qui fut implanté, en 1967, par Shealy chez un patient atteint de douleur cancéreuse¹⁵⁶, après avoir précédemment validé son hypothèse avec un modèle de chats adultes (n=35)¹⁵⁷. Le dispositif aida à soulager le patient pendant les derniers mois de sa vie¹⁵⁶. Shealy travailla ensuite en collaboration avec Medtronic afin de perfectionner le système. Il implanta une version améliorée chez un deuxième patient également atteint de douleur cancéreuse¹⁵⁹, qui fut efficacement soulagé pendant 4 ans. Cet appareil fut commercialisé par Medtronic en 1968¹⁵⁸.

1.4.2 Définition

La SSM est une technique de neuromodulation électrique, réversible et peu invasive. Les dispositifs comportent 3 composants implantables : une ou plusieurs électrode(s) reliée(s) à un générateur d'impulsions électriques avec ou sans extension (Figure 1.3).

La procédure chirurgicale consiste à insérer, dans l'espace épidural au-dessus de la moelle épinière (à la surface de la dure-mère, proche des colonnes dorsales), une ou plusieurs électrodes par voie percutanée sous anesthésie locale, ou par laminectomie sous anesthésie générale ou locale. Afin de traiter la zone dermatomique désirée, il est nécessaire de placer les électrodes jusqu'à deux segments supérieurs au niveau ciblé. Par exemple, les électrodes sont habituellement implantées au niveau T10-T12 pour cibler les douleurs aux jambes, au niveau T8-T9 pour traiter les maux de dos, et au niveau C5-C4 pour couvrir les douleurs aux bras. Ces électrodes, plates ou cylindriques

comportent un nombre variable de contacts (4 à 16) et sont reliées à un générateur équipé d'une batterie interne rechargeable ou non. Généralement, les patients expérimentent, en premier lieu, une phase d'essai de quelques jours à la suite de laquelle un neurostimulateur permanent est inséré en sous-cutané si le soulagement ressenti est d'au moins 50 %⁵⁷. Au cours de la première année suivant l'implantation, de nombreuses visites sont programmées avec l'équipe clinique afin d'ajuster les paramètres de stimulation et d'optimiser le contrôle de la douleur. Ces suivis peuvent avoir lieu 1, 3 et 6 semaines, puis 3, 6 et 12 mois après l'intervention. Par la suite, les suivis sont effectués tous les 6 mois environ. La fréquence des visites varie d'un centre à l'autre⁵⁷.

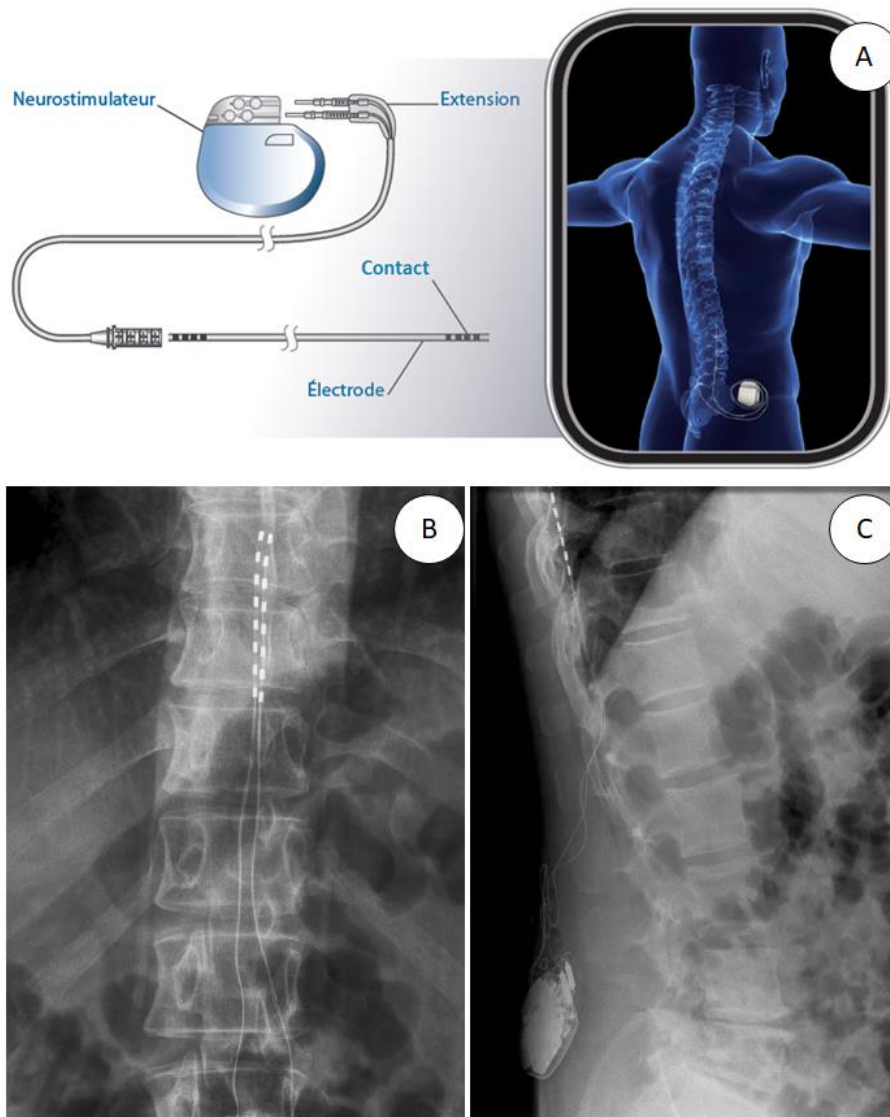


Figure 1.3 : Schéma (A)¹⁶⁰ et rayons X montrant l'emplacement d'électrodes épidurales (B) insérées par voie percutanée et reliées à un générateur d'impulsions (C)¹⁶¹.

1.4.3 Paradigmes de stimulation

En fonction du paradigme de stimulation sélectionné, le courant électrique généré peut induire une sensation de paresthésie (sensation de picotement, fourmillement) au niveau de la zone douloureuse¹⁶⁰. Les paramètres de stimulation peuvent être modifiés selon la fréquence, la largeur d'impulsion, l'amplitude et la configuration des contacts actifs¹⁶².

La stimulation conventionnelle, ou tonique, utilise des fréquences intermédiaires (10-500 Hz) et une largeur d'impulsion relativement longue (30-500 μ sec) qui génère une sensation de paresthésie (Figure 1.4 A)¹⁶³. Les nouveaux systèmes offrent des paramètres qui permettent le soulagement de la douleur sans induire de paresthésies¹⁶⁴.

Le mode de stimulation *burst* utilise de petites salves d'impulsions plutôt qu'un flux continu d'impulsions. Les groupes d'impulsions appelés *burst trains* sont séparés par des intervalles d'inactivations appelés périodes *interburst*¹⁶⁵. Chaque train de salves est composé d'une série d'impulsions à amplitude, largeur et fréquence d'impulsion constantes (Figure 1.4 B). Par exemple, le neurostimulateur peut être programmé pour générer une série de cinq impulsions de 1000 μ sec, à une fréquence de 500 Hz, avec un intervalle d'inactivation de 1000 μ sec¹⁶⁴.

La stimulation haute fréquence implique une augmentation de la fréquence (1 kHz à 10 kHz) avec une diminution de la largeur d'impulsion et de l'amplitude comparativement au mode tonique (Figure 1.4 C), alors que la programmation haute densité implique une augmentation de la fréquence (jusqu'à 1200 Hz) et de la largeur d'impulsion (300-500 μ sec), avec une réduction de l'amplitude comparativement au mode tonique¹⁶⁶.

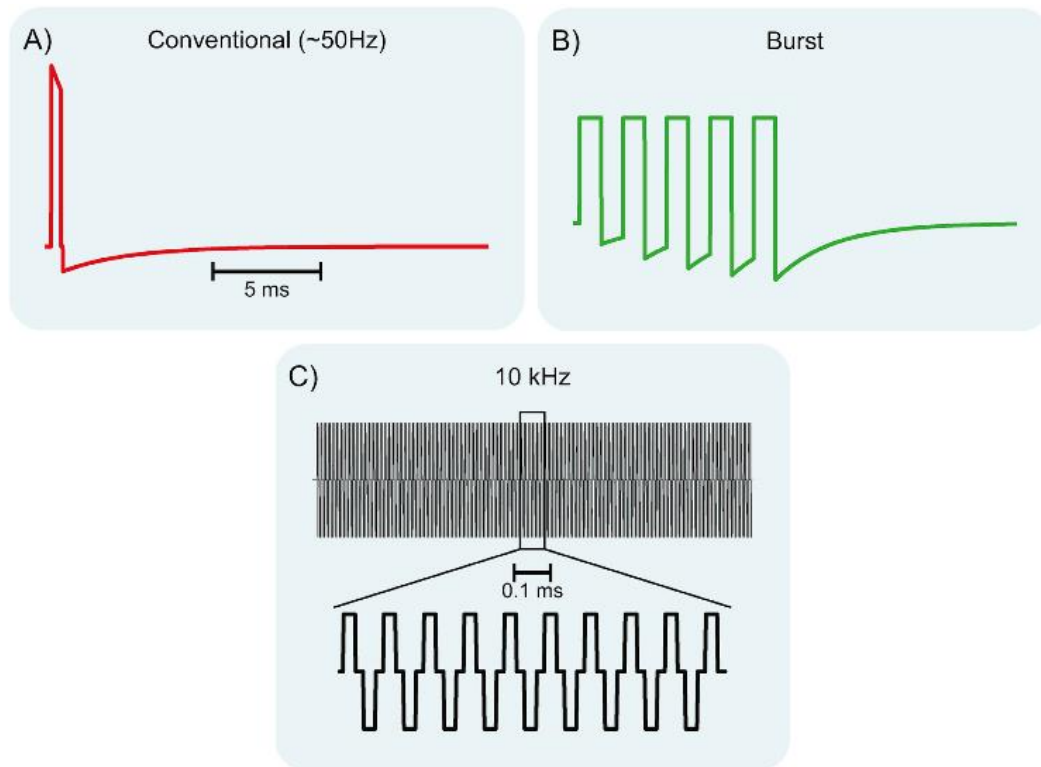


Figure 1.4 : Paradigmes de la SSM. A. Conventiionnelle ; B. *Burst* ; C. Haute fréquence¹⁶⁷.

1.4.4 Indications et efficacité

Dans le monde, plus de 34 000 systèmes de SSM sont implantés chaque année¹⁶⁸. Au Québec, plus de 200 dispositifs sont installés annuellement pour le traitement de la douleur chronique non-cancéreuse¹⁶⁹. En 2013, l'Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) a publié des lignes directrices selon lesquelles la SSM peut être envisagée pour traiter des cas de SDRC et de LCPC lorsque la douleur chronique s'avère résistante au traitement conventionnel (psychologie, pharmacologie, thérapies physiques comme telles que la physiothérapie, l'imagerie motrice, l'ergothérapie, la kinésiologie, etc.)¹⁶⁹. La SSM est également indiquée dans le traitement de diverses pathologies autres que la douleur chronique, telles les maladies vasculaires périphériques (MVP)¹⁷⁰ et l'angine de poitrine réfractaire (APR)¹⁷¹. Les analyses économiques indiquent que la SSM est associée à une rentabilité à long terme ; la probabilité que la SSM soit rentable par rapport à la prise en charge médicale conventionnelle était de 75 à 95 % selon la pathologie (SDRC, LCPC, MVP, APR)¹⁷².

Une revue systématique publiée en 2017, totalisant 19 études réalisées chez des patients souffrant du SDRC et traités avec la SSM, a établi un niveau de preuve de 1B+ (essai contrôlé randomisé présentant des faiblesses méthodologiques, mais rapportant une efficacité significative du traitement et démontrant des avantages qui l'emportent nettement sur les risques) pour le soulagement de la douleur, l'amélioration de la qualité de vie et la satisfaction des patients¹⁷³. Le seul essai contrôlé randomisé publié à ce jour, réalisé chez 54 patients SDRC (n=36 traités avec une combinaison de SSM et de physiothérapie, n=18 traités avec physiothérapie seule), a montré que dans 60 % des cas, les patients SDRC traités par la combinaison de SSM et physiothérapie rapportent une diminution de leur douleur et une augmentation de leur qualité de vie d'au moins 50 % pendant une période de suivi allant jusqu'à 5 ans¹⁷⁴.

Une revue systématique, méta-analyse, publiée en 2014, totalisant 74 études et 3025 patients LCPC, a rapporté que le niveau moyen de soulagement de la douleur, pour l'ensemble des études, était de 58 % avec un suivi moyen de 24 mois post-implantation¹⁷⁵. Les résultats d'essais contrôlés randomisés réalisés par les équipes de North (n=45)¹⁷⁶ et Kumar (n=100, étude PROCESS)¹⁷⁷ appuient cet indice d'efficacité élevé. North et al.¹⁷⁶ ont comparé les patients traités par SSM à ceux ayant subi une ré-opération de la colonne. Ils ont noté un soulagement significatif de la douleur chez 39 % des patients traités avec la SSM, comparativement à 12 % dans le groupe de patients ayant subi une ré-opération. Ils ont également rapporté une diminution de 87 % de l'utilisation d'analgésiques dans le groupe traité par la SSM, comparativement à une réduction de 58 % dans le groupe de patients réopérés. Pour leur part, Kumar et al.¹⁷⁷ ont comparé la combinaison de la SSM et traitement conventionnel (médicaments oraux, blocages nerveux, corticostéroïdes péri-duraux, physiothérapie et psychothérapie) aux traitements conventionnels seuls. Ils ont observé une diminution de l'intensité de la douleur de plus de 50 % dans 47 % des patients traités avec la combinaison de SSM et traitements conventionnels, comparativement à une diminution de 7 % chez les patients pris en charge avec les traitements conventionnels seuls.

1.4.5 Complications et effets indésirables

Selon les données d'une revue de littérature publiée en 2016 par l'équipe d'Eldabe (11 études incluses pour un total de 5360 patients), les complications et effets secondaires associés à la SSM les plus souvent signalés sont les migrations d'électrode (16 %), les bris ou dysfonctionnements

d'électrode (6 %), la douleur associée aux composantes de l'appareil (6 %), l'infection (5 %), un dysfonctionnement du générateur (2 %), une ponction durale accidentelle lors du placement de l'électrode (0,3 %) et l'érosion cutanée causée par les composantes du système (0,2 %)¹⁷⁸. Il a été estimé que le retrait permanent du dispositif, en raison de complications non-contrôlées ou d'un soulagement inefficace de la douleur, est effectué chez 8 % à 22 % des patients implantés⁵⁷.

1.4.6 Sélection des patients

Comme pour toute intervention chirurgicale, la SSM nécessite une sélection rigoureuse des patients afin de viser un bénéfice maximal⁵⁷. Parmi les critères de sélection, on retrouve la résistance aux traitements conventionnels depuis au moins 6 mois, une chirurgie corrective non-envisageable, l'aptitude à donner un consentement libre et éclairé à la procédure, ainsi qu'un soulagement rapporté lors de la phase d'essai supérieure à 50 %⁵⁷. Les troubles psychologiques légers tels que la dépression réactive et la somatisation sont fréquents chez cette population de patients et ne sont pas nécessairement des contre-indications à l'implantation¹⁷⁹. En revanche, la présence de problèmes psychologiques importants (psychose active, troubles majeurs de la personnalité, déficits cognitifs graves, problèmes de gain secondaire ou dépendances graves à la drogue ou à l'alcool) a une forte valeur prédictive négative des résultats de la SSM^{180, 181}. D'autre part, les études d'imagerie par résonance magnétique sont importantes afin d'identifier de potentiels cas d'anomalies anatomiques contre-indiquées pour la SSM ou qui pourraient être corrigées chirurgicalement¹⁷⁹. Par exemple, en présence d'une sténose du canal rachidien ou d'une compression de la queue de cheval, une laminectomie est indiquée¹⁷⁹. L'implantation d'électrodes percutanées peut également être plus difficile chez les patients présentant une sténose spinale ou une déformation de la colonne vertébrale¹⁷⁹.

1.4.7 Au-delà de la théorie du portillon

De nombreuses études visant à démontrer l'efficacité de la SSM se succédèrent au cours des décennies suivantes. Plusieurs d'entre elles ont rapporté des résultats en accord avec la théorie du portillon, dont celle de Shealy et al. qui montra que la persistance de la réponse des fibres C (ou *prolonged small fibers after discharge*) après arrêt de la stimulation des pattes avant ou arrière de son modèle félin, peut être éliminée avec l'application d'un courant continu au niveau des colonnes dorsales¹⁵⁷. Des observations neurophysiologiques réalisées chez des primates ont également

suggéré que la SSM supprime l'activité des neurones du faisceau spinothalamique¹⁸². Parallèlement, Yakhnitsa et al. (1999), ainsi que Guan et al. (2010) ont montré que la SSM inhibe l'activité des neurones de projection non-spécifiques chez un modèle de rats neuropathiques^{183, 184}. Il a été proposé que cette inhibition requiert l'activation des larges fibres présentes dans les colonnes dorsales¹⁸⁵. De plus, certaines données cliniques appuient indirectement cette théorie. Par exemple, la SSM tonique génère des paresthésies régionales qui seraient le résultat de l'activation antidromique des larges fibres¹⁸⁶.

Bien que la théorie du portillon permette d'expliquer certaines caractéristiques du soulagement de la douleur induite par la SSM, le circuit proposé est toutefois insuffisant pour décrire l'ensemble des mécanismes impliqués. À cet égard, de nombreuses observations soulèvent les limites de cette théorie. Il est décrit notamment que le soulagement de la douleur induit par la SSM peut persister plusieurs minutes après l'arrêt du neurostimulateur (phénomène d'*after-effect* ou du *carry-over effect* ou d'effet écho)¹⁸⁷⁻¹⁸⁹, alors que la théorie du portillon soutient qu'une activation continu des grosses fibres myélinisées est nécessaire pour induire l'inhibition de la transmission des signaux nociceptifs. De plus, selon la théorie du portillon, la suppression des signaux en provenance des neurones de projections non-spécifiques serait suffisante pour le soulagement de tous les types de douleur. Or, la SSM n'a pas prouvé son efficacité dans le soulagement de la douleur purement nociceptive^{169, 190, 191}. Cette théorie ne tient également pas compte des changements progressifs associés à l'évolution de la douleur aiguë en douleur chronique, et n'inclut pas les autres neurones de projection (nociceptifs spécifiques exclusivement activés par des stimulations nociceptives cutanées thermiques et/ou mécaniques) présents dans les couches supérieures de la corne dorsale qui transmettent également les signaux sensoriels à travers le faisceau spinothalamique^{162, 192}. Cette constatation s'accorde avec les résultats d'études fondamentales et cliniques, cités plus haut, rapportant qu'en plus d'activer des mécanismes tels que proposés par la théorie du portillon, la SSM semble activer d'autres microcircuits modulant la libération de neurotransmetteur¹⁹³⁻¹⁹⁶, la décharge neuronale^{183, 184, 197, 198}, l'activité de réseaux spinaux et supraspinaux¹⁹⁹⁻²⁰², ainsi que l'hémodynamie centrale et périphérique²⁰³⁻²⁰⁷. Ces mécanismes d'actions seront présentés plus en profondeur dans le Chapitre Discussion.

1.5 Buts et hypothèses

Malgré près d'un demi-siècle dans le développement des électrodes, des neurostimulateurs et des protocoles de traitement, la SSM semble avoir atteint un plateau d'efficacité clinique¹⁶². En effet, d'après deux revues de littérature ayant évalué l'efficacité de la SSM dans des études publiées entre 1972 et 2013, le taux de succès (décrit comme le pourcentage de patients présentant au moins 50 % de soulagement de la douleur avec la SSM) ne présente aucune corrélation avec l'année de l'étude : les études plus récentes ne rapportent pas des niveaux d'efficacité plus élevés^{162, 175, 208}. Ce plateau d'efficacité reflète potentiellement le manque de connaissances des mécanismes d'action qui sous-tendent la SSM. Une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'analgésie induite par la SSM pourrait améliorer la sélection des patients, ainsi qu'aider à concevoir et à administrer plus efficacement les traitements de SSM.

Ces mécanismes d'action sont encore mal connus. Historiquement, la théorie ayant inspiré l'élaboration de la SSM est la théorie du portillon. Selon celle-ci, il est possible de diminuer la douleur ressentie en maintenant « le portillon fermé » grâce à la stimulation de grosses fibres afférentes responsables de la transmission de signaux inoffensifs. D'où l'intérêt de stimuler électriquement la surface de la dure-mère, proche des colonnes dorsales, qui contient une forte proportion de grosses fibres afférentes. La stimulation en mode tonique (ou conventionnel) de cette zone génère des paresthésies dans le membre affecté qui altèrent la perception de la douleur et soulagent le patient.

D'après cette théorie, on peut donc hypothétiser que la SSM devrait augmenter les seuils de douleur ; c'est-à-dire qu'une plus grande intensité du stimulus appliqué sur la peau est requise pour que le participant ressente de la douleur. De plus, on peut également supposer que la présence de paresthésie devrait contribuer à l'altération des perceptions sensorielles, ce qui pourrait s'avérer problématique si, par exemple, les patients ne parviennent pas à détecter correctement les signaux d'alarme en de l'extérieur.

Le but principal de cette thèse était de vérifier si la SSM entraîne des modifications de la perception sensorielle chez des patients atteints de douleur chronique en utilisant une batterie de tests sensoriels quantitatifs (TSQ).

L'un de nos objectifs spécifiques était d'effectuer une revue systématique sur le sujet en suivant les lignes directrices Cochrane (Chapitre 2). Cette revue nous a permis d'identifier les lacunes de la littérature, ce qui nous a inspiré la conception d'une étude transversale à deux temps de mesure. Le but de cette étude était d'évaluer le profil sensoriel d'une population homogène de patients atteints de douleur neuropathique traités par SSM, en suivant un protocole TSQ standardisé (Chapitre 3). En plus des données quantitatives collectées lors de cette étude, des notes de terrain (observations qualitatives) ont été notées afin de mieux caractériser les patients. Nous avons écrit une lettre éditoriale dont l'objectif spécifique était de classer ces données et nous avons proposé une méthode standardisée pour les collecter (Chapitre 4).

1.6 Méthodes

Cette section offre un aperçu général des échelles d'évaluation de la douleur, ainsi que des tests sensoriels quantitatifs utilisés lors de la collecte de données des Chapitres 3 et 4. La méthodologie complète de chaque étude est décrite de manière détaillée dans les Chapitres 2, 3 et 4.

1.6.1 Échelle numérique

L'échelle numérique constitue l'outil d'évaluation de la douleur le plus communément utilisé en clinique²⁰⁹. Il se compose d'une série de chiffres présentée verbalement. Nous avons utilisé une échelle allant de 0 à 10 (où 0 représente l'absence de douleur et 10 la pire douleur imaginable). Cette échelle a été utilisée afin d'évaluer le niveau de douleur des patients avant chacun des tests et de permettre la détection de variations importantes de l'intensité de la douleur pendant la collecte de données. En présence de pics de douleur, si l'intensité de la douleur devenait trop insupportable, les tests pouvaient être interrompus le temps d'une pause. Il existe des échelles allant de 0 à 5, et parfois de 0 à 20, ou encore de 0 à 100, mais la plus utilisée en clinique est celle allant jusqu'à 10, car elle semble plus facile à comprendre et manipuler²¹⁰. Elle semble également plus appréciée par les patients²¹¹.

1.6.2 Échelle visuelle analogique

L'échelle visuelle analogique (ÉVA) est constituée d'une ligne continue, généralement d'une longueur de 100 millimètres. Ses extrémités sont délimitées par les termes « aucune douleur » et « pire douleur imaginable »²¹². Le patient doit noter l'intensité de la douleur qu'il perçoit à l'aide d'un trait coupant la ligne²¹². La distance entre l'extrémité « aucune douleur » et le trait effectué par le patient est mesurée en millimètre (0-100 mm) et est convertie afin d'obtenir l'intensité de la douleur (0-100). L'ÉVA sur papier est considérée comme l'étalon de référence lors de recherches cliniques²¹³. Elle est plus sensible aux changements mineurs de l'intensité de la douleur parce qu'elle est mesurée en millimètre; par exemple, des douleurs évaluées à 27 et 33 seraient toutes deux estimées à 3 sur une échelle numérique de la douleur²¹⁴. Néanmoins, l'ÉVA peut être difficile à utiliser dans un contexte clinique nécessitant, papier, crayon et appui²¹². Afin de pallier à cette problématique, nous avons opté pour la version plastifiée, développée en 2008 par l'équipe du Dr Raoul Daoust (Université de Montréal - Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal)²¹⁵. Cette ÉVA est composée d'une ligne horizontale allant de « aucune douleur » à « douleur la plus intense imaginable » (Figure 1.5). Le patient doit indiquer son niveau de douleur sur la ligne avec le curseur. La valeur de l'intensité de la douleur s'affiche sur le verso de l'échelle.

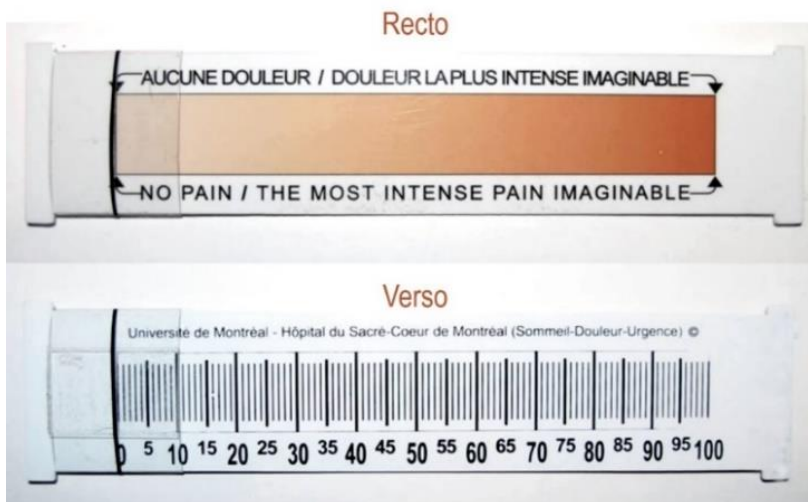


Figure 1.5 : Échelle visuelle analogique de l'équipe du Dr Daoust²¹⁵.

La validité de cette échelle a été quantifiée en utilisant la méthode de Bland et Altman. Cette méthode de concordance détermine le biais et les limites de concordance qui représentent les écarts des valeurs d'une technique par rapport à une autre; dans le cas présent l'ÉVA plastifiée à une ÉVA sur

papier. Les auteurs ont noté un biais peu élevé (+1 U), une limite de concordance acceptable (17; +18 U), ainsi qu'une excellente corrélation intraclasse (0.92) entre la version papier et plastifiée²¹⁵.

1.6.3 Échelle d'évaluation de la qualité de la douleur

Cette échelle a été développée au Centre hospitalier universitaire de Québec à l'aide du Questionnaire de douleur Saint-Antoine (QDSA)⁷² par l'équipe de la Dre Nancy Leblanc. Le QDSA se compose de 58 qualificatifs séparés en 16 catégories (7 évaluant l'aspect affectif et 9 évaluant l'aspect sensoriel). L'échelle du Dre Leblanc a été conçue en ne conservant que les qualificatifs sensoriels et en les illustrant de pictogramme. Suite à une étude de validation auprès d'un échantillon d'enfants québécois de 6 à 12 ans, treize pictogrammes ont été conservés (Figure 1.6)²¹⁶.

Cette échelle a été utilisée afin de faciliter la description de la douleur perçue dans les régions affectées à l'aide d'images représentatives. Les patients étaient également encouragés à utiliser leur propre vocabulaire pour caractériser leur douleur. Cet outil fut combiné à l'échelle numérique afin de permettre aux participants d'évaluer l'intensité de la sensation douloureuse ressentie. Cette combinaison d'outils a permis la sélection des zones tests pendant l'étude utilisant une batterie de tests sensoriels quantitatifs (voir Chapitre 3). La figure 1.7 montre un exemple de la sélection et la caractérisation des zones tests résultant de la combinaison de ces outils.

La consistance interne de l'outil a été évaluée par le coefficient de fidélité de Kuder-Richardson. Les auteurs ont noté un coefficient de 0,57 qu'ils ont considéré comme étant imprécis. Malgré la valeur peu élevée du coefficient, les résultats de l'étude montrent que l'outil semble bien compris par les enfants de 6 à 12 ans, car de manière générale, aucune différence significative entre le sexe et les catégories d'âge n'a été rapportée.



Figure 1.6 : Échelle d'évaluation de la qualité de la douleur de l'équipe du Dre Leblanc²¹⁶.

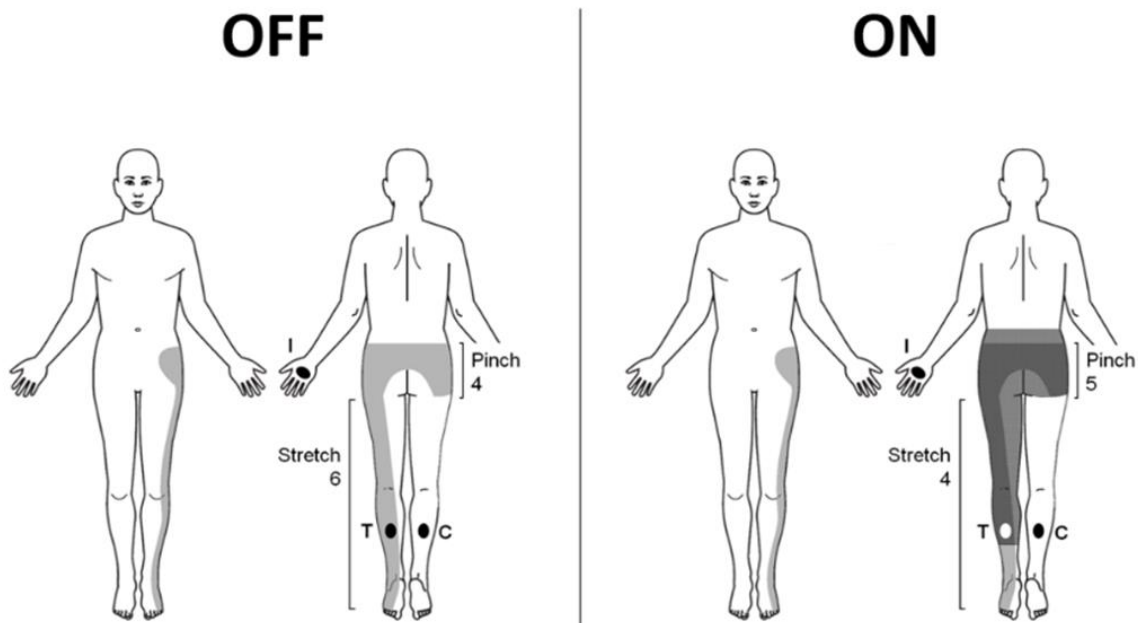


Figure 1.7: Exemple de la combinaison des résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus avec la version modifiée du QDSA et l'échelle numérique sans et avec stimulation spinale médullaire (*Off*, *On*).

Les régions gris pâle illustrent les zones douloureuses. Les régions gris foncé représentent les zones couvertes par la paresthésie (sensation de picotement, fourmillement) induite par la stimulation spinale médullaire (SSM). Avant la séance de tests, les patients devaient identifier ces régions distinctes à l'aide de différentes couleurs de surligneurs. Les régions ont ensuite été redessinées manuellement à l'aide de Paint.net (version 4.1.5)²¹⁷. La lettre T indique l'endroit sélectionné pour évaluer la zone *target* (douloureuse, couverte par la paresthésie générée par la SSM). La lettre C représente la zone testée contralatérale à la zone T (non-douloureuse, non-couverte par la SSM). La lettre I représente la zone ipsilatérale à la zone T (non-douloureuse, non-couverte par la SSM). *Off* indique que le neurostimulateur est désactivé, alors que *On* indique qu'il est activé.

1.6.4 Tests sensoriels quantitatifs

La psychophysique est la science qui évalue quantitativement la relation entre un stimulus et la sensation perçue²¹⁸. Contrairement aux méthodes d'évaluation psychophysiques conventionnelles, comme l'audiométrie et la mesure de l'acuité visuelle, l'utilisation de TSQ n'est pas une pratique cliniquement répandue²¹⁹.

1.6.4.1 Algorithmes

Les algorithmes des TSQ sont composés de deux éléments : le stimulus et la réponse. Les stimuli présentés aux participants peuvent impliquer un temps de réaction ou non²²⁰. Le temps de réaction constitue la durée de temps entre l'activation des récepteurs sensoriels présents dans la zone cutanée stimulée, la transmission des impulsions nerveuses vers le cerveau, le traitement du signal et la transmission de la commande motrice permettant d'activer la main pour mettre fin au test²²⁰. Pendant cette période, l'intensité du stimulus poursuit son augmentation (ou diminution) influençant la valeur de seuil réelle détectée. Dans la présente thèse, trois approches ont été employées pour présenter les stimuli. La méthode de limite (*method of limit*) a été utilisée pour les seuils de détection de la chaleur, du froid et de la vibration, ainsi que pour les seuils douloureux de la chaleur, du froid et de la pression. Cette méthode implique un changement graduel de l'intensité du stimulus jusqu'à ce que le sujet commence à ressentir l'apparition ou la disparition de celui-ci²²¹. Lorsque le seuil est atteint, le participant met fin au test en mentionnant « stop » ou en appuyant sur un bouton réponse. Cette approche est dépendante du temps de réaction du sujet, contrairement à la méthode de niveau (*method of level*) pour laquelle l'intensité du stimulus change par étape²²⁰. Dans cette approche, l'intensité et la durée du stimulus, à chaque étape, dépendent de la réponse du participant à l'étape précédente. Puisqu'une réponse sous forme de « oui ou non » est attendue après chaque stimulus appliqué, cette méthode est plus longue comparativement à la méthode de limite²²¹. Finalement, la méthode d'amplification de la douleur (*pain wind-up method*) a été utilisée pour évaluer la sommation temporelle à la douleur mécanique⁹. Cette approche a pour but d'augmenter l'intensité de la douleur au fil du temps alors qu'un stimulus nocif est administré de façon répétée. Cette élévation de l'intensité de la perception de la douleur est provoquée par la stimulation répétée des fibres C nociceptives afférentes, qui entraîne une augmentation progressive de la réponse électrique des neurones nociceptifs non-spécifiques de la moelle épinière, aussi appelé *wide dynamic range neuron*²²². À la fin de la série, le participant doit répondre aux stimuli présentés en évaluant l'intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique.

1.6.4.2 Appareils utilisés et stimuli testés

De nombreux appareils existent sur le marché pour tester les diverses modalités sensorielles. Dans le cadre de cette thèse, nous avons suivi les protocoles recommandés par le *German Research*

*Network on Neuropathic Pain (DFNS)*⁹ et par le Réseau québécois de recherche sur la douleur²²³, groupes internationalement reconnus dans l'évaluation TSQ.

La mesure des seuils thermiques et vibratoires a été réalisée avec le TSA-II NeuroSensory Analyzer (Medoc, Ramat Yishai, Israël), un dispositif précis, non-invasif, contrôlé par ordinateur capable de générer et de documenter des réponses à des stimuli thermiques ou vibratoires hautement reproductibles²²⁴. Suivant la méthode de limite, nous avons procédé à l'évaluation de seuils de détection et de seuils douloureux à la chaleur ou au froid, et de seuils de perception de la vibration. Cet appareil comprend une thermode et un analyseur de vibration (Hand Held VSA-3000). Grâce à son effet thermoélectrique, la thermode contrôle de manière sécuritaire la température appliquée sur la peau du patient. Pour sa part, l'accessoire VSA-3000 est un complément qui génère une augmentation constante de l'amplitude de vibration à une fréquence fixe de 100 Hz.

L'algomètre Wagner Force Ten™ FDX Digital Algometer (Wagner, Greenwich, Connecticut) a été utilisé pour mesurer les seuils de pression. Cet appareil permet de contrôler la pression exercée sur un site corporel sélectionné. Pendant l'évaluation, l'opérateur applique une pression continue, à une vitesse constante sur une zone cible (augmentation croissante d'environ 0,5 kg/cm²). Le test s'arrête lorsque le patient perçoit un signal de douleur.

Les monofilaments Von Frey (Bioseb, Pinellas Park, Floride) sont couramment employés pour évaluer la perception tactile non-douloureuse. L'ensemble Von Frey est composé de 20 filaments de nylon dont la force varie de 0,008 g à 300 g selon une échelle logarithmique. Suivant la méthode de niveau, un monofilament est pressé contre la peau avec une force suffisante pour lui imposer une courbure en forme de U. Plus le diamètre du filament est grand, plus il faudra appliquer une force importante pour le courber. Le patient doit dire s'il ressent ou non le stimulus. Le choix du monofilament suivant dépendra de la réponse obtenue. Pour chaque filament testé, 3 essais étaient effectués sur la peau du patient. Nous avons considéré la présence de toucher lorsque le patient ressentait la sensation du filament sur sa peau à au moins à 2 des 3 essais.

Le pinceau SENSELab Brush-05 (Somedic AB, Hörby, Suède) est un outil standardisé utilisé pour évaluer l'allodynie. Pendant le test, le pinceau est mis en contact avec la peau, puis déplacé de 2 cm dans la direction du poil jusqu'à ce que les filaments du pinceau se plient légèrement. Après chaque stimulus, le patient doit évaluer l'intensité de la sensation perçue sur une ÉVA.

Le Neuropen (Owen Mumford, Saint Marcel, France) est utilisé pour évaluer la sommation temporelle mécanique de la douleur. Les Neurotips[™] sont à usage unique et peuvent être employés en toute sécurité sur la peau. Ils sont semi-aiguillés afin de réduire le risque de perforation en particulier sur une peau fragile. Le Neuropen produit une force calibrée de 40g et est appliqué de manière répétitive sur la peau selon la méthode d'amplification de la douleur, puis le patient doit évaluer l'intensité de la sensation perçue à l'aide d'une ÉVA. L'intensité de la douleur perçue après une série de 10 stimuli répétitifs est comparée, sous forme de ratio, à l'intensité de la douleur induite par un seul stimulus. Pour calculer ce ratio, le niveau d'intensité obtenu après la série de 10 est soustrait par l'intensité obtenu après le stimulus unique.

Diverses études ont examiné la fiabilité et la reproductibilité des paramètres TSQ dans des études multicentriques. Geber et al. ont évalué la qualité métrologique du protocole allemand (DFNS) chez 4 centres, totalisant 60 patients présentant des lésions ou maladies du système nerveux somatosensoriel. Ils ont rapporté de hauts coefficients de corrélation pour la fiabilité test-retest (0,80) et la fiabilité inter-observateurs (0,93)²²⁵. Par ailleurs, l'équipe de Nothnagel ont rapporté que la plupart des paramètres TSQ étaient fiables sur une période de 10 semaines chez une population de 22 participants sains avec des coefficients de corrélation allant de presque parfait à modéré²²⁶.

Chapitre 2 - Effects of Tonic Spinal Cord Stimulation on Sensory Perception in Chronic Pain Patients: A Systematic Review

2.1 Résumé

Même si la stimulation spinale médullaire (SSM) est largement utilisée et que son efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques a été montrée, on ignore ses possibles effets sur la perception sensorielle. Une batterie de tests sensoriels quantitatifs (TSQ) est un outil utile pour répondre à ce questionnement. Le but de cette étude était d'effectuer une revue systématique de la littérature sur l'impact de la SSM tonique sur la perception somatosensorielle quantifiée par les TSQ chez les patients souffrant de douleur chronique.

Les références d'articles et des résumés ont été recherchés dans toutes les langues à partir des bases de données CINAHL, Cochrane, Embase, MEDLINE et Web of Knowledge. Les données ont été extraites et les études incluses ont été évaluées pour le risque de biais.

Sur 5610 références, 15 articles évalués par des pairs répondaient aux critères d'inclusion et furent inclus dans la revue. Les résultats obtenus sont hétérogènes en raison du manque de comparabilité entre les études par rapport aux populations étudiées (un total de 224 patients diagnostiqués avec plus de 13 conditions de douleur chronique), aux paramètres des TSQ évalués (22 mesurés avec 25 dispositifs différents) et aux procédures expérimentales employées (conception de l'étude, comparateur, temps d'évaluation et zone testée). En raison de cette grande hétérogénéité entre les procédures, les populations et les mesures évaluées, cette revue n'a pas permis d'identifier de manière probante la façon dont la SSM tonique affecte la perception sensorielle chez les patients souffrant de douleur chronique.

Tout de même, les données disponibles tendent à suggérer que la SSM conventionnelle n'interfère pas avec la perception des stimuli externes. De nouvelles études suivant une procédure standardisée et tenant compte de l'influence possible du profil sensoriel, du biais de l'effet « écho » et des facteurs de confusion sont nécessaires pour confirmer cette observation. De plus, l'impact sur la perception sensorielle des autres modalités de stimulation de la SSM, ainsi que des thérapies alternatives de neuromodulation, pourrait également être étudié.

2.2 Abstract

Even if spinal cord stimulation (SCS) is effective and widely used in treating intractable chronic neuropathic pain conditions, little is known about its possible impacts on sensory perception. Quantitative sensory testing (QST) is a useful tool to assess this issue. The aim of this study was to review the impact of tonic SCS on somatosensory perception quantified by QST in chronic pain patients.

Relevant articles and abstracts were searched in all languages from CINAHL, Cochrane, Embase, MEDLINE, and Web of Knowledge data bases. Data were extracted and included studies were assessed for risk of bias.

Out of 5610 records, 15 peer-reviewed articles were eligible and included. The results are heterogeneous due to inadequate comparability among studies for populations (a total of 224 patients diagnosed with more than 13 chronic pain conditions), QST parameters (22 measured with 25 different devices) and experimental procedures (study design, comparator, evaluation time, and area tested). The wide variety of studies, designs, populations, and measures included in this review did not lead to strong evidence on how conventional SCS affects sensory processing in patients with chronic pain.

The data available tend to suggest that conventional SCS does not interfere with perception of external stimuli. New studies that follow a standardized procedure and consider the possible influence of sensory profile, after-effect bias, and confounding factors are required to confirm this observation. Moreover, the impact on sensory perception of other SCS modalities and alternative electrical neuromodulation therapies could also be explored.

2.3 Introduction

Spinal cord stimulation (SCS) popularity is increasing due to growing high-quality evidence showing its safety and efficacy in treating otherwise intractable chronic neuropathic pain^{1, 2}. This reversible procedure involves the implantation of one or more electrical leads in the epidural space to stimulate the dorsal columns of the spinal cord leading to the propagation of action potentials to orthodromically and antidromically stimulate supraspinal centers^{3, 4} and peripheral afferent fibers^{5, 6}, respectively.

Traditional ("tonic") SCS produces tonic waveforms in which pulses are delivered at a constant frequency, typically of 10-500 Hz and constant pulse width, typically of 30-500 μ s, evoking a non-painful, tingling sensation called paresthesia⁷. More recently, a number of other stimulation paradigms have been introduced (burst, high-frequency, high-density, etc.)^{1, 2, 8-11}, promising increased pain control over the tonic stimulation. The vast majority of SCS patients are still treated with tonic stimulation.

Tonic SCS is widely used to treat a number of chronic neuropathic pain conditions but its impact on sensory perception is still uncertain. The case report on the first patient implanted with SCS in 1967 described intact touch, pinprick and vibration sensations during tonic SCS, whereas spontaneous pain was relieved¹². Similar observations were made in subsequent case reports on 30 patients suffering from multiple chronic pain conditions where no change was found with SCS in patients' ability to perceive pain, touch or vibration¹³. However, a few years later, two observational studies reported not only the reduction of acute pain, but also a decrease in touch and mechanical pain perception in a sample of 68 patients treated with tonic SCS^{14, 15}, suggesting a potential interference with normal external sensations. Whether this effect was only and specifically due to SCS or a combination of factors, including the underlying pathology, remains to be determined.

In contrast to the typical sensory exam performed in clinic, quantitative sensory testing (QST) is a tool designed to objectively identify and measure sensory loss (hypoesthesia and hypoalgesia) and gain (allodynia and hyperalgesia) in a standardized way¹⁶. This technique assesses the whole somatosensory system, quantifying the responses to stimuli of structures from sensory receptors to the brain. However, QST has poor spatial resolution along the sensory neural pathways and cannot help in identifying the site of dysfunction within the nervous system¹⁷.

QST can be used to assess and monitor changes in sensory perception parameters following an intervention. Each QST parameter responds to different types of sensory stimuli that activate primary afferent fibers: large myelinated (A β), small myelinated (A δ) and small unmyelinated (C) fibers. These fibers conduct sensory signals from the periphery, through the dorsal root ganglion, to the dorsal horn of the spinal cord. Primary afferent fibers make connections with projection neurons, which transmit sensory signals to the brain and the brainstem along ascending pathways.

Descending modulation from supraspinal levels may have inhibitory or facilitatory effects on the neural activity of the spinal dorsal horn¹⁸.

Paresthesia produced by tonic SCS could theoretically interfere with the processing of sensory transmission along primary afferent fibers and lead to a potential safety issue (i.e., the inability to feel pain can result in severe self-inflicted injuries, or alteration of sensory processing can influence dexterity). QST is a tool to objectively assess this potential interference. The aim of the current review was to summarize the available results on the effect of tonic SCS on sensory perception measured by QST in chronic neuropathic pain patients.

2.4 Materials and Methods

2.4.1 Search strategy

Using the Cochrane Guidelines¹⁹, pertinent studies were searched in the following databases: CINAHL, Cochrane, Embase, Medline (Ovid) and Web of Science. The search strategy focused on keywords related to “chronic pain” and “spinal cord stimulation,” irrespective of the language was run from database inception until February 2015. The full strategy for Medline is available in supporting information (Table S2.1). The results of the search were then automatically updated via email alerts or RSS feed provided by the selected databases until June 2018. The reference lists of included articles, pertinent reviews or article references that cited an eligible study were also screened. To identify in-progress or unpublished studies, the following clinical registries were consulted: ClinicalTrials.gov, Health Services Research Projects in Progress and the International Standard Randomized Controlled Trial Number Register. Abstracts from relevant meetings were also searched.

2.4.2 Study selection

References were compiled and duplicates were excluded with EndNote (version X6, Thomson Reuters, 2013). In an initial screening, two independent reviewers (MB and SCC) selected eligible studies based on titles and abstracts. A second screening was independently performed by two reviewers (MB and SCC) on full texts. In the event of disagreement, a third author was consulted (MP). To be selected, a study had to include adult participants with a chronic painful condition. All

study designs that evaluated the effect of tonic SCS, sensory thresholds (detection, pain, tolerance) or hypersensitivity (dynamic mechanical allodynia, mechanical pain sensitivity, temporal summation of pain), irrespective of the nature of the stimulus (mechanical, thermal, electrical or other), were selected. The presence of a comparator (area and/or unstimulated patient) was not required for a study to be included.

2.4.3 Data extraction

Two authors (MB and SCC) extracted data independently for each included study using a standard data extraction sheet. Discrepancies were resolved by consensus with a third author (MP). The form included the following entries: study characteristics (title, authors, journal, year, language, country, design); methods (study period, total number of patients, inclusion/exclusion criteria, randomization, allocation concealment, and blinding methods); participants (pain condition, age, sex); intervention (location of the intervention, stimulation site, type of device); outcomes (nociceptive and non-nociceptive sensory perception measurements); statistical analysis; and results.

2.4.4 Risk of bias

Two review authors (MB and SCC) independently assessed the risk of bias of included articles. A third author (MP) was consulted in the event of disagreement. As our search strategy included all study designs and that most of the studies on tonic spinal cord stimulation are before-after studies, a tool was created, adapted from The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias¹⁹, the Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI)²⁰, and the checklist for the assessment of methodological quality from Downs et al. (1998)²¹. The tool used is presented in supporting information (Table S2.2). The sources of bias evaluated included sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, incomplete outcome data and selective outcome reporting. The judgement ("Low risk", "High risk", or "Unclear risk" of bias) for each item was followed by a description of the observations that support the judgement.

2.4.5 Missing data

When clarification was needed, the corresponding author of included and ongoing studies was contacted. If the author's contact information was not available or if the corresponding author did not reply, a search was done for each author of the manuscript and an email was sent to them. Each

author was contacted with a minimum of three email attempts. However, studies for which information was not available or for which the authors could not be reached were not excluded.

2.5 Results

2.5.1 Article selection

Our search strategy yielded 8576 citations. Of these, 29 studies fulfilled our selection criteria and were included in the systematic review (Figure 2.1). Of these, 15 were articles²²⁻³⁶ (Table 2.1) and 14 were abstracts/records³⁷⁻⁵⁰ of ongoing or unpublished studies (Table S2.3).

2.5.2 Characteristics of included studies

The characteristics of the 15 studies published in peer review journals are summarized in Table 2.1. These articles included a total of 224 chronic pain patients and were published in English between 1975 and 2015. All the experimental designs identified were before-after studies (observations are made before and after an intervention, in this case, before and after tonic SCS). Eleven (73%) evaluated the effects of SCS pre-/post-implant, while 4 (26%) evaluated the effects of SCS post-implant only (on/off stimulation). Most of the studies (n=11, 73%) tested both painful and non-painful areas. Two studies tested a painful area only and 2 studies evaluated a non-painful area only. Sensory tests were carried out for more than 13 different diagnoses (including FBSS, CRPS, peripheral nerve injury, neuritis and radiculopathy). The deactivation or activation time of the implantable pulse generator (IPG) before the testing session varied from 30 minutes to 12 hours (some authors reported waiting until the maximum pain level was reached or pain relief of 50% was achieved to avoid potential carryover effect). Overall, 20 missing information were due to our inability to get clarification from authors or to reach them.

2.5.3 Outcome measures

An overview of sensory tests and materials used in included studies is presented in Table 2.2. Overall, 22 different QST parameters were used to test the three different sub-modalities of afferent nerve fibers (A β , A δ and C) conducting sensory impulses from the periphery to the central nervous system. Twenty-five different devices were used to assess these QST parameters. Two types of

responses were examined: 1. changes (increase/decrease) in detection, pain or tolerance thresholds (where sensory deficits were defined as increased thresholds), 2. changes in the magnitude of pain intensity induced by a specific stimulus evaluated with a visual analogue scale (VAS). The compilation of these results is presented in Table 2.3, Figure 2.2 and in supplementary files for more details (Tables S2.4 and S2.5). Detection threshold (DT) is described as the lowest level at which a stimulus can be detected, whereas pain threshold (PT) is the minimum intensity at which a stimulus begins to perceive as being painful. Tolerance threshold (TT) is the maximum level of pain that can be tolerated. The "n_{overall}" is defined as the total number of patients in all described studies for a certain QST parameter.

2.5.4 Chronic pain level

All the included studies reported that chronic pain levels were alleviated with tonic SCS. Three studies (20%) used qualitative observations to describe chronic pain relief^{22, 23, 32}. Five studies (33%) measured a statistically significant chronic pain reduction using a VAS ($F=7.64$, $p=0.006$ ²⁴; median pain decrease from 62.5 [IQR: 28.8-71.8] to 15.5 [IQR: 1.5-31.3] from baseline to active stimulation²⁵) a numeric rating scale (7 to 1-3³¹; 5.7 ± 2.1 to 4.7 ± 2.6 ³⁴) or the average percentage of pain relief³⁶. Three studies (20%) that compared QST results before the implantation and during the trial phase reported that more than half of the patients experienced a reduction in pain of at least 50%^{27, 29, 30}. For 6 studies (40%), a significant decrease in pain intensity with SCS was a criterion for inclusion; patients had to report at least 30%²⁴ or at least 50%^{25, 26, 28} pain relief or a "beneficial effect"^{33, 35} to be included.

2.5.5 Thermal stimuli

Cold detection threshold (Cold-DT)

Of the 15 included studies, 6 (40%) evaluated the effect of SCS on Cold-DT in the painful and stimulated area using a thermode that comprised a Peltier element (TSA 2001, Medoc, Ramat Ishay, Israel). In 4 of these studies, with a total number of patients investigated across the studies (n_{overall}) of 71^{28, 29, 33, 35}, this parameter remained unchanged with SCS. However, a case report showed that a Raynaud's syndrome patient was less sensitive³¹ to cold detection after SCS. In contrast, a small study (7 participants) demonstrated that FBSS patients were more sensitive to detecting a cold variation of temperature applied on the skin during the SCS trial phase³⁰. Four studies also assessed

Cold-DT in a non-painful area (stimulated or unstimulated by SCS) and found no change for this parameter with SCS^{28-30, 33}.

Cold pain threshold (Cold-PT)

We identified 5 studies (33%, $n_{\text{overall}}=66$) in which Cold-PT was measured in the painful and stimulated area^{28, 30, 31, 33, 35}. Three also evaluated this parameter in a non-painful area (stimulated or unstimulated by SCS)^{28, 30, 33}. None of these studies found any change in Cold-PT in either area with SCS. They all assessed this parameter using a TSA 2001 neurosensory analyzer.

Heat detection threshold (Heat-DT)

Seven articles (47%) described the effect of tonic SCS on Heat-DT in a body region with chronic pain. All studies used a TSA 2001 thermode. In 4 studies ($n_{\text{overall}}=71$), the authors reported no change in the ability to detect heat under stimulation on painful area^{28, 29, 33, 35}. One case report on a Raynaud's syndrome patient and one before-after study (On vs. Off) on 19 patients with different diagnoses of chronic pain found a statistically significant decrease in sensitivity for this parameter during SCS^{31, 32}. In contrast, Rasche et al. (2006)³⁰ found a significant increase in sensitivity to Heat-DT after SCS during the trial phase in their sample of 7 FBSS patients. Five studies also measured this parameter on non-painful areas; only one (19 participants) reported a decrease in heat detection capacity specifically in unstimulated areas³². The others ($n_{\text{overall}}=58$) indicated that SCS had no impact on Heat-DT in stimulated or unstimulated areas^{28-30, 33}.

Heat pain threshold (Heat-PT)

Eight (53%) of the included studies investigated Heat-PT in a painful and stimulated area. Seven studies performed the test using a TSA-2001 thermode. Six of them found no change in Heat-PT under tonic SCS ($n_{\text{overall}}=79$)^{28-31, 33, 35}. Only Ahmed et al. (2015) reported a decrease in the ability to detect painful heat with SCS in 19 chronic pain patients³². Marchand et al. (1991) showed no change for this parameter in their population of 8 FBSS patients, but used a hand-held 1 cm-diameter contact thermode controlled by a PDP-11 minicomputer²⁴. Heat-PT was also measured in non-painful areas in 5 studies; only one (19 participants) reported a decrease in sensation in unstimulated regions³². The others ($n_{\text{overall}}=58$) indicated that SCS had no impact on Heat-PT in stimulated or unstimulated areas^{28-30, 33}.

Heat tolerance threshold (Heat-TT)

Heat-TT was evaluated in only one study (19 subjects). Ahmed et al. (2015) showed an increase in heat tolerance under SCS in both painful (stimulated) and non-painful (unstimulated) areas in patients suffering from different chronic pain conditions³². TSA 2001 equipment was used to test this parameter.

Heat temporal summation of pain (Heat-TSP)

Heat temporal summation (increased perception of pain in response to repetitive nociceptive stimuli) was evaluated in 1 study carried out on 13 subjects. Using a TSA 2001 thermode, Eisenberg et al. (2015) found a significant decrease in the acute pain intensity (measured with VAS) of Heat-TSP in the painful and stimulated area under SCS, but no change in the area without pain³⁶.

2.5.6 Mechanical stimuli

Vibration detection threshold (Vibration-DT)

Seven articles (47%) evaluated Vibration-DT in a body region with chronic pain. Five (50 patients overall) noted no change in this threshold under tonic SCS using a Rydel-Seiffer tuning fork^{30, 31, 35}, a vibrator (Somedic, Hörby, Skåne, Sweden)³³ or a biothesiometer (Bio-Medical Instr., Chagrin Falls, Ohio, United States)²⁵. However, Eisenberg et al. (2006)²⁹ reported a significant increase in Vibration-DT using Medoc's VSA 3000 (Ramat Ishay, Israel) in their patient population (7 FBSS and 6 CRPS). This result is in concordance with the qualitative observations of Lindblom et al.,²² who used a Bio-Medical biothesiometer (Chagrin Falls, Ohio, United States) on their sample of 5 patients with multiple pain conditions. Five of these 7 articles, also evaluated this parameter in a body region without pain (stimulated or unstimulated by SCS); they showed no change in this threshold with SCS^{22, 25, 29, 30, 33}.

Mechanical detection threshold (Mechanical-DT)

Among the 6 studies (40%) which investigated this parameter, 3 studies did not find any effect of tonic SCS on the detection of a mechanical stimulus applied on a painful and stimulated region ($n_{\text{overall}}=58$)^{28, 33, 35}. However, Rasche et al. (2006)³⁰ and Münster et al. (2012)³¹ found a decrease in Mechanical-DT (i.e., increase in sensitivity) in their sample of 7 FBSS patients and 1 Raynaud's

syndrome patient. Five studies used monofilaments to evaluate Mechanical-DT: Semmes-Weinstein monofilaments (Smith & Nephew Rolyan Inc., Germantown, Wisconsin, United States)²⁸, Von-Frey monofilaments (Optihair-2-Set, Marstock Nervtest, Marburg, Germany)^{30, 31, 35} and TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States)³³. In contrast, using a half-cycle pulse stimulator (WaveTek model 112, San Diego, California, United States), Lindblom et al. (1975)²² reported a qualitative increase in the ability to detect Mechanical-DT in 5 patients. Four teams also evaluated this parameter at non-painful sites (stimulated or unstimulated) and found no change with the activation of SCS^{22, 28, 30, 33}.

Mechanical pain threshold (Mechanical-PT)

Mechanical-PT was found to be unchanged during tonic SCS in 4 studies (27%) that tested it in painful and stimulated areas ($n_{\text{overall}}=56$)^{28, 30, 31, 33} as well as in 2 studies that tested it in non-painful areas (stimulated or unstimulated)^{30, 33}. Different measuring tools were used to assess this threshold: a set of seven pinprick stimuli (Institute of Physiology and Pathophysiology, University of Mainz, Mainz, Rhineland-Palatinate, Germany)^{30, 31}, Semmes-Weinstein monofilaments (Smith & Nephew Rolyan Inc., Germantown, Wisconsin, United States)²⁸ and TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States)³³.

Mechanical temporal summation of pain (Mechanical-TSP)

One article described the effect of tonic SCS on Mechanical-TSP. Using TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States), Meier et al. (2015) found no change at either the painful site (covered by the stimulation) or the corresponding non-painful contralateral (uncovered by the stimulation) site when treated with SCS (14 subjects)³³.

Pressure pain threshold (Pressure-PT)

Among included studies, pressure stimuli were applied with a pair of flat forceps²², a Somedic algometer (Somedic, Hörby, Skåne, Sweden)³³, an FPK algometer (Wagner, Greenwich, Connecticut, United States)³⁵ or an FDN200 algometer (Wagner, Greenwich, Connecticut, United States)³¹. Four studies (27%, 40 patients overall) reported that Pressure-PT was not modified by SCS in painful and stimulated^{22, 29, 31, 33} or in non-painful areas (stimulated or unstimulated)^{22, 33}.

Dynamic mechanical allodynia (DMA)

Among the 15 included studies, 2 tested DMA (13%). Kemler et al. (2001)²⁸ found that the pain intensity score induced with a soft brush was unchanged with SCS in the painful and stimulated area of 24 CRPS patients. However, Meier et al. (2015)³³ showed that the DMA surface measured using the SENSELab Brush-05 (Somedic, Hörby, Skåne, Sweden) was significantly reduced with SCS in 5 patients with CRPS and in 9 patients with peripheral nerve injury.

Mechanical pain sensitivity (MPS)

Youn et al. (2015)³⁵ and Kemler et al. (2001)²⁸ found that the pain intensity score induced by MPS in the painful and stimulated area remained unchanged with tonic SCS^{28, 35} when tested with a Neuropen (Owen Mumford, Woodstock, Oxford, United States) and manual pressure. Moreover, according to Meier et al. (2015)³³, the total body surface affected by mechanical hypersensitivity measured with TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States) was not influenced by the stimulation.

2.5.7 Electrical stimuli

Electrical detection threshold (Electrical-DT)

Electrical-DT was evaluated in 3 studies (20%). Using their own system for electrical stimulation, Doerr et al. (1978)²³ found no change in this threshold under SCS in areas affected or unaffected by phantom limb pain (16 subjects). Similarly, using a Neurometer (CPT/C, Neurotron, Baltimore, Maryland, United States), Mironer et al. (2000)²⁷ did not report any change in Electrical-DT at 5 Hz, 250 Hz or 2000 Hz in the stimulated area of 10 patients. Alo et al. (2000)²⁶, who used the same device on 16 participants with various chronic pain conditions, also showed no change in this threshold at 250 Hz and 2000 Hz in the painful toe. However, they noted a decrease in sensitivity under tonic SCS at 2000 Hz. In an unstimulated and non-painful control area (mastoid process), they reported no effect of SCS for this threshold at 250 Hz and 2000 Hz, but they also found a reduction in sensitivity at 5 Hz.

Electrical pain threshold (Electrical-PT)

Two studies (13%) found that tonic SCS had no effect on Electrical-PT in painful (stimulated) and non-painful (stimulated or unstimulated) areas of patients with phantom limb pain, low back pain or FBSS ($n_{\text{overall}}=33$). Both studies used their own system to generate electrical stimulation^{23, 34}.

Electrical tolerance threshold (Electrical-TT)

This parameter was investigated by 3 of the 15 included studies (20%). They all used devices from Neurotron (Baltimore, Maryland, United States): the NerveScan 2000²⁹ and the Neurometer^{26, 27}. Mironer et al. (2000)²⁷ showed a significant reduction in the sensitivity of this tolerance threshold with SCS at 5 Hz, 250 Hz and 2000 Hz in their population of 15 patients with various chronic pain diagnoses. Eisenberg et al. (2006)²⁹ found the same result for electrical stimuli at 5 Hz and 250 Hz in their sample of patients (7 FBSS and 6 CRPS). However, when the electrical stimulus was produced at a frequency of 2000 Hz, no significant change was found during SCS. In their population of patients with different chronic pain conditions (9 FBSS, 4 radiculopathy, 2 CRPS and 1 CRPS+FBSS), Alo et al. (2000)²⁶ did not report any change in Electrical-TT at 5 Hz, 250 Hz or 2000 Hz in the area stimulated by tonic SCS. None of these 3 studies found any change for this threshold under SCS in the non-painful area (stimulated or unstimulated).

2.5.8 Risk of bias

A detailed evaluation of the risk of bias of the included studies is presented in Figure 2.3. None of the 15 studies was considered at low risk of bias across all domains. All studies except one²⁴ were at high risk of bias because of non-blinding of the participants. High risk of bias was associated with 80% of the studies due to unblinding of the person who collected the data. More than half of the studies did not report the control for confounding factors (73%) and the description of randomization procedures (53%).

2.6 Discussion

2.6.1 Overview of included studies

Fifteen peer-reviewed articles were included in this systematic review. Due to insufficient comparability among these studies in terms of populations, quantitative sensory testing parameters

and devices used as well as experimental procedures (study design, comparators, evaluation time, area tested), results were not suitable for a meta-analysis. However, with this systematic review we tried to provide a complete and exhaustive descriptive analysis of the current literature on the effects of tonic SCS on sensory perception and to provide direction for future investigations.

2.6.2 Pain level

Each of the selected studies reported meaningful chronic pain level reduction under tonic SCS for most of their participants, meaning that the majority of patients included in this review were good responders to the treatment. In fact, 40% of included articles used "significant decrease in pain intensity with SCS" as a criterion to include patients in their study^{24-26, 28, 33, 35}. Comparing QST results between good responders (chronic pain relief) and non-responders could have been useful to identify prognosis factors for responders SCS. For example, Drouot et al. (2002) reported disparities between responders and non-responders (less than 40% mean pain relief) to motor cortex stimulation (MCS) in patients with peripheral neuropathy⁵¹. They found that among the 18 who presented significant hypoesthesia to heat and cold detection thresholds, those who improved their thresholds with MCS were responders as compared to those who experienced no change. These results suggest that thermal perception could potentially be a prognostic parameter for MCS therapy. In contrast, most of the patients included in this study review were responders to the SCS and the non-responders were either not identified or not specifically studied. The fact that most of the QST parameters were left uninfluenced by the SCS stimulation could suggest that a standardized QST pre-op evaluation for patient selection would not be very informative or useful.

2.6.3 Effects of SCS on painful and stimulated areas

The results reported in this review reveal that tonic SCS may have different impacts on sensory perception evaluated in a treated area. Among the 21 QST parameters assessed in a painful area in 14 studies, almost all the QST parameters evaluating a painful modality were unchanged by tonic SCS. Electrical-DT at low frequency also remained unchanged. For Cold-DT, Heat-DT, Heat-PT and Vibration-DT, the results were mixed, but more than 57% of the studies that measured these thresholds found no effects with tonic SCS. However, the results from studies with only small sample sizes ($n < 25$) are too heterogeneous to observe a clear trend in the effect of SCS.

This observation may be surprising, given that the SCS principle is based on the “Gate Control Theory of Pain” published by Melzack and Wall in 1965, which stated that the activation of the largest sensory fibers (A β) inhibits the pain perception by diminishing the signal transmission carried by small fibers to the spinal medulla⁵². This theory inspired Shealy et al. to apply a sustained electrical stimulation to dorsal columns of the spinal cord (main location of large A β fibers) to keep the gate closed and provide constant pain relief¹². Based on this theory, we should observe changes in nociceptive stimuli perception, since the gate is supposed to be closed. However, in their case report on the first implanted patient in 1967, Shealy et al. described intact touch, pinprick and vibration sensations, whereas spontaneous chronic pain was relieved during SCS¹². Similar observations (intact ability to perceive acute pain, touch and vibration sensations under SCS stimulation) were reported in 1972 by Nashold et al. in their population of 17 chronic pain patients successfully treated with SCS¹³. In this review, we have also shown that painful sensory perception was unchanged with stimulation, suggesting that the classic gate control theory is not sufficient to explain the mechanism of action of SCS on chronic pain. In particular, some hypotheses came from animal models that showed that SCS was able to induce the release of neurotransmitters⁵³⁻⁵⁵, the modification of neuronal discharge⁵⁶⁻⁵⁸ or the modulation of segmental and supraspinal networks⁵⁹. Moreover, a systematic review on brain activity modifications in patients with chronic pain suggested that SCS may play an inhibitory role in somatosensory processing as well as in recruiting regions of the pain matrix most closely associated with cognitive and emotional aspects of pain processing³. The exact mechanism on how the inhibitory role of SCS is taking over however not well defined neither how much other network might also be activated in concomitance.

The after-effect of SCS, also called carryover or echo effect, is defined by the lasting effect of the treatment following deactivation of the electrical device, as a possible result of neuroplastic changes in both spinal and supraspinal structures^{57, 60}. This carryover effect appears to be highly variable between implanted patients⁶¹ and can cause challenges in the field of neurostimulation research because its magnitude and duration has not been studied or measured yet. Of included studies that performed QST during an active SCS treatment turned on vs. off, the interval before testing following deactivation of the IPG varied from 15 minutes to 12 hours^{24, 27, 30-36}. Some authors used noteworthy strategies to reduce the carryover bias by waiting until the pain intensity reached at least 5/10 on a VAS²⁶ or its maximum level³⁰ before initiating the QST. For all included studies, it is not possible to

be completely sure that there was no residual stimulation effect before beginning the testing session with the neurostimulator deactivated. This after-effect might also be dependent of specific programs, program strategy or duration of use. More studies are needed to specifically address the impact of program strategies on after-effect.

2.6.4 Effects of SCS on non-painful areas

Overall, 20 sensory parameters were measured in 13 studies, with 16 remaining unchanged under SCS. Tonic SCS seems to have no impact for most of the QST parameters evaluated in a non-painful area in chronic pain patients. Eighty percent of the studies that evaluated Heat-DT and Heat-PT found no significant changes in these parameters with SCS^{28-30, 33}. However, a significant decrease in sensitivity was reported for 4 parameters: Heat-DT, Heat-PT and Heat-TT and Electrical-DT 5 Hz. These modulations of QST results at sites distant from the stimulated area (contralateral area of the painful limb or control area over the mastoid process) lead to the hypothesis that suprasegmental modulation could be involved. Several studies carried out in animal models have suggested suprasegmental sensory control by spinal stimulation^{59, 62}. In addition, recent imaging studies have shown activity changes in some brain regions using SCS, suggesting central effects^{63, 64}.

Among the studies that tested QST at a non-painful site, 46%^{22, 28, 29, 34, 36} did not specify if the non-painful area tested was receiving stimulation or not. Indeed, in some cases the contralateral site can be perceived as stimulation free (because there is no perception of paresthesia) but may be stimulated under the sensory threshold. A randomized controlled double-blind crossover study comparing subthreshold stimulation to no stimulation has reported an alleviating effect of subthreshold tonic SCS in a sample of 10 neuropathic patients⁶⁵. This observation is in line with a possible effect of tonic SCS irrespective of stimulation perception.

Moreover, in chronic pain patients, we cannot exclude the possibility that a non-painful area is free of sensory abnormalities. Konopka et al. (2012) found, in 81 participants with several chronic pain conditions, that when a sensory abnormality for a QST parameter is detected in the painful area, up to 57% of patients will show an abnormality for the same parameter in the painless contralateral area⁶⁶. These abnormalities were reported as a sensory increase leading to hyperalgesia, a sensory reduction leading to hypoalgesia, or a mix of sensory increase and decrease.

2.6.5 Sensory profile

According to this review, only a few authors took the sensory profile of their participants into consideration prior to enrollment. Eisenberg et al. (2006)²⁹ excluded patients with a reduction in tactile sensation at the primary pain site. In their second article published in 2015, they excluded patients who showed a deficit in detecting Heat-PT in the painful area³⁶. Similarly, Ahmed et al. (2015)³² excluded patients who had a sensory deficit in the painful area. For future studies, it would be of particular interest to analyze the data according to subgroups of patients based on their sensory profile. Therefore, a careful pre-operation characterisation of the chronic pain patient may reveal some sensory irregularities that could be improved by neurostimulation.

2.6.6 Short and long-term impacts of SCS

Another aspect to consider is duration since the beginning of SCS. Potential neuroplastic modulations leading to sensory profile differences could arise between newly stimulated patients and those that have been stimulated for a long time. Among included studies, 6 evaluated the short-term effect of SCS on their participants between pre-op and 12 months post-op. Six studies evaluated patients at various times post-implant (1 to 132 months). So far, the comparison between the short- and long-term effects of tonic SCS on sensory perception have not been well documented. Longitudinal changes in the sensory profile should be specifically assessed at different intervals using the QST as a measure of neuroplasticity induced by chronic stimulation.

2.6.7 Risk of bias

All studies but one presented a high risk of bias because of the inability to blind participants from paresthesia with conventional tonic stimulation. One included study used “placebo stimulation” in which the tester pretended to manipulate the stimulator and asked the patient to report the moment he first felt a small sensation; all participants reported a sensation even if the electrical stimulator was, in fact, de-activated²⁴. Nowadays, paresthesia-free stimulation parameters (high-frequency, high-density, burst stimulation) allow blinding for SCS studies. No blinding of outcome assessment was an additional high risk of detection bias among included studies. Only 3 studies (20%)^{33, 35, 36} considered this issue by scheduling their testing session (On vs. Off) randomly to keep the person who was collecting data blinded.

Another dominant source of bias was related to the potential influence of confounding factors. Indeed, only 4 studies (27%) considered the impact of other pain treatment. Eisenberg et al. (2006, 2015) excluded patients who had received new pain therapy 2 weeks before their enrolment^{29, 36}, while Ahmed et al. (2015) excluded participants who had recent therapy that may influence QST, such as a neuroablative procedure³². In order to isolate the effect of SCS, patients receiving ongoing neuromodulation treatments other than tonic SCS (peripheral nerve stimulation, transcutaneous electrical nerve stimulation, etc.) or those receiving other pain therapies with a lasting effect (radiofrequency ablation or neuroablative procedures, sympathectomy, infiltration anesthesia, nerve blockade, etc.) should be excluded, as was done by Meier's team (information obtained directly from the author)³³.

Patient medication is also another important confounding factor that may influence QST results. In a cross-sectional study comparing 121 pain subjects on chronic opioid therapy (taking at least 30 mg daily morphine equivalent dose for at least 6 weeks) to 172 pain patients on non-opioid therapy⁶⁷, a significant increase in sensitivity to heat pain threshold ($43.7 \pm 0.36^{\circ}\text{C}$ vs. $44.7 \pm 0.27^{\circ}\text{C}$; $p=0.04$), decrease in tolerance to heat pain ($2.46 \pm 0.41^{\circ}\text{C}$ vs. $3.88 \pm 0.62^{\circ}\text{C}$; $p\leq 0.05$), and exacerbation of temporal pain summation ($334 \pm 35.5\%$ vs. $240 \pm 25.4\%$, $p\leq 0.05$) were associated with the use of opioids. In our review, only 5 studies (33%) controlled medication intake in their participants. Three of them asked their patients not to take any analgesic medication for at least 2³⁶, 4³² or 8 hours²⁴ before testing initiation. In their study published in 2006, Eisenberg et al.²⁹ excluded patients who had started a new pain medication within 2 months prior to enrolment, while Meier et al. (2015)³³ asked their participants to use only acetaminophen as rescue medication instead of opioids during the examination session. Due to the nature of the chronic pain conditions treated, controlling medication is difficult, as most chronic pain patients are polymedicated⁶⁸. Moreover, abruptly discontinuing medication could lead to uncomfortable withdrawal symptoms. It may be more appropriate to ask patients to take their medication "as usual" and to replicate visits (on vs. off) at the same time of day to reproduce the timeline of medication intake. Influence of medications should be specifically addressed in a distinct paradigm to examine how the drug can influence the effect of neurostimulation, and in particular using the QST.

2.6.8 Limitations

Unpublished and upcoming studies

Despite the exhaustiveness and rigour of our search strategy based on Cochrane guidelines for conducting systematic reviews, we might have missed some studies. This review may also be unrepresentative of all completed studies due to publication bias, as most of the negative results are unpublished. Indeed, we identified at least 3 completed studies whose results will not be published according to their authors³⁹⁻⁴¹ (Table S2.3). Moreover, we found abstracts and protocols for 5 ongoing studies^{42-44, 47, 48} and 1 study that is supposed to be submitted soon⁴⁵. For 4 abstracts, we were unable to reach the authors to get further information on the status of their study^{37, 38, 49, 50} (Table S2.3).

Stimulation modalities

The research strategy of this review only covers the conventional use of SCS in which tonic waveforms composed of pulses at a constant frequency, pulse width and amplitude are generated by an implantable pulse generator (IPG). Tonic stimulation consists of intermediate frequencies (10–500 Hz) and relatively long pulse width (30–500 μ sec) that generates paresthesia while reducing pain. New systems use alternate waveforms (i.e., burst stimulation) or parameter ranges (i.e., high-frequency and high-density stimulations) to relieve pain without inducing paresthesia. In burst programming, groups of pulses called burst trains are separated by inactive intervals called interburst periods. Each burst train is composed of a series of pulses at constant amplitude, pulse width and interpulse frequency⁶⁹. High-frequency parameters involve an increase in frequency (1 kHz up to 10 kHz) with a decrease in pulse width and amplitude compared with conventional SCS. High-density programming involves an increase in frequency (up to 1200 Hz) and pulse width (300–500 μ sec), with a reduction in amplitude⁷⁰. Such differences between tonic SCS and alternative forms of paresthesia-free SCS could potentially induce changes in QST results. To our knowledge, only one study has assessed the impact of new SCS modalities on sensory perception. In their population of 20 chronic pain patients, Youn et al. (2015)³⁵ found that high-frequency SCS (up to 1200 Hz) was significantly associated with a decrease in sensitivity to Mechanical-DT, Vibration-DT and Pressure-PT as compared to unstimulated and tonic states. Future studies are needed to confirm these results and to explore the effects of other SCS modalities (burst, high-frequency, high-density) on sensory perception.

Neural target

Several targets other than the spinal cord are used for neuromodulation therapies, including peripheral nerves and the brain. In peripheral nerve field stimulation, the leads are located in the layer of the skin called the hypodermis to reach small nerve fibers that are difficult to target with more central nerve fiber stimulation⁷¹. In peripheral nerve stimulation, leads are implanted next to peripheral nerves, such as the greater occipital nerve and lesser occipital nerve for severe chronic migraine^{72, 73}. Furthermore, successful results have been reported for treatment of CRPS, phantom limb and postsurgical pain with dorsal root ganglion (DRG) stimulation, where leads are inserted over the DRG in the intervertebral foramen⁷⁴. Root stimulation can also be achieved by placing the electrode in the spinal canal at the very lateral portion where the dorsal root enters in the canal. The stimulation parameters are usually very different than the tonic SCS as it requires less current to elicit perceptual stimulation and to relieve pain. In deep brain stimulation, targets for pain control include the internal capsule, the sensory thalamus, the periaqueductal and paraventricular grey matter, the posterior hypothalamus, the motor cortex, the nucleus accumbens and the anterior cingulate cortex⁷⁵. All these potential targets for neuromodulation therapies may activate different pathways to relieve pain and subsequently have different influences on sensory perception and need to be explored with QST.

Statistical and clinical significance

Another important question highlighted by this review is that even if statistically significant differences in QST results were observed in painful and non-painful areas (Table S2.6), it is not clear if these changes are clinically significant and induce any changes in patients' daily life. It would be useful to evaluate the minimal clinically important differences (MCIDs) that are meaningful for each QST parameter. MCIDs can be estimated using various methods⁷⁶. However, since there is no agreement in the literature on what the most appropriate technique is, a consensus between QST experts is required.

2.7 Conclusion

This systematic review is the first to address the effect of tonic SCS on sensory pathways. Based on the available evidence, SCS seems to have no clinical influence on most of the QST parameters

assessed in painful and non-painful areas of chronic pain patients. Our review suggests that SCS therapy that does not interfere with sensory processing of external stimuli. These results also highlight that the classic gate control theory is not sufficient to explain the mechanism of action of SCS, which probably acts through a central pathway different from the one for acute pain. Due to the fact that included studies are characterized by a lack of homogeneity regarding the population evaluated, the QST parameters assessed and experimental procedures, new studies that follow a standardized protocol in a multicentre collaboration (to facilitate recruitment and increase sample size) and that consider the possible influence of pain intensity, participants' sensory profile, carryover bias and confounding factors are required. The SCS program used during the therapy and investigations should also be documented as a potential influence factor. The effects on sensory perception of other SCS modalities (burst, high frequency, cycle mode, etc.) as well as various electrical neuromodulation therapies (peripheral field, dorsal root ganglion, nerve root, deep brain stimulation, etc.) need to be explored.

2.8 Acknowledgements

We would like to thank Ms. Marie-Claude Laferrière and Ms. Amélie Boutin for their help in the design of the search strategy. Also, a special thanks to Ms. Lucie Côté for her help with the retrieval of study publications. We would like to thank the Fondation du CHU de Québec for funding this study.

2.9 Tables

Authors (year) Journal Study design	Diagnosis (n)	Male %	Mean age (range)	Area tested (anatomical site)	Stimulation status (duration before the testing session)	Evaluation time (interval between On/Off)	Data compared (statistical analyses)
Lindblom et al. (1975) ²² <i>Pain</i> Multiple case-report, before- after study	Post-surgical pain (2) Phantom limb pain (1) FBSS (2)	60	47.8 (40–62)	P (stimulated area) NP (depends on the patient)	On (NA) Off (NA)	6–23 mo post-op (same day)	Individual changes (NA)
Doerr et al. (1978) ²³ <i>J Neurol</i> Before-after study	Phantom limb pain (16)	100	NA	P (stimulated stump) NP (unstimulated area)	Off (NA) On (NA)	Trial phase (NA)	Plotted medians (NA)
Marchand et al. (1991) ²⁴ <i>Pain</i> Before-after study	FBSS (8)	87.5	51 (34–70)	NP (stimulated leg)	Off (30 min) On (30 min) Off (30 min)	NA (4 separate days)	Means (ANOVA)
Tesfaye et al. (1996) ²⁵ <i>Lancet</i> Before-after study	Type I diabetes (4) Type II diabetes (6)	100	51 (NA)	P (stimulated toe and medial malleoli) NP (unstimulated index finger)	Pre-op Off Post-op (we do not know if the neurostimulator was turned On or Off)	Pre-op, 3, 6 mo post-op	Means (ANOVA)
Alo et al. (2000) ²⁶ <i>Neuromodulation</i> Before-after study	FBSS (9) Radiculopathy (4) CRPS (2) FBSS/CRPS (1)	56	47.3 (NA)	P (stimulated toe) NP (unstimulated mastoid process)	Off (when VAS ≥ 5) On (when 50% reduction of VAS score)	≥ 6 mo post-op (same day)	Mean percent changes (ANOVA)
Mironer et al. (2000) ²⁷ <i>Pain Med</i> Before-after study	FBSS (28) CRPS (10) Peripheral neuropathy (3) Others (3)	43	46 (NA)	P (stimulated area) NP (unstimulated area)	Pre-op Off Post-op Off (after 1 h turned On)	Pre-op, trial phase	Categorical changes (chi square)
Kemler et al. (2001) ²⁸ <i>Anesthesiology</i> Controlled before-after study	CRPS type I (24) CTR (29)	38 CTR: 24	40 (NA) CTR: 37(NA)	P (stimulated hand or foot) NP (contralateral area – stimulated or not)	Pre-op Off Post-op On (when pain relief)	Pre-op, 1, 3, 6, 12 mo post-op	Mean differences (paired <i>t</i> test or nonparametric test)

Table 2.1 : Methodological description of included articles.

†Author answer; *analysis done with author data; *randomized order; CRPS, complex regional pain syndrome; CTR, controls; FBSS, failed back surgery syndrome; M, male; mo, month; n, number; NA, not available; NP, non-painful; P, painful; VAS, visual analogue scale.

Authors (year) Journal Study design	Diagnosis (n)	Male (%)	Mean age (range)	Area tested (anatomical site)	Stimulation status (duration before the testing session)	Evaluation time (interval between On/Off)	Data compared (statistical analyses)
Eisenberg et al. (2006) ²⁹ <i>Pain Pract</i> Before-after study	FBSS (7) CRPS (6)	NA	NA	P (stimulated foot) NP (contralateral site and unstimulated ipsilateral site)	Pre-op Off Post-op On (NA)	Pre-op, trial phase	Means (paired <i>t</i> test)
Rasche et al. (2006) ³⁰ <i>Neuromodulation</i> Before-after study	FBSS (7)	100	52 (37–64)	P (stimulated leg) NP (contralateral area – stimulated or not)	Off (maximal pain); On (30–60min)	Trial phase (same day)	Means (paired <i>t</i> test)
Münster et al. (2012) ³¹ <i>Pain practice</i> Case report, controlled before- after study	Raynaud's syndrome (1) CTR (80)	0 CTR:45	44 CTR: 36 (NA)	P (stimulated hand)	Off (8h); On (NA)	48 mo post-op (1 day)	z-scores (z transformation)
Ahmed et al. (2015) ³² <i>Neuromodulation</i> Before-after study	Post-surgical pain (2) FBSS (2) CRPS (3) Others (12)	NA	53 (29–65)	P (stimulated area) NP (unstimulated contralateral area)	Off (NA); On (20 min)	≥ 1 mo post-op (same day)	Means (paired <i>t</i> test)
Meier et al. (2015) ³³ <i>Clin J Pain</i> Before after-study	CRPS (5) Peripheral nerve injury (9)	36	53 (32–67)	P (stimulated area) NP (unstimulated contralateral area)	On (10–12 h); Off (10–12 h)*	3–55 mo post-op (10–12h)	Mean difference* (paired <i>t</i> test)
Biurrun et al. (2015) ³⁴ <i>Clin J Pain</i> Before after-study	Low back pain (2) FBSS (15)	53	55.6 (NA)	NP (sole of the left foot) [†]	Off (8 h); On (1 h)	NA (1h)	Means (paired <i>t</i> test)
Youn et al. (2015) ³⁵ <i>Stereotact Funct Neurosurg</i> Before-after study	Migraines (3) CRPS (3) Neuritis (6) FBSS (8)	20	52 (30–80)	P (stimulated area)	Off (15 min) On (15 min)*	1–4 mo post-op (15min)	Means (ANOVA)
Eisenberg et al. (2015) ³⁶ <i>Pain</i> Before-after study	FBSS (18)	94	59 (47–72)	P (stimulated leg) NP (contralateral unstimulated leg)	Off (2 h) On (30 min)*	6–132 mo post-op (same day)	Means (Wilcoxon signed rank test)

Table 2.1. Methodological description of included articles (continued).

*Randomized order; [†]author answer; *analysis done with author data.

CRPS, complex regional pain syndrome; CTR, controls; FBSS, failed back surgery syndrome; M, male; mo, month; n, number; NA, not available; NP, non-painful; P, painful.

QST parameter	Device used
Cold-DT	TSA 2001 (Medoc, Ramat Ishay, Israel)^{28-31, 33, 35}
Cold-PT	TSA 2001 (Medoc, Ramat Ishay, Israel)^{28, 30, 31, 33, 35}
Heat-DT	TSA 2001 (Medoc, Ramat Ishay, Israel)^{28-33, 35}
Heat-PT	- TSA 2001 (Medoc, Ramat Ishay, Israel)^{28-33, 35} - Hand-held 1 cm diameter contact thermode control by a PDP-11 minicomputer (Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada)²⁴
Heat-TT	TSA 2001 (Medoc, Ramat Ishay, Israel)³²
Heat-TSP	TSA 2001 (Medoc, Ramat Ishay, Israel)³⁶
Vibration-DT	- Rydel-Seiffer tuning fork (64 Hz, 8/8 scale)^{30, 31, 35} - VSA 3000 (Medoc, Ramat Ishay, Israel)²⁹ - Biothesiometer (Bio-Medical Instr., Chagrin Falls, Ohio, United States)^{22, 25} - Vibrator (Somedic, Hörby, Skåne, Sweden)³³
Mechanical-DT	- Half-cycle pulse stimulator (WaveTek model 112, San Diego, California, United States)²² - Semmes-Weinstein Pressure Aesthesiometer (Smith & Nephew Rolyan Inc., Germantown, Wisconsin, United States)²⁸ - Von-Frey monofilaments (Optihair-2-Set, Marstock Nervtest, Marburg, Germany)^{30, 31, 35} - TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States)³³
Mechanical-PT	- Set of seven pinprick stimuli (University of Mainz, Mainz, Rhineland-Palatinate, Germany)^{30, 31} - Semmes-Weinstein Pressure Aesthesiometer (Smith & Nephew Rolyan Inc., Germantown, Wisconsin, United States)²⁸ - TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States)³³
Mechanical-TSP	TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States)³³
Pressure-PT	- Pair of flat forceps with pressure recorded by a strain gauge (Huddinge Hospital, Huddinge, Stockholm, Sweden)²² - Algometer (Somedic, Hörby, Skåne, Sweden)³³ - FPK algometer (Wagner, Greenwich, Connecticut, United States)^{†35} - Algometer FDN200 (Wagner, Greenwich, Connecticut, United States)³¹
DMA	- Stroking the skin with a soft brush²⁸ - SENSELab Brush-05 (Somedic, Hörby, Skåne, Sweden)³³
MPS	- Mechanical force by manual pressure²⁸ - Neuropen (Owen Mumford, Woodstock, Oxford, United States)³⁵ - TouchTest monofilaments (North Coast Medical, San Jose, California, United States)³³
Electrical-DT	Homemade system using a silver chloride electrode (University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Baden-Württemberg, Germany)²³
Electrical-DT (5, 250, 2000 Hz)	Neurometer CPT/C (Neurotron, Neurotron, Baltimore, Maryland, United States)^{26, 27}
Electrical-PT	Homemade system using a silver chloride electrode (University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Baden-Württemberg, Germany)²³
Electrical-PT (200 Hz)	Homemade system using Ambu A/S anode and cathode (Aalborg University, Aalborg, Nordjylland, Denmark)³⁴
Electrical-TT (5, 250, 2000 Hz)	- NerveScan 2000 (Neurotron, Baltimore, Maryland, United States)²⁹ - Neurometer CPT/C (Neurotron, Baltimore, Maryland, United States)^{26, 27}

Table 2.2 : Overview of materials used for QST in included studies.

†Author answer; NA, frequency used not available. DMA, dynamic mechanical allodynia; DT, detection threshold; Hz, hertz; MPS, Mechanical pain sensitivity; PT, pain threshold; TSP, temporal summation of pain; TT, tolerance threshold.

Outcome	Lindblom et al. (1975) ²²	Doerr et al. (1978) ²³	Marchand et al. (1991) ²⁴	Alo et al. (2000) ²⁶	Rasche et al. (2006) ³⁰	Münster et al. (2012) ³¹	Ahmed et al. (2015) ³²	Meier et al. (2015) ³³	Biurun et al. (2015) ³⁴	Youn et al. (2015) ³⁵	Eisenberg et al. (2015) ³⁶	Tesfaye et al. (1996) ²⁵	Mironer et al. (2000) ²⁷	Kemler et al. (2001) ²⁸	Eisenberg et al. (2006) ²⁹
Chronic pain	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Cold-DT	-	-	-	-	↓	↑	-	Ø	-	Ø	-	-	-	Ø	Ø
Cold-PT	-	-	-	-	Ø	Ø	-	Ø	-	Ø	-	-	-	Ø	-
Heat-DT	-	-	-	-	↓	↑	↑	Ø	-	Ø	-	-	-	Ø	Ø
Heat-PT	-	-	Ø	-	Ø	Ø	↑	Ø	-	Ø	-	-	-	Ø	Ø
Heat-TT	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
Heat-TSP*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-
Vibration-DT	↑	-	-	-	Ø	Ø	-	Ø	-	Ø	-	Ø	-	-	↑
Mechanical-DT	↑	-	-	-	↓	↓	-	Ø	-	Ø	-	-	-	Ø	-
Mechanical-PT	-	-	-	-	Ø	Ø	-	Ø	-	-	-	-	-	Ø	-
Mechanical-TSP*	-	-	-	-	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-
Pressure-PT	Ø	-	-	-	-	Ø	-	Ø	-	Ø	-	-	-	-	-
DMA*	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	Ø	-
MPS*	-	-	-	-	-	-	-	Ø	-	Ø	-	-	-	Ø	-
Electrical-DT	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrical-DT (5 Hz)	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	Ø	-	-
Electrical-DT (250 Hz)	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	Ø	-	-
Electrical-DT (2000 Hz)	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	Ø	-	-
Electrical-PT	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrical-TT (5 Hz)	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	↑
Electrical-TT (250 Hz)	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	↑
Electrical-TT (2000 Hz)	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	Ø

Table 2.3 : Summary of the effect of SCS on the painful area of included articles.

↓, threshold decrease (for threshold evaluation = sensitivity increase); ↑, threshold increase (for threshold evaluation = sensitivity decrease); Ø, no change; *pain intensity score; DMA, dynamic mechanical allodynia; DT, detection threshold; Hz, hertz; MPS, mechanical pain sensitivity; PT, pain threshold; TSP, temporal summation of pain; TT, tolerance threshold.

2.10 Figures

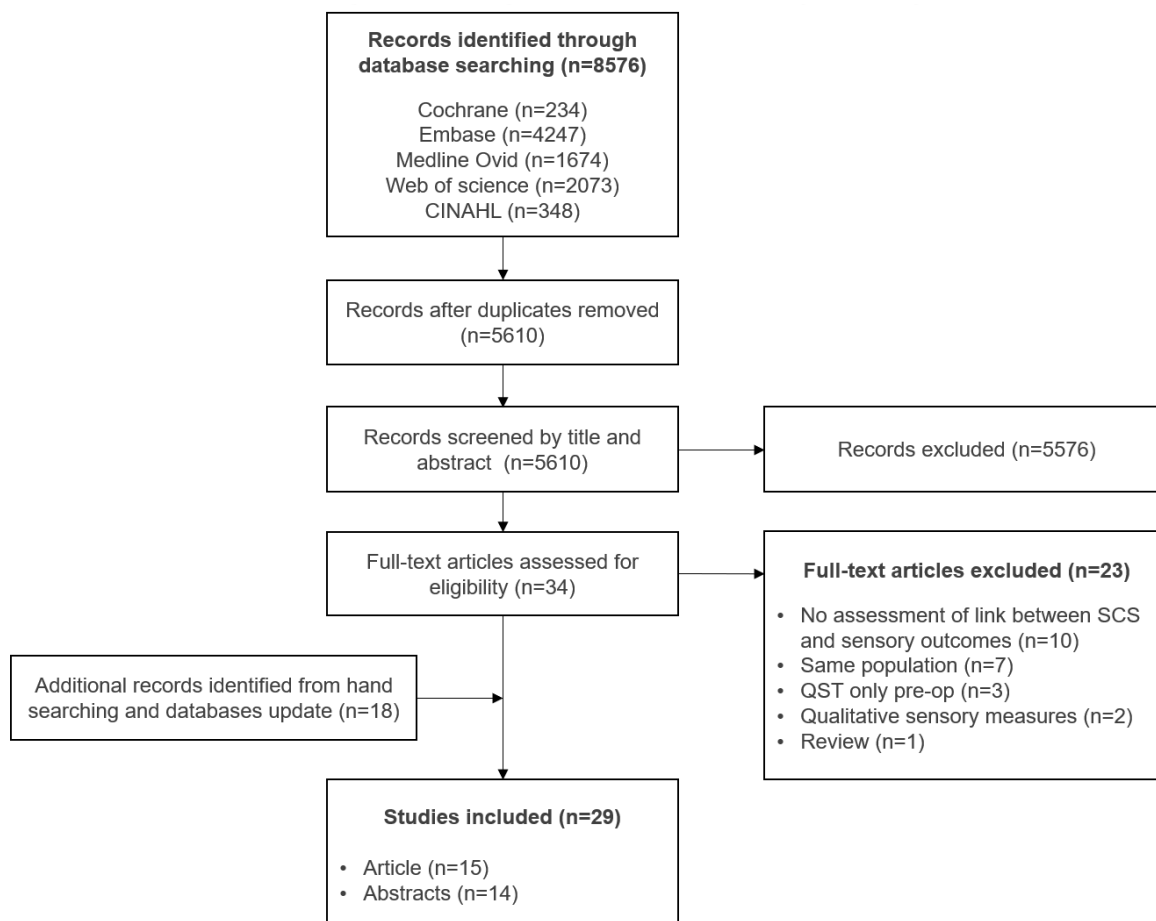


Figure 2.1 : Flowchart of the systematic review process.

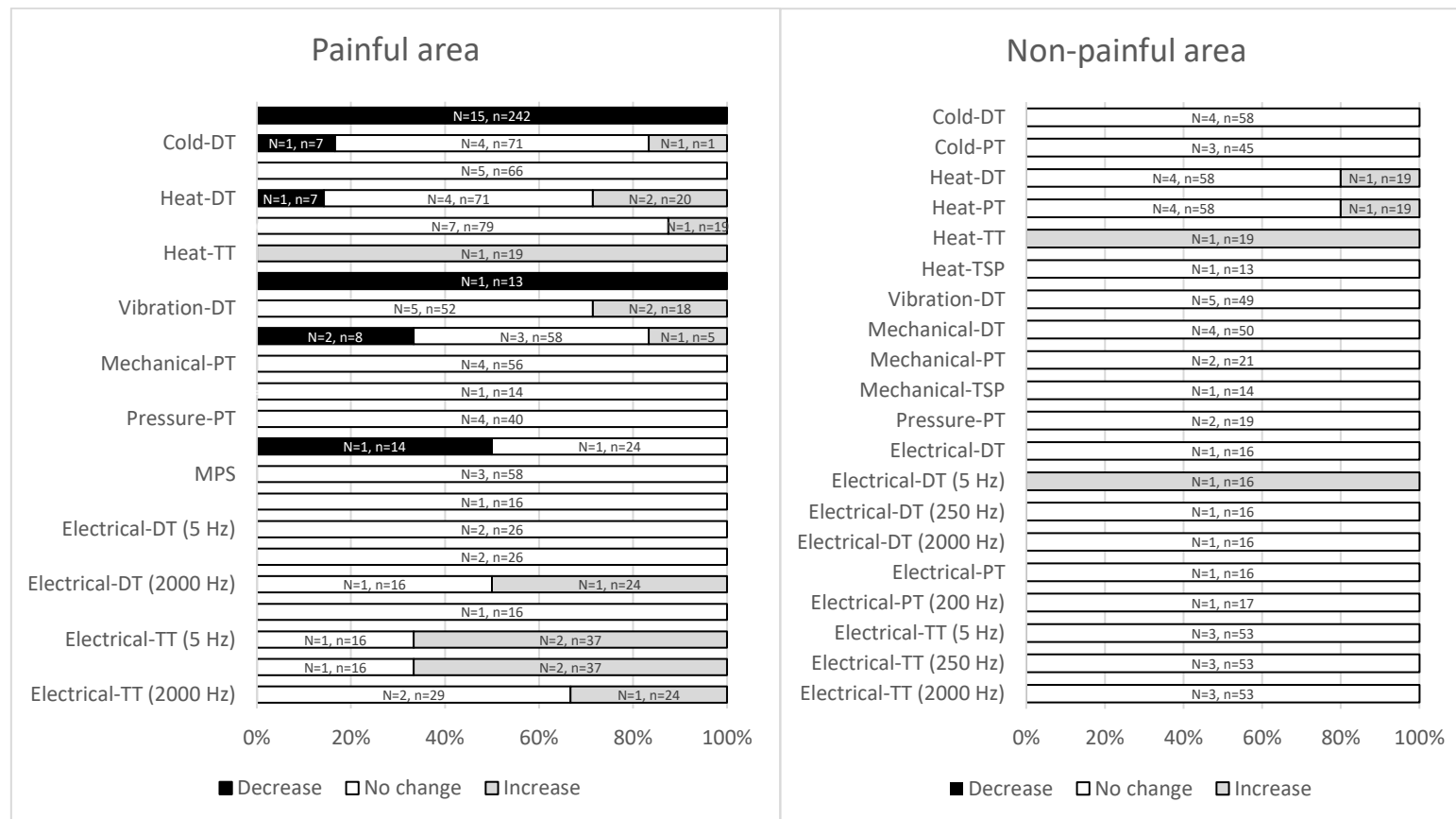
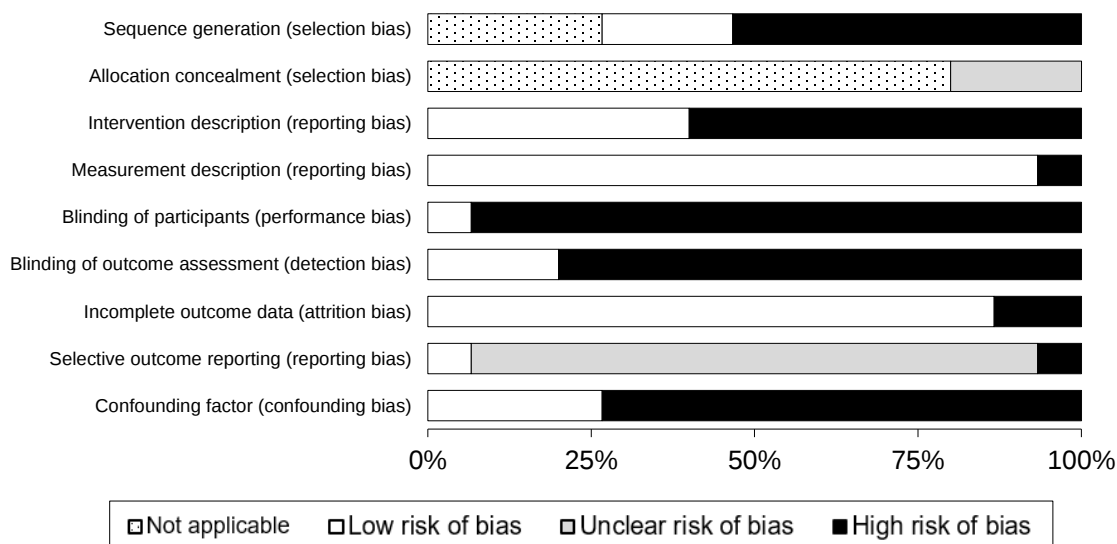


Figure 2.2 : Summary of sensory perception variations with tonic SCS in painful and non-painful areas.

DMA, dynamic mechanical allodynia; DT, detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; N, number of studies; n, number of patients overall; PT, pain threshold; TSP, temporal summation of pain; TT, tolerance threshold.

A



B

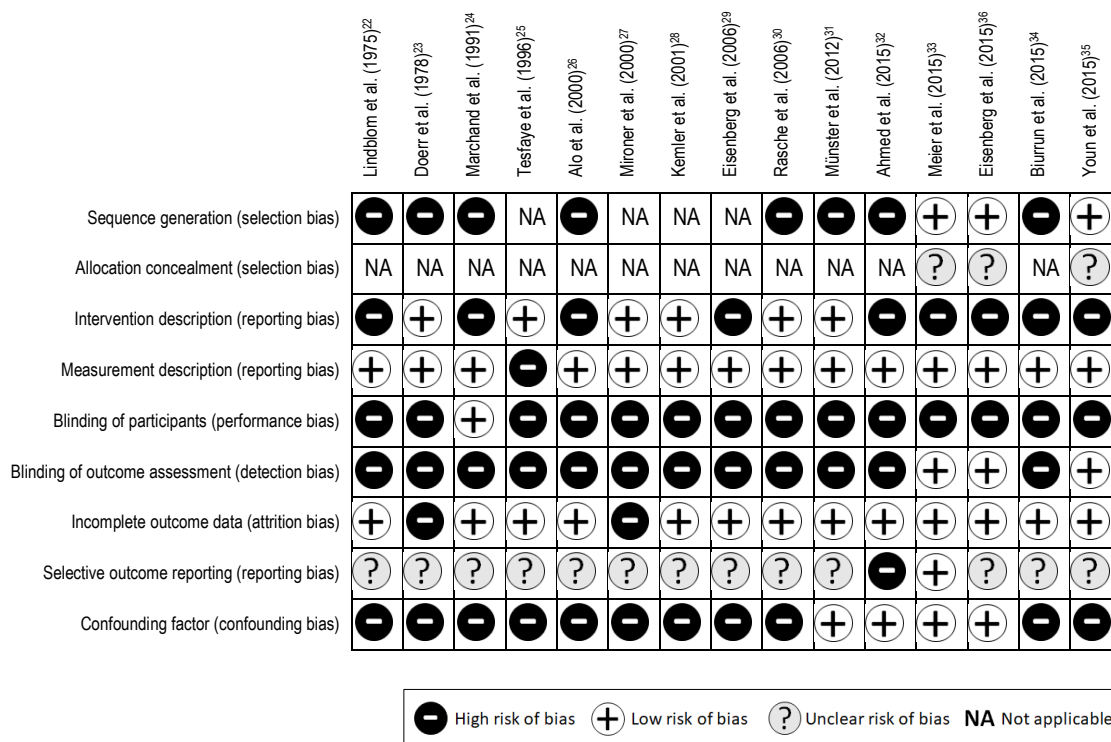


Figure 2.3 : Risk of bias of included studies. A: Pooled risk of bias of included studies. B: Individual risk of bias for each study included.

2.11 Supplementary files

#	Research	Results
1	spinal cord stimulation/	177
2	(stimulation adj5 ("spinal cord" or "posterior column" or "posterior columns" or "dorsal column" or "dorsal columns")).mp.	4030
3	SCS.mp.	4569
4	neuromodulation.mp.	3341
5	1 or 2 or 3 or 4	10926
6	Chronic Pain/	3067
7	(chronic adj5 ("pain" or "pains")).mp.	42960
8	failed back surgery syndrome/	140
9	low back pain/	14559
10	("Failed Back Surgery Syndrome" or "FBSS" or "failed back syndrome" or "FBS" or "post-laminectomy syndrome" or (back adj5 (pain or pains))).mp.	50156
11	("complex regional pain syndrome" or "CRPS" or "reflex sympathetic dystrophy" or "RSD" or "caUnited Statesigia" or "reflex neurovascular dystrophy" or "RND" or "amplified musculoskeletal pain syndrome" or "AMPS").mp.	19627
12	angina pectoris/ or acute coronary syndrome/ or angina, unstable/ or angina, stable/ or microvascular angina/	45852
13	(angina adj5 ("pectoris" or "coronary syndrome" or "unstable" or "stable" or "microvascular")).mp.	50675
14	("medullar lesion" or "medullar lesions").mp.	26
15	((("alcoholic" or "alcohol") adj5 ("neuropathy" or "neuropathies" or "polyneuropathy" or "polyneuropathies" or "polyneuritis" or "polyneuritides")).mp.	452
16	Diabetic Neuropathies/	12136
17	(diabetic adj5 ("neuropathy" or "neuropathies" or "neuralgia" or "neuralgias" or "poluneuropathy" or "polyneuropathies" or "mononeuropathy" or "mononeuropathies" or "amyotrophy" or "amyotrophies")).mp.	15057
18	((("peripheral nerve" or "peripheral nerves") adj5 ("damage" or "damages" or "injury" or "injuries" or "trauma")).mp.	8267
19	((("Raynaud's" or "Raynauds" or "Raynaud") adj5 ("phenomenon" or "disease" or "diseases")) or ("Cold Fingers" adj5 "Hereditary")).mp.	7706
20	Radiculopathy/	3679
21	("radiculopathy" or "radiculopathies" or "radicular pain" or "radiculitis" or "radiculitides" or (root adj5 ("avulsion" or "alvulsions" or "disorder" or "disorders" or "compression" or "compressions"))).mp.	9851
22	Visceral Pain/	189
23	(visceral adj5 ("pain" or "pains")).mp.	1952
24	("cancer" adj5 ("pain" or "pains")).mp.	9237
25	Phantom Limb/	1535
26	((("phantom" or "amputation" or "stump") adj5 ("pain" or "pains" or "painful")).mp.	1712
27	((("neuropathy" or "neuropathies") adj5 "post-herpetic").mp.	60
28	raynaud disease/	5828
29	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	216458
30	5 and 29	1674

Table S2.1 : Medline research strategy with Ovid's interface.

Table S2.2 : Tool used for assessing risk of bias in included studies.

SELECTION BIAS	
Random sequence generation for StimOn vs. StimOff (Cochrane)	
<i>Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomized sequence.</i>	
Low risk of bias	A study should ideally enroll all consecutive, or a random sample of, eligible patients with suspected disease. The investigators describe a random component in the sequence generation process, such as: •Referring to a random number table; •Using a computer random number generator; •Coin tossing; •Shuffling cards or envelopes; •Throwing dice; •Drawing of lots; •Minimization.
High risk of bias	The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example: •Sequence generated by odd or even date of birth; •Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; •Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. Other non-random approaches are used much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example: •Allocation by judgement of the clinician; •Allocation by preference of the participant; •Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; •Allocation by availability of the intervention.
Unclear risk of bias	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of "Low risk" or "High risk".
Allocation concealment StimOn vs StimOff (Cochrane)	
<i>Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.</i>	
Low risk of bias	Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation: •Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); •Sequentially numbered drug containers of identical appearance; •Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.

High risk of bias	Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on: •Using an open random allocation schedule (e.g., a list of random numbers); •Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g., if envelopes were unsealed or non-opaque or not sequentially numbered); •Alternation or rotation; •Date of birth; •Case record number; •Any other explicitly unconcealed procedure.
Unclear risk of bias	Insufficient information to permit judgement of "Low risk" or "High risk". This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example, if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.
REPORTING BIAS	
Intervention description (Downs and Black)	
<i>Reporting bias due to the description of the intervention (SCS)</i>	
Low risk of bias	Intervention status is well defined and based solely on information collected at the time of intervention or some aspects of the assignments of intervention status were determined retrospectively.
High risk of bias	Intervention status is not well defined, or major aspects of the assignments of intervention status were determined in a way that could have been affected by knowledge of the outcome.
Unclear risk of bias	No definition of intervention or no explanation of the source of information about intervention status.
Outcomes measurement description (Downs and Black)	
<i>Reporting bias due to the description of the outcomes measurement</i>	
Low risk of bias	The methods of outcome assessment were clearly described.
High risk of bias	The methods of outcome assessment were not well described.
Unclear risk of bias	No information is reported about the methods of outcome assessment.
PERFORMANCE BIAS	
Blinding of participants: ON vs OFF stimulation (Cochrane)	
<i>Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.</i>	

Low risk of bias	Any one of the following: •No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; •Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
High risk of bias	Any one of the following: •No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; •Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.
Unclear risk of bias	Any one of the following: •Insufficient information to permit judgement of “Low risk” or “High risk”; •The study did not address this outcome.
DETECTION BIAS	
Blinding of outcome assessment (Cochrane)	
<i>Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors (the person who is collecting data).</i>	
Low risk of bias	Any one of the following: •No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome assessment is not likely to be influenced by lack of blinding; •Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
High risk of bias	Any one of the following: •No blinding of outcome assessment, and the outcome assessment is likely to be influenced by lack of blinding; •Blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
Unclear risk of bias	Any one of the following: •Insufficient information to permit judgement of “Low risk” or “High risk”; •The study did not address this outcome.

ATTRITION BIAS	
Incomplete outcome data (Cochrane)	
<i>Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.</i>	
Low risk of bias	Any one of the following: •No missing outcome data; •Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); •Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; •For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; •For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; •Missing data have been imputed using appropriate methods.
High risk of bias	Any one of the following: •Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; •For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; •For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; •"As-treated" analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; •Potentially inappropriate application of simple imputation.
Unclear risk of bias	Any one of the following: •Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of "Low risk" or "High risk" (e.g., number randomized not stated, no reasons for missing data provided); •The study did not address this outcome.
REPORTING BIAS	
Selective reporting (Cochrane)	
<i>Reporting bias due to selective outcome reporting.</i>	

Low risk of bias	Any of the following: •The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; •The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
High risk of bias	Any one of the following: •Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; •One or more primary outcomes are reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; •One or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); •One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; •The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
Unclear risk of bias	Insufficient information to permit judgement of "Low risk" or "High risk". It is likely that the majority of studies will fall into this category.
CONFOUNDING BIAS	
Bias due to confounding (ACROBAT-NRSI)	
<i>Confounding bias due to an extraneous factor, rather than the factors of interest, the intervention (SCS) or exposure (QST), that influenced the results.</i>	
Low risk of bias	No confounding expected or confounding expected, all known critically important confounding domains (medication, pain therapies other than SCS) appropriately measured and adjusted for.
High risk of bias	At least one known critically important domain (medication, pain therapies other than SCS) not appropriately measured, or not adjusted for.
Unclear risk of bias	No information on whether confounding might be present.

Authors (protocol registry number)	Preliminary result (journal; year)	Diagnosis (n)	Method	Effect of SCS on painful area	Effect of SCS on non- painful area	Status of the study
Haslam et al. (NA)	Yes (<i>Neuromodulation</i> , 2009) ³⁷	CRPS (29)	Pre/Post	↓ Chronic pain, DMA	-	NA
MacIver et al. (NA)	Yes (<i>Eur J Pain</i> , 2010) ³⁸	NP (56)	On/Off	SCS tends to normalize: Heat-DT, Heat-PT, Cold- DT, Sharpness, DMA, Brushing-TS, MPS, DMA area Ø Mechanical-DT, Punctuate hyperalgesia, Punctuate-TS	NA	NA
Riesenberg et al. (NA)	Yes (<i>Pain Med</i> , 2010) ³⁹	NP (15)	On/Off crossover randomized design	↓ Area of secondary hyperalgesia (around heat application)	-	Finished, but the results will not be published†
Steyvers et al. (NA)	Yes (<i>Eur J Pain</i> , 2011) ⁴⁰	FBSS (15)	Pre/Post	(n=10 success group) ↓ Chronic pain ↑ Pressure-PT Ø Electrical-PT	NA	Finished, but the results will not be published†
Vanlint et al. (NA)	Yes <i>Eur J Pain</i> , 2010) ⁷⁷ (<i>Neuromodulation</i> , 2011) ⁴¹	CRPS (21) FBSS (14) Other NP (15)	On/Off	↓ Area of hyperalgesia ↓ Mechanical-PT	-	Finished, but the results will not be published†
Mavrocordatos et al. (NA)	Yes (<i>Pain Pract</i> , 2012) ⁴²	FBSS (7)	On/Off	↓ Chronic pain, Cold-DT ↑ Heat-DT Ø Cold-PT, Heat-PT	NA	Ongoing† (last reply in April 2014)
Nurmikko et al. (ISRCTN36818685)	Yes (<i>Neuromodulation</i> , 2013) ⁴³	MS (10) Peripheral NP (10)	On/Off	Peripheral NP: ↓ Chronic pain, SCS tends to normalize mechanical-DT MS: ↓ Chronic pain Ø Mechanical-DT	NA	Ongoing† (last reply in July 2015)
Mehta et al. (NA)	Yes (<i>Neuromodulation</i> , 2015) ⁵⁰	CRPS (1)	Pre/Post	↓ Chronic pain ↑ Pressure-PT	-	NA
Campbell et al. (<i>Pain Med</i> , 2015) ⁴⁴	No	CRPS (NA) FBSS (NA) Low back pain (NA) Lower limb pain (NA) CRPS (NA)	Pre/Post	Tests: DMA, Heat-PT, Pressure- PT, MPS	NA	Ongoing† (last reply in December 2017)
Kriek et al. (ISRCTN36655259, <i>BMC Musculoskelet Disord</i> , 2015) ⁴⁵	No	CRPS (NA)	Pre/Post	Tests: Electrical-DT, Electrical- PT, Electrical-TT	-	Will be submitted soon† (last reply in March 2016)

Table S2.3 : Methodological description of included abstracts.

↓, threshold decrease (for threshold evaluation = sensitivity increase); ↑, threshold increase (for threshold evaluation = sensitivity decrease); Ø, unchanged; *pain intensity score; DMA, dynamic mechanical allodynia; DT, detection threshold; Hz, hertz; MPS, mechanical pain sensitivity; PT, pain threshold; TSP, temporal summation of pain; TT, tolerance threshold; †, author answer; §, post-hoc statistical analyses based on individual data from the authors.

Table S2.4 : Summary of the effect of SCS on the non-painful area of included articles.

Outcome	On vs. Off stimulation								Pre vs. Post implantation			
	Lindblom et al. (1975) ²²	Doerr et al. (1978) ²³	Alo et al. (2000) ²⁶	Rasche et al. (2006) ³⁰	Ahmed et al. (2015) ³²	Meier et al. (2015) ³³	Biurun et al. (2015) ³⁴	Eisenberg et al. (2015) ³⁶	Tesfaye et al. (1996) ²⁵	Mironer et al. (2000) ²⁷	Kemler et al. (2001) ²⁸	Eisenberg et al. (2006) ²⁹
Cold-DT	-	-	-	Ø	-	Ø	-	-	-	-	Ø	Ø
Cold-PT	-	-	-	Ø	-	Ø	-	-	-	-	Ø	-
Heat-DT	-	-	-	Ø	↑	Ø	-	-	-	-	Ø	Ø
Heat-PT	-	-	-	Ø	↑	Ø	-	-	-	-	Ø	Ø
Heat-TT	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
Heat-TPS*	-	-	-	-	-	-	-	Ø	-	-	-	-
Vibration-DT	Ø	-	-	Ø	-	Ø	-	-	Ø	-	-	Ø
Mechanical-DT	Ø	-	-	Ø	-	Ø	-	-	-	-	Ø	-
Mechanical-PT	-	-	-	Ø	-	Ø	-	-	-	-	-	-
Mechanical-TPS*	-	-	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-
Pressure-PT	Ø	-	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-
Electrical-DT	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrical-DT (5 Hz)	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrical-DT (250 Hz)	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrical-DT (2000 Hz)	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrical-PT	-	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrical-PT (200Hz)	-	-	-	-	-	-	Ø	-	-	-	-	-
Electrical-TT (5 Hz)	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	Ø	-	Ø
Electrical-TT (250 Hz)	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	Ø	-	Ø
Electrical-TT (2000 Hz)	-	-	Ø	-	-	-	-	-	-	Ø	-	Ø

↓, threshold decrease (for threshold evaluation = sensitivity increase); ↑, threshold increase (for threshold evaluation = sensitivity decrease); Ø, unchanged; *pain intensity score; DMA, dynamic mechanical allodynia; DT, detection threshold; Hz, hertz; MPS, mechanical pain sensitivity; PT, pain threshold; TSP, temporal summation of pain; TT, tolerance threshold; †, author answer; §, post-hoc statistical analyses based on individual data from the authors.

Authors	Effect of SCS on painful area	Effect of SCS on non-painful area
Lindblom et al. ²²	↓ Chronic pain ↑ Vibration-DT, Mechanical-DT Ø Pressure-PT	Ø Vibration-DT, Mechanical-DT, Pressure-PT
Doerr et al. ²³	↓ Chronic pain Ø Electrical-DT, Electrical-PT	Ø Electrical-DT, Electrical-PT
Marchand et al. ²⁴	↓ Chronic pain ↑ Heat-PT	-
Tesfaye et al. ²⁵	↓ Chronic pain Ø Vibration-DT	Ø Vibration-DT
Alo et al. ²⁶	↓ Chronic pain ↑ Electrical-DT (2000 Hz) Ø Electrical-DT (250, 5 Hz), Electrical-TT (2000, 250, 5 Hz)	↑ Electrical-DT (5 Hz) Ø Electrical-DT (2000, 250 Hz) Electrical-TT (2000, 250, 5 Hz)
Mironer et al. ²⁷	Ø n=10: Electrical-DT (2000, 250, 5 Hz) Responders n=15: ↓ Chronic pain, ↑ Electrical-TT (2000, 250, 5 Hz) Non-responders n=9: Ø Chronic pain, ↓ Electrical-TT (2000, 250, 5 Hz)	Ø n=7: Electrical-TT (2000, 250, 5 Hz)
Kemler et al. ²⁸	↓ Chronic pain Ø Mechanical-DT, Mechanical-PT, Heat-DT, Heat-PT, Cold-DT, Cold-PT, DMA, MPS	Ø Mechanical-DT, Heat-DT, Heat-PT, Cold-DT, Cold-PT
Eisenberg et al. ²⁹	↓ Chronic pain ↑ Vibration-DT, Electrical-TT (250, 5 Hz) Ø Cold-DT, Heat-DT, Heat-PT, Electrical-TT (2000 Hz)	Ø Vibration-DT, Electrical-TT (2000, 250, 5 Hz), Cold-DT, Heat-DT, Heat-PT
Rasche et al. ³⁰	↓ Chronic pain, Cold-DT, Heat-DT, Mechanical-DT Ø Cold-PT, Heat-PT, Vibration-DT, Mechanical-PT	Ø Cold-DT, Heat-DT, Mechanical-DT, Mechanical-PT, Cold-PT, Heat-PT, Vibration-DT
Münster et al. ³¹	↓ Chronic pain, Mechanical-DT ↑ Cold-DT, Heat-DT Ø Cold-PT, Heat-PT, Mechanical-PT, Vibration-DT, Pressure-PT	-
Ahmed et al. ³²	↓ Chronic pain ↑ Heat-DT, Heat-PT, Heat-TT	↑ Heat-DT, Heat-PT, Heat-TT
Meier et al. ³³	↓ Chronic pain (50%), Area of DMA Ø Mechanical-DT, Mechanical-PT, Pressure-PT, Vibration-DT, Cold-DT, Heat-DT, Cold-PT, Heat-PT, Mechanical-TSP, Area of MPS	Ø Mechanical-DT, Mechanical-PT, Pressure-PT, Vibration-DT, Cold-DT, Heat-DT, Cold-PT, Heat-PT, Mechanical-TSP
Biurrun et al. ³⁴	↓ Chronic pain	Ø Electrical-PT (200 Hz)
Youn et al. ³⁵	↓ Chronic pain† Ø Cold-DT, Heat-DT, Cold-PT, Heat-PT, Mechanical-DT, MPS, Vibration-DT, Pressure-PT	-
Eisenberg et al. ³⁶	↓ Chronic pain, Heat-TSP	Ø Heat-TSP

Table S2.5 : Compilation of results of included articles.

↓, decrease (for threshold evaluation = sensitivity increase); ↑, increase (for threshold evaluation = sensitivity decrease); Ø, unchanged; DMA, dynamic mechanical allodynia; DT, detection threshold; Hz, hertz; MPS, mechanical pain sensitivity; PT, pain threshold; TSP, temporal summation of pain; TT, tolerance threshold; †, author answer; §, post-hoc statistical analyses based on individual data from the authors.

		QST parameter	No stimulation	Stimulation	P value
Painful and stimulated area	Alo et al. ²⁶	Electrical-DT (2000 Hz)	4.3±1.5 mA	5.4±2.2 mA	<0.005
	Mironer et al. ²⁷	Electrical-TT (5 Hz)	Mean increase of 0.77 mA per frequency measured		<0.05
		Electrical-TT (250 Hz)			
		Electrical-TT (2000 Hz)			
	Rasche et al. ³⁰	Cold-DT	19.8±8.2 °C	27.1±2.1 °C	<0.01
		Heat-DT	42.3±2.4 °C	38.6±2.4 °C	<0.01
		Mechanical-DT	181.0±46.4 mN	125.7±45.1 mN	<0.01
	Eisenberg et al. ²⁹	Vibration-DT	5.2±5.0 µm	9.8±11.5 µm	<0.05
		Electrical-TT (5 Hz)	12.8±5.9 mA	14.9±9.0 mA	<0.05
		Electrical-TT (250 Hz)	10.3±4.3 mA	11.7±6.5 mA	<0.05
	Münster et al. ³¹	Cold-DT	25.6 °C	22.5 °C	A difference of at least 2 standard deviations compared with the mean of the control group
		Heat-DT	36.3 °C	39.4 °C	
		Mechanical-DT	453 mN	218 mN	
	Ahmed et al. ³²	Heat-DT	38.7 °C	39.9 °C	0.036
		Heat-PT	46.5 °C	47.6 °C	0.009
		Heat-TT	50.1 °C	50.7 °C	0.036
	Eisenberg et al. ³⁶	Heat-TSP	32.0±33*	19±24*	0.017
Non-painful area	Alo et al. ²⁶	Electrical-DT (5 Hz)	0.16±0.2 mA	0.24±0.2 mA	<0.007
	Ahmed et al. ³²	Heat-DT	38.18 °C	40.00 °C	0.041
		Heat-PT	45.81 °C	47.75 °C	0.009
		Heat-TT	50.18 °C	50.63 °C	0.052

Table S2.6 : Overview of the statistically significant changes in QST parameters in painful and non-painful areas.

DT, detection threshold; Hz, hertz; mA, milliamp; mN, millinewton; PT, pain threshold; TSP, temporal summation of pain; TT, tolerance threshold; µm, micrometer; °C, degree Celsius; * visual analogue scale score (0-100).

2.12 References

1. Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ. Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *Pain Pract.* Jul 2014;14(6):489-505.
2. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, et al. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract.* Apr 2017;17(4):533-545.
3. Bentley LD, Duarte RV, Furlong PL, Ashford RL, Raphael JH. Brain activity modifications following spinal cord stimulation for chronic neuropathic pain: A systematic review. *Eur J Pain.* Apr 2016;20(4):499-511.
4. Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B. Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: role of the locus coeruleus. *Neuroscience.* Dec 3 2013;253:426-434.
5. Buonocore M, Bonezzi C, Barolat G. Neurophysiological evidence of antidromic activation of large myelinated fibres in lower limbs during spinal cord stimulation. *Spine (Phila Pa 1976).* Feb 15 2008;33(4):E90-93.
6. Hunter JP, Ashby P. Segmental effects of epidural spinal cord stimulation in humans. *J Physiol.* Feb 1 1994;474(3):407-419.
7. Mammis A. *Spinal Cord Stimulation: Principles and Practice*: Nova Science Publishers, Incorporated; 2016.
8. Grider JS, Manchikanti L, Carayannopoulos A, et al. Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician.* Jan 2016;19(1):E33-54.
9. Wille F, Breel JS, Bakker EW, Hollmann MW. Altering Conventional to High Density Spinal Cord Stimulation: An Energy Dose-Response Relationship in Neuropathic Pain Therapy. *Neuromodulation.* Jan 2017;20(1):71-80.
10. Chakravarthy K, Kent AR, Raza A, Xing F, Kinfe TM. Burst Spinal Cord Stimulation: Review of Preclinical Studies and Comments on Clinical Outcomes. *Neuromodulation.* Feb 12 2018.
11. Chakravarthy K, Richter H, Christo PJ, Williams K, Guan Y. Spinal Cord Stimulation for Treating Chronic Pain: Reviewing Preclinical and Clinical Data on Paresthesia-Free High-Frequency Therapy. *Neuromodulation.* Jan 2018;21(1):10-18.
12. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg.* Jul-Aug 1967;46(4):489-491.
13. Nashold BS, Jr., Friedman H. Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report on 30 patients. *J Neurosurg.* May 1972;36(5):590-597.
14. Krainick JU, Thoden U. Experience with dorsal column stimulation (DCS) in the operative treatment of chronic intractable pain. *J Neurosurg Sci.* Jul-Sep 1974;18(3):187-189.
15. Larson SJ, Sances A, Jr., Riegel DH, Meyer GA, Dallmann DE, Swiontek T. Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg.* Aug 1974;41(2):217-223.
16. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* Jan 2006;10(1):77-88.
17. Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain.* Sep 2013;154(9):1807-1819.

18. Benzon H, Raja SN, Fishman SE, Liu SS, Cohen SP. *Essentials of Pain Medicine. Chapter 1: Anatomy and Physiology of Somatosensory and Pain Processing*: Elsevier Health Sciences; 2011.
19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*: The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org. ; 2011.
20. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT- NRSI), Version 1.0.0, 24 September 2014. Available from <http://www.riskofbias.info>
21. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. Jun 1998;52(6):377-384.
22. Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain*. Sep 1975;1(3):257-270.
23. Doerr M, Krainick JU, Thoden U. Pain perception in man after long term spinal cord stimulation. *J Neurol*. Mar 9 1978;217(4):261-270.
24. Marchand S, Bushnell MC, Molina-Negro P, Martinez SN, Duncan GH. The effects of dorsal column stimulation on measures of clinical and experimental pain in man. *Pain*. Jun 1991;45(3):249-257.
25. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*. Dec 21-28 1996;348(9043):1698-1701.
26. Alo KM, Chado HN. Effect of spinal cord stimulation on sensory nerve conduction threshold functional measures. *Neuromodulation*. Aug 2000;3(3):145-154.
27. Mironer YE, Somerville JJ. Pain tolerance threshold: a pilot study of an objective measurement of spinal cord stimulator trial results. *Pain Med*. Jun 2000;1(2):110-115.
28. Kemler MA, Reulen JP, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, van den Wildenberg FA. Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: a randomized trial. *Anesthesiology*. Jul 2001;95(1):72-80.
29. Eisenberg E, Backonja MM, Fillingim RB, et al. Quantitative sensory testing for spinal cord stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Pain Pract*. Sep 2006;6(3):161-165.
30. Rasche D, Ruppolt MA, Kress B, Unterberg A, Tronnier VM. Quantitative sensory testing in patients with chronic unilateral radicular neuropathic pain and active spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. Jul 2006;9(3):239-247.
31. Münster T, Tiebel N, Seyer H, Maihöfner C. Modulation of Somatosensory Profiles by Spinal Cord Stimulation in Primary Raynaud's Syndrome. *Pain Practice*. 2012;12(6):469-475.
32. Ahmed SU, Zhang Y, Chen L, et al. Effects of Spinal Cord Stimulation on Pain Thresholds and Sensory Perceptions in Chronic Pain Patients. *Neuromodulation*. Jul 2015;18(5):355-360.
33. Meier K, Nikolajsen L, Sorensen JC, Jensen TS. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. *Clin J Pain*. May 2015;31(5):384-392.
34. Biurrun Manresa JA, Sorensen J, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. Dynamic Changes in Nociception and Pain Perception After Spinal Cord Stimulation in Chronic Neuropathic Pain Patients. *Clin J Pain*. Dec 2015;31(12):1046-1053.

35. Youn Y, Smith H, Morris B, Argoff C, Pilitsis JG. The Effect of High-Frequency Stimulation on Sensory Thresholds in Chronic Pain Patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2015;93(5):355-359.
36. Eisenberg E, Burstein Y, Suzan E, Treister R, Aviram J. Spinal cord stimulation attenuates temporal summation in patients with neuropathic pain. *Pain.* Mar 2015;156(3):381-385.
37. Haslam C, Bird C, Cox A, et al. A retrospective case series evaluating the impact of spinal cord stimulation on the symptoms associated with CRPS. *Neuromodulation.* 2011;14(2):187.
38. MacIver K, Harmon D, Nurmikko T. The effect of spinal cord stimulation (SCS) on sensory changes in neuropathic pain. *European Journal of Pain Supplements.* 2010;4(1):116-117.
39. Riesenberger T, Platt B, Hope R, Kormylo N, Wallace M. The effects of spinal cord stimulation on experimentally induced secondary hyperalgesia. *Pain Medicine.* 2010;11(2):299-300.
40. Steyvers M, Wilder-Smith OH, Groen GJ, Van Dongen RT, Vissers KC. Conditioned pain modulation as a predictor of pain reduction following spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome? *European Journal of Pain Supplements.* 2011;5(1):96.
41. Vanlint N, Raheem TMA, Sparkes E, Raphael JH, Ashford RL. A comparison of the efficacy of the spinal cord stimulator in overcoming surface hyperalgesia in several neuropathic pain conditions. *Neuromodulation.* 2011;14(5):459.
42. Mavrocordatos P, Laverdiere M, Haselbach N, et al. Quantitative sensory testing (QST) changes in spinal cord stimulation (SCS) implanted patients: A new assessment tool. *Pain Practice.* 2012;12:175-176.
43. Nurmikko TJ, MacIver K, Bird C, Draper M, Boggild M. Spinal cord stimulation for the treatment of central pain in MS. *Neuromodulation.* 2013;16(2):e17.
44. Campbell CM, Buenaver LF, Raja SN, et al. Dynamic Pain Phenotypes are Associated with Spinal Cord Stimulation-Induced Reduction in Pain: A Repeated Measures Observational Pilot Study. *Pain Med.* Jul 2015;16(7):1349-1360.
45. Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, Huygen FJ. Comparison of tonic spinal cord stimulation, high-frequency and burst stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a double-blind, randomised placebo controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:222.
46. Nurmikko T. The effect of spinal cord stimulation (SCS) on allodynia in patients with neuropathic pain. ISRCTNregistry: ISRCTN51597459. Available at: <http://www.isrctn.com/ISRCTN51597459>. 2015.
47. Pilitsis J, Yeung P, Belasen A, Rizvi K, Prusik J, Argoff C. Tonic vs burst Comparison of Sensory Thresholds with Bursting and Tonic Spinal Cord Stimulation (10541). *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.* 2016;19(3):e1-e158.
48. Bordeleau M. CS, Prudhomme M. Effects of Spinal Cord Stimulation on Sensory Perceptions of Chronic Pain Patients. ClinicalTrial.gov: NCT02837822. Available at [:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02837822](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02837822) 2017.
49. Ramaswamy SW, T.; Mehta, V. Sensory profiling of patients undergoing spinal cord stimulation for neuropathic back and leg pain following failed back surgery syndrome. *British Journal of Pain.* 2017;11(2_suppl):5-96.
50. Mehta V, Poply K, Casey L, Alamgir A, Wodehouse T. Peripheral and central sensitization characterization following adaptive stimulation (SCS) technology in lower limb CRPS (129). *Neuromodulation.* 2015;18:e13–e106.
51. Drouot X, Nguyen JP, Peschanski M, Lefaucheur JP. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain.* Jul 2002;125(Pt 7):1660-1664.

52. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. Nov 19 1965;150(3699):971-979.
53. Song Z, Meyerson BA, Linderorth B. Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Pain*. Jul 2011;152(7):1666-1673.
54. Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, Linderorth B. Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA(B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett*. May 15 1998;247(2-3):183-186.
55. Sato KL, King EW, Johanek LM, Sluka KA. Spinal cord stimulation reduces hypersensitivity through activation of opioid receptors in a frequency-dependent manner. *Eur J Pain*. Apr 2013;17(4):551-561.
56. Duggan AW, Foong FW. Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat. *Pain*. Jul 1985;22(3):249-259.
57. Guan Y, Wacnik PW, Yang F, et al. Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology*. Dec 2010;113(6):1392-1405.
58. Rees H, Roberts MH. Activation of cells in the anterior pretectal nucleus by dorsal column stimulation in the rat. *J Physiol*. Oct 1989;417:361-373.
59. El-Khoury C, Hawwa N, Baliki M, Atweh SF, Jabbur SJ, Saade NE. Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience*. 2002;112(3):541-553.
60. Meier K, Jensen TS, Christensen BM, Molgaard ME, Sorensen JC, Nikolajsen L. Reduced areas of spontaneous neuropathic pain after spinal cord stimulation treatment. *Clin J Pain*. Mar 2014;30(3):232-237.
61. Wolter T, Winkelmuller M. Continuous versus intermittent spinal cord stimulation: an analysis of factors influencing clinical efficacy. *Neuromodulation*. Jan-Feb 2012;15(1):13-19; discussion 20.
62. Saade NE, Jabbur SJ. Nociceptive behavior in animal models for peripheral neuropathy: spinal and supraspinal mechanisms. *Prog Neurobiol*. Sep 2008;86(1):22-47.
63. Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, et al. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)15O PET study. *Neuroimage*. Feb 1 2010;49(3):2564-2569.
64. Deogaonkar M, Sharma M, Oluigbo C, et al. Spinal Cord Stimulation (SCS) and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Modulation of Cortical Connectivity With Therapeutic SCS. *Neuromodulation*. Feb 2016;19(2):142-153.
65. Wolter T, Kiemen A, Porzelius C, Kaube H. Effects of sub-perception threshold spinal cord stimulation in neuropathic pain: a randomized controlled double-blind crossover study. *Eur J Pain*. May 2012;16(5):648-655.
66. Konopka KH, Harbers M, Houghton A, et al. Bilateral sensory abnormalities in patients with unilateral neuropathic pain; a quantitative sensory testing (QST) study. *PLoS One*. 2012;7(5):e37524.
67. Zhang Y, Ahmed S, Vo T, et al. Increased pain sensitivity in chronic pain subjects on opioid therapy: a cross-sectional study using quantitative sensory testing. *Pain Med*. May 2015;16(5):911-922.
68. Hsu ES. Medication Overuse in Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep*. Jan 2017;21(1):2.

69. Courtney P, Espinet A, Mitchell B, et al. Improved Pain Relief With Burst Spinal Cord Stimulation for Two Weeks in Patients Using Tonic Stimulation: Results From a Small Clinical Study. *Neuromodulation*. Jul 2015;18(5):361-366.
70. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. *Neuromodulation*. Aug 2017;20(6):525-533.
71. Eldabe S, Kern M, Peul W, Green C, Winterfeldt K, Taylor RS. Assessing the effectiveness and cost effectiveness of subcutaneous nerve stimulation in patients with predominant back pain due to failed back surgery syndrome (SubQStim study): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials*. Jun 25 2013;14:189.
72. Mekhail NA, Estemalik E, Azer G, Davis K, Tepper SJ. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: Randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience. *Pain Pract*. Jun 2017;17(5):669-677.
73. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients. *J Headache Pain*. Dec 2016;17(1):68.
74. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The Efficacy and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Treatment for Neuropathic Pain: A Literature Review. *Neuromodulation*. Sep 28 2017.
75. Keifer OP, Jr., Riley JP, Boulis NM. Deep brain stimulation for chronic pain: intracranial targets, clinical outcomes, and trial design considerations. *Neurosurg Clin N Am*. Oct 2014;25(4):671-692.
76. Angst F, Aeschlimann A, Angst J. The minimal clinically important difference raised the significance of outcome effects above the statistical level, with methodological implications for future studies. *J Clin Epidemiol*. Feb 2017;82:128-136.

Chapitre 3 - Effects of tonic spinal cord stimulation on external mechanical and thermal stimuli perception using quantitative sensory testing: a multicenter stimulation ON-OFF study on chronic pain patients

3.1 Résumé

La stimulation spinale médullaire (SSM) tonique est utilisée pour traiter la douleur neuropathique. La SSM consiste en l'implantation d'un générateur d'impulsions qui induit une sensation de paresthésies dans la zone affectée grâce à une ou plusieurs électrodes épidurales. Le but de cette étude était de vérifier, chez des patients souffrant de douleur chronique, l'impact de la SSM tonique sur la perception sensorielle de stimuli mécaniques et thermiques à l'aide de tests sensoriels quantitatifs (TSQ).

Une étude transversale à deux temps de mesure fut réalisée chez 48 patients SDRC et LCPC, présentant des douleurs d'origine neuropathique aux jambes, recrutés dans trois établissements. Deux visites furent réalisées (neurostimulateur activé vs désactivé) dans un ordre randomisé. Les TSQ comprenaient 9 tests ayant pour but l'évaluation de seuils de détection (froid, chaleur, toucher, vibration), de seuils douloureux (froid, chaleur, pression), ainsi que l'évaluation de l'allodynie mécanique et de la sommation temporelle. Les TSQ ont été répétés à chacune des visites en suivant un protocole standardisé. Trois sites ont été testés: le membre le plus douloureux couvert par les paresthésies induites par la SSM (cible), le membre contralatéral et le membre ipsilatéral au membre cible. Puisque les données ne suivaient une distribution normale, des tests non-paramétriques de classement signés Wilcoxon ont été utilisés pour comparer la différence moyenne entre On et Off pour chaque paramètre TSQ à chaque zone testée. Les valeurs $P < 0,05$ ont été jugées significatives.

De manière générale, la SSM ne semble pas avoir affecté la majorité des paramètres TSQ évalués. Il a été toutefois noté que les patients ressentaient significativement moins la sensation de toucher au niveau de la région ipsilatérale ($0,4 \pm 0,9$ g, valeur $p = 0,0125$) et étaient moins sensibles au niveau de la région contralatérale pour la sommation temporelle de la douleur ($4,9 \pm 18,1$ sur une échelle visuelle analogique 0-100, valeur $p = 0,0056$).

Il demeure difficile de dire si ces changements étaient cliniquement significatifs afin d'induire des changements dans la vie quotidienne des patients. Globalement, nos résultats suggèrent que la SSM a peu pas d'effet sur la perception sensorielle.

3.2 Abstract

Objectives: Tonic spinal cord stimulation (SCS) is currently used to treat neuropathic pain. With this type of stimulation, an implantable pulse generator generates electrical paresthesias in the affected area through one or more epidural leads. The goal of this study was to evaluate the impact of tonic SCS on the sensory perception of chronic pain patients using quantitative sensory testing (QST).

Methods: Forty-eight patients (mean age 57) with chronic leg pain due to failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome treated with SCS were recruited from three research centers. Test procedures included two sessions (stimulation ON or OFF), with measures of detection thresholds for heat, touch, vibration, and of pain thresholds for cold, heat, pressure, the assessment of dynamic mechanical allodynia as well as temporal pain summation. Three different areas were examined: the most painful area of the most painful limb covered with SCS-induced paresthesias (target area), the contralateral limb and the ipsilateral upper limb. Wilcoxon signed-rank tests were used to compare the mean difference between On and Off for each QST parameter at each area tested. P-values < 0.05 were considered significant.

Results: Regarding the mean difference between On and Off, patients felt less touch sensation at the ipsilateral area ($0.4 \pm 0.9g$, p-value = 0.0125) and were less sensitive at the contralateral area for temporal pain summation (4.9 ± 18.1 on visual analogue scale 0–100, p-value = 0.0056) with SCS.

Discussion: It is not clear that the slight changes observed were clinically significant and induced any changes in patients' daily life. Globally, our results suggest that SCS does not have a significant effect on sensory perception.

3.3 Introduction

Neuropathic pain is estimated to affect between 7 and 10% of the population in developed countries¹ and up to 8% of the Canadian population². When conventional treatments fail to relieve patients' suffering from this type of pain, one of the alternatives recommended by international guidelines is spinal cord stimulation (SCS). Worldwide, more than 34,000 SCS systems are implanted each year³. Nearly 200 devices are installed annually in Quebec (Canada) for the treatment of chronic, noncancerous pain⁴.

The proposed mechanism of action of SCS is based on the gate control theory of pain proposed by Wall and Melzack in 1965, which states that the spinal cord contains a neural gate able to modulate ascending or descending pain signals through the central nervous system⁵. The activation of large fibers (A β) inhibits pain perception by reducing transmission of nociceptive signals to the brain carried by small fibers (A δ and C)⁵. This theory led Shealy's team to implant, for the first time in 1967, a lead in the epidural space to successfully relieve chronic pain by electrically stimulating the dorsal columns (main location of large A β fibers) in a patient with intractable pain⁶. However, fundamental and clinical evidences suggest that the mechanisms of SCS are more nuanced and seem to involve other microcircuits modulating neurotransmitter release⁷⁻¹⁰, neuronal discharge¹¹⁻¹⁴, spinal and supraspinal network activity¹⁵⁻¹⁸, as well as central and peripheral hemodynamics¹⁹⁻²³.

Numerous studies have demonstrated the ability of SCS to treat chronic neuropathic pain conditions such as failed back surgery syndrome (FBSS)²⁴ and complex regional pain syndrome (CRPS)²⁵. With tonic SCS, electrical pulses are generated in waveforms distributed at a constant low frequency, usually between 40 and 50 Hz, to induce non-painful paresthesias (tingling, vibratory sensations)²⁶. Based on this theory, tonic SCS should activate A β fibers and change nociceptive perception. Moreover, the induction of paresthesias could affect the transmission of external inputs along ascending or descending sensory pathways leading to potential safety problems (due to external stimuli going unnoticed)²²⁷. A potential way to assess the changes occurring in sensory perception with tonic SCS is to use quantitative sensory testing (QST) and monitor changes in external sensations with or without SCS.

A systematic review evaluating the impact of SCS on sensory profiles was carried out by our team and revealed 15 studies²⁷⁻⁴¹ published between 1975 and 2015 on a total of 224 patients diagnosed with more than 13 chronic pain conditions⁴². The small sample sizes (n=1 to 24 patients) used to test 22 different QST parameters indicate low statistical power which may have reduced the chance to detect statistically significant results reflecting true effect⁴³. Overall, the review showed mixed results among these studies, probably due to heterogeneous populations and assessment methods. The aim of the present study was to evaluate the effects of tonic SCS on the somatosensory profile in a large homogeneous population of chronic pain patients using a standardized protocol.

3.4 Materials and Methods

3.4.1 Population

Participants were recruited in three research centers: the CHU de Québec – Université Laval, the University of Toledo Medical Center (UTMC) and the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Patients were included if they were over 18 years old, able to speak French or English, diagnosed with CRPS or FBSS (met the International Association for the Study of Pain's criteria⁴⁴) and implanted with a SCS device for more than 6 months. Patients had to experience pain and feel paresthesias induced by tonic SCS in one or both legs and use the tonic stimulation mode only. No changes should have been made to programming (except for amplitude) or medication for at least 30 days before the assessments. No other ongoing neuromodulatory treatment (peripheral nerve stimulation, transcutaneous electrical nerve stimulation, etc.) should have been used and no surgical revision of the device should have been performed during the last 6 months before inclusion. The study was approved by the ethics committee of each collaborating center and was registered on ClinicalTrials.gov (Study ID: NCT02837822). Informed consent was obtained prior to participation.

3.4.2 Experimental Setup

Two testing sessions (On and Off) were randomly scheduled at a 1- to 4-week interval. Randomization was done by an automated number generator (<https://www.randomizer.org/>). Patients were required to start or stop their stimulator for a period of 24 hours before the beginning of the testing session. Three different areas were assessed on each patient at each session: 1) the most painful leg stimulated

by SCS and covered with paresthesias (target area), 2) the contralateral leg, 3) an ipsilateral control area, nonpainful and nonstimulated by SCS (back of the hand). The control area was examined first, followed by the contralateral area and the target area. Patients were asked to take their medication as usual. Both visits took place at the same time of day to reproduce the timeline of medication intake.

3.4.3 Quantitative Sensory Testing (QST)

All measurements were performed by the same examiner (M.B.) blinded to the randomization order. Testing sessions were carried out in quiet, temperature-controlled rooms with an average temperature of $22.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ measured with a Thermofocus thermometer (Tecnimed Srl, Vedano Olona, Varese, Italy). Experiments were conducted in the most comfortable sitting position for each patient (with or without the legs extended) using reclining chairs. Participants sat in the same position for both visits. Patients were acclimatized for a period of about 30 minutes during which clinical data were collected using a structured questionnaire (medical history, medication, etc.). Pain level in the most painful leg was evaluated using a standardized visual analogue scale (VAS)⁴⁵. This scale consists of a horizontal line from “no pain” to “the most intense pain imaginable” along which a cursor can be moved. Participants had to select their pain level on the line by moving the cursor. The pain score was noted on the back of the instrument. Then, a QST battery evaluating 9 parameters was performed according to a standardized protocol (verbal instructions and technical aspects of the QST procedures) based on the German Research Network on Neuropathic Pain^{46, 47} and Quebec Pain Research Network protocols⁴⁸. A TSA-II NeuroSensory Analyzer (Medoc, Ramat Yishai, Israel) was used to measure thermal parameters: 1) cold detection threshold (Cold-DT), 2) heat detection threshold (Heat-DT), 3) cold pain threshold (Cold-PT), and 4) heat pain threshold (Heat-PT). Mechanical detection threshold (Mechanical-DT) was measured with a standardized set of von Frey monofilaments (Bioseb, Pinellas Park, Florida). Dynamic mechanical allodynia (DMA) was evaluated with a SENSELab Brush-05 (Somedic AB, Hörby, Sweden). A VSA-3000 biothesiometer (Medoc, Ramat Yishai, Israel) was used to assess vibration detection threshold (Vibration-DT). Pressure pain threshold (Pressure-PT) was measured with the Wagner Force Ten FDX Digital Algometer (Wagner, Greenwich, Connecticut, United States) and a Neuropen with Neurotips (Owen Mumford, Saint-Marcel, France) was used for mechanical temporal pain summation (Mechanical-TPS) measurements. For DMA and Mechanical-TPS, pain intensity was assessed after the application of the device (SENSELab Brush-05 or

Neuropen) using the standardized VAS. The complete standardized protocol is provided in the supplementary data (Appendix 1).

3.4.4 Calibration of QST Equipment

The Medoc System was calibrated in accordance with the manufacturer's guidelines every 6 months using the Alpha Technics 4600 Precision Thermometer (Oceanside, California, United States), which was standardized every 2 years by an independent professional calibration service. The von Frey monofilaments were replaced once a filament was bent. The standardized brush was replaced once the brush hairs had an unusual shape. There were no specific calibration requirements for the Thermofocus, the VSA-3000, the Wagner Digital Algometer or the Neuropen.

3.4.5 Sample Size

The sample size was calculated using G*Power software⁴⁹ with an effect size of 0.5 based on Norman et al.'s observations (2003)⁵⁰, an alpha of 5%, a power of 90% and a two-sided test. According to our calculations, the required sample size was a total of 44 participants. A predicted 25% loss to follow-up was added to this number for a total of 55 participants.

3.4.6 Statistical Analysis

A statistician independent from the study did the statistical analysis to maintain the trial blinding. Demographic data are presented as means (with standard deviation and range) or percentages. Off and On differences were calculated for each area and each patient, then the mean difference was calculated for each area. These mean differences were compared to 0 with the Wilcoxon signed-rank test, a non-parametric statistical test, as our data were not normally distributed. P-values < 0.05 were considered significant indicating that the mean difference does not follow a symmetric distribution around zero.

3.4.7 Missing Data

Missing data due to test procedure errors or unreachable thresholds were removed from the analysis. An unreachable threshold was defined as a stimulus that was not strong enough to be detected by the participant in any of the trials. Complete absence of thermal sensation was defined as no perception of cooling and warming stimuli up to the cut-off values of 0°C and 50°C, respectively. Mechanical stimuli were considered undetected if there was no perception of touch, vibration or pressure above the cut-off values of 300 g, 130 µm and 11 kg, respectively. Data were excluded if the stimulus was not detected for all trials (each parameter was repeated at each area in accordance with a specific number of trials defined in the protocol).

3.5 Results

3.5.1 Participants

Of the 55 patients included in the study who signed the consent form, 7 were excluded (13%): 3 refused to complete the project and 4 did not meet the inclusion criteria after the first visit (Figure 1). Forty-eight patients (31 men and 17 women) participated in and completed the study (see Figure 1 for the flowchart of participant recruitment). Forty-two had FBSS and 6 had CRPS. We considered the possibility of removing these 6 CRPS patients from the analyses; however, no changes in the data were measured excluding them (data not shown). As described in Table 1, the mean age was 57 years (range 35–77 years), the average time since SCS implant was 6 years (range 6 months to 31 years). All participants were implanted with a percutaneous lead (31% with a single lead, 63% with two leads, and 6% with 3 to 6 leads). The material implanted was manufactured by Medtronic (58%), Boston Scientific (25%) and Abbott (17%). Daily, 30 patients used opioids, 29 used antidepressants, 29 used anticonvulsants, 16 used nonsteroidal anti-inflammatories, 15 used muscle relaxants and 4 used cannabinoids as a supplement to their SCS treatment. Stimulation parameters were available in the medical record for 38 participants and were as follows: frequency ranging from 20 to 120 Hz, pulse width between 90 and 1000 µs, and stimulation intensity range of 0–30.0 V (n = 22) or 0.4–25.5 mA (n = 16) depending on the device used. Half the participants had their neurostimulator activated during the first visit and deactivated at the second visit. The mean visit duration was 2 hours 30 minutes.

3.5.2 Pain Relief

Seventy-one percent ($n = 34$) of the patients had pain in only one leg, while 62% ($n = 30$) felt the stimulation in only one leg. Before implant, the average pain duration was 18 years (range 2–59 years) and the mean numeric rating scale (NRS) pain score was 7. The mean percent pain relief with SCS at the time of recruitment was 53% (range 0–99%). Most of the patients were relieved by SCS (90% of participants were good responders with $\geq 30\%$ pain relief). However 16 participants showed an increase in their pain level prior to testing with tonic SCS (6 had a clinically significant difference of at least 12 points on the 0–100 VAS⁵¹). Five patients were poor responders to SCS, with less than 30% pain relief. Sixty-nine percent ($n = 33$) of the participants reported at least 50% mean pain relief in the last month before testing. However, of these patients, 6 reported an increase of at least 10 points on the VAS with their neurostimulator On compared with the Off state. Among patients with less than 50% pain relief, 5 reported an increase of at least 10 points with SCS. Mean VAS score at the most painful stimulated site was similar with SCS On (29.4 ± 20.5) and Off (33.4 ± 22.4) (Figure 2). Maximal pain levels recorded at this site during the testing session were also similar at stimulation On (38.3 ± 24.5) and stimulation Off (42.5 ± 25.1).

3.5.3 QST Parameters

As shown in Table 2, the status of the stimulation had no effect on most of the sensory parameters measured. Patients were less sensitive when the neurostimulator was activated for Mechanical-DT in the ipsilateral area (On: 1.4 ± 1.9 vs. Off: 1.0 ± 1.3 , p -value = 0.0125) and for Mechanical-TPS in the contralateral area (On: 7.1 ± 15.7 vs. Off: 12.0 ± 15.8 on a 0–100 VAS, p -value = 0.033).

3.5.4 Missing Data

Overall, of the 2592 results obtained (48 patients, 9 parameters, 3 areas, 2 visits), 12 were excluded for Pressure-PT (0.5%) due to methodological errors (the pressure detection threshold was evaluated instead of the pressure pain threshold for 2 participants). Also, 67 (2.6%) and 69 (2.7%) data were excluded due to unreachable thresholds during the deactivated and activated state of the neurostimulator, respectively. The detailed number of participants included per QST parameter and

per area tested is shown in Tables 2 and S1. Neurostimulator parameter settings were not available in the medical records of 10 participants (21%): 5 at the UTM and 5 at the CHUM.

3.6 Discussion

3.6.1 Pain Relief

Globally, 90% of included patients were good responders to SCS (at least 30% pain relief). However, 33% reported a higher level of pain prior to testing with their neurostimulator On compared to the Off state. Surprisingly, this increase was clinically significant in 6 cases (difference of 12 points on the 0–100 VAS⁵¹), even if a decrease in pain level is expected when the neurostimulator is activated. A similar observation was reported by Meier's team³⁸: 2 of the 14 good responders to SCS treated for CRPS or peripheral nerve injury included in their study had a clinically significant pain level increase prior to testing with their implantable pulse generator (IPG) turned on. This variation could be the consequence of random fluctuations related to the natural history of pain. For example, sleep disturbance⁵²⁻⁵⁴, depression^{53, 55} and anxiety⁵⁶ have been shown to worsen pain. These psychological factors could negatively impact the clinical outcomes. Some studies suggest that meteorological factors, such as atmospheric pressure⁵⁷⁻⁵⁹, temperature⁵⁹⁻⁶¹ and humidity^{60, 61}, could also affect pain level in chronic pain patients.

3.6.2 Effects of Tonic SCS on Sensory Perception

Since the first implant for dorsal column stimulation, multiple studies have reported results about the effect of SCS on sensory perception. Our systematic review showed mixed results among these studies⁶². Due to insufficient comparability among these studies in terms of populations, quantitative sensory testing parameters and devices used, as well as experimental procedures (study design, comparators, evaluation time, and area tested), results were not suitable for a meta-analysis. The difference in sample size (ranged from 1 to 24 patients) may also cause heterogeneity. However, we observed a majority of result suggesting that tonic SCS may not interfere with perception of external stimuli for all areas tested (with and without pain, covered or not by SCS paresthesias)⁴².

Recently, Meyer-Frießem et al.⁶³ tested 15 chronic pain patients (CRPS, peripheral nerve injury, polyneuropathy, radiculopathy) with good analgesic response and found an increase in their cold and pressure pain thresholds as well as a decrease in mechanical pain sensitivity and dynamic mechanical allodynia with SCS. The authors suggested a generalized anti-hyperalgesic effect of SCS that our study, which was performed on a larger sample, cannot replicate.

We measured no changes in QST parameters (noxious or innocuous stimulation) when comparing On and Off states of the IPG except for Mechanical-TPS at the contralateral area and for Mechanical-DT at the ipsilateral area. With a difference of only 4.9 points (on a 0–100 VAS) and 0.4 g, respectively, the clinical significance of these results seems questionable. The minimal clinically important differences that are meaningful for each QST parameter has not been studied in the literature and should probably be discussed among experts.

The lack of agreement between the results of Meyer-Frießem's team and ours could be caused by the different diagnoses of the patients evaluated: their study included 7 patients with CRPS, 6 with peripheral nerve injury, 1 with radiculopathy and 1 with polyneuropathy. It is possible that SCS's mechanisms of action affect the different chronic pain syndromes in distinct ways. Another possible explanation for this disagreement could be the variation in the way tests were performed by each evaluator with respect to verbal instructions and technical aspects of the QST procedures. Many procedures exist for QST and although they are relevant, there is a need to align them. An online private forum, such as the one proposed by the Standardized Sensory Testing Experts Group (www.sstexpertsgroup.com) could be an interesting way to do so.

In numerous studies, electrophysiological techniques have been used to study the influence of SCS on somatosensory evoked potentials (SEPs) induced, for example, by innocuous electrical stimulation of the tibial nerve^{16-18, 64-69}. All except one found an inhibitory effect on the amplitude of the SEP components during SCS, suggesting that SCS may contribute to the decrease in sensory processing in the somatosensory cortices. Moreover, a clinical case study has observed significant SEP inhibition not only with tonic SCS (60 kHz, 250 μ sec, 6 mAmp), but also with high-frequency (10 kHz, 20 μ sec, 3.5 mAmp) and high-density stimulation (500 Hz, 500 μ sec, 3.5 mAmp; 200 Hz, 100 μ sec, 3.5 mAmp)⁶⁶. One possible cause of SEP attenuation under SCS could be explained by the collision of impulses

theory⁷⁰. Two action potentials travelling in opposite directions on the same peripheral fiber cancel each other at the time of their collision⁶⁷. Regarding SCS, neurophysiological recordings have shown that electrical stimulation of the spinal cord transmits bidirectional impulses to the brain⁷¹ and the peripheral nervous system⁷². Antidromic impulses induced by the IPG travelling towards the periphery collide with ectopic potentials produced by damaged peripheral fibers. However, inhibition of somatosensory afferent input at the sensory cortices cannot explain the increased cerebral activity found in these areas under SCS as reported by previous haemodynamic studies using functional magnetic resonance imaging^{19, 20}. Even if SCS could be responsible for changes in SEPs, this could be unrelated to pain relief or sensory perception. However, with MRI-compatible neurostimulation systems now available and regularly implanted, we can hypothesize that we will be able to better define the real impact of SCS on sensory profiles by combining MRI with other methods, such as QST and SEPs.

3.6.3 Variability of QST results

Analyses carried out on mean results comparing the activation and deactivation states of the neurostimulator can be challenging considering the high level of intervariability of QST results among subjects (see Appendix 2). This intervariability is partly explained by age, sex and areas tested, as demonstrated by the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS)⁴⁶. Moreover, patients with the highest sensibility compare with those with the lowest sensibility may have specific modulatory mechanisms of endogenous pain and may respond differently to SCS. The duration of pain before the implantation (2 to 59 years) and the time since the implant (0.5 to 31 years) are also be potential sources of intervariability, as well as medication intake^{73, 74}. Accordingly, personalized approaches could be more appropriate than means comparison to monitor sensory changes with SCS. It could be interesting to collect qualitative information that could contribute to the characterization of altered sensory perception or intensity and the identification of pain phenotypes.

3.6. Missing Data and Cut-off Endpoints

Some patients were excluded from the analysis for Cold-DT, Cold-PT, Heat-DT, Heat-PT, Mechanical-DT, Vibratory-DT and Pressure-PT due to unreachable thresholds (no sensation perceived before the cut-off values established by the standards of use of the devices included in the study). Cut-off values

are intended to stop the test at a certain intensity to avoid potential skin trauma but in our study, they prevented us from obtaining some values. To our knowledge, the available literature evaluated the stimuli-time relationship between skin breakdown and repetitive or long-lasting mechanical or thermal stress^{75, 76}. However, there is currently a lack of data on the acute effects of thermal and mechanical exposure on body wall tissues in a context of QST. For now, when a threshold cannot be reached, we cannot discriminate between a lack of sensitivity (the sensation is not perceived before the cut-off value) or a sensory abnormality. Cut-off values derived from robust studies identifying the limit between the presence and the absence of skin damage in different body areas could help in the detection of patients with sensory abnormalities but could also raise some ethical challenges.

3.6.5 Long-lasting Effect of SCS

Potential neuroplastic changes in both spinal and supraspinal structures induced by SCS could lead to an after-effect of the stimulation, known to be irregular among implanted patients⁷⁷. This phenomenon, also called a carryover or echo effect, can be described as a lasting effect of the treatment following deactivation of the generator. Because its magnitude and duration has not been studied or measured yet, it is possible that the deactivation period of 24 hours prior to testing with the IPG turned off was not long enough to completely exclude a possible residual after-effect. A study examining this phenomenon is currently ongoing and will certainly help to better understand this significant issue (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03386058). Since this phenomenon is highly variable, it might have been interesting to have measured the duration of this effect for each patient before starting the QST measures. With this data, the deactivation period of the IPG would have been adjusted for each participant.

3.7 Conclusion

In conclusion, our data show that tonic SCS, although effective in relieving chronic neuropathic pain, does not appear to interfere with the perception of external thermal and mechanical stimuli or with the perception of acute pain. These results also suggest that the gate theory is not enough to explain the mechanism of action of SCS, which appears to modulate a different neural pathway from that of acute pain. However, the high intervariability of our results may explain why we did not find more statistically

significant differences. Personalized approaches could be more appropriate than means comparison to monitor sensory changes with SCS.

3.8 Acknowledgements

We would like to thank all the participants for their contribution to the study. A special thanks to Ms. Christina Eisenhauer, Ms. Denise Zeller and Ms. Brianna Krafcik for their help with subject recruitment at the University of Toledo Medical Center. Finally, we are most grateful to Mr. David Simonyan for the statistical analyses.

3.9 Tables

Variable	
Age, mean $\pm$ SD	57.4 $\pm$ 11.1
Men, n (%)	31 (65)
Diagnosis, n (%)	
FBSS	42 (88)
CRPS	6 (12)
Time since SCS implant, years (mean $\pm$ SD)	6.0 $\pm$ 6.2
0.5–1.5, n (%)	12 (25)
1.6–5, n (%)	17 (35)
>5, n (%)	19 (40)
Duration of pain before SCS, years (mean $\pm$ SD)	18.1 $\pm$ 13.2
Mean pain level before SCS, NRS (mean $\pm$ SD)	7.1 $\pm$ 1.4
Percent pain relief with SCS (%)	52.3 $\pm$ 23.6
Use of SCS, n (%)	
Constant (24h/24h)	27 (56)
Intermittent	21 (44)
Painful location, n (%)	
One leg	34 (71)
Both legs	14 (29)
Stimulated target, n (%)	
One leg	30 (62)
Both legs	18 (38)
Number of leads implanted, n (%)	
1 lead	15 (31)
2 leads	30 (63)
3 leads	1 (2)
4 leads	1 (2)
6 leads	1 (2)

Table 3.1 : Demographic and clinical characteristics of included patients.

CRPS, complex regional pain syndrome; FBSS, failed back surgery syndrome; n, number; NRS, numerical rating scale (0–10); QST, quantitative sensory testing; SCS, spinal cord stimulation; SD, standard deviation.

QST parameter (n _{total})	Mean Off $\pm$ SD (range)	Mean On $\pm$ SD (range)	Mean Off-On $\pm$ SD (range)	P value
Cold-DT, °C				
Ipsi (48)	29.4 $\pm$ 1.9 (20.3-31.6)	28.8 $\pm$ 3.3 (9.3-31.7)	0.6 $\pm$ 3.3 (-5.7-19.7)	0.2614
Cont (48)	27.7 $\pm$ 2.6 (17.0-31.3)	27.3 $\pm$ 2.8 (19.8-31.3)	0.4 $\pm$ 2.4 (-6.4-6.0)	0.1930
Target (47)	26.7 $\pm$ 5.1 (2.8-31.2)	26.8 $\pm$ 4.0 (6.8-30.1)	0 $\pm$ 5.7 (-18.5-20.1)	0.9751
Heat-DT, °C				
Ipsi (48)	37.2 $\pm$ 3.6 (33.7-48.1)	37.7 $\pm$ 3.7 (33.5-47.6)	-0.4 $\pm$ 2.7 (-6.6-10.2)	0.1200
Cont (46)	37.4 $\pm$ 3.1 (32.7-44.7)	37.8 $\pm$ 3.9 (33.1-48.9)	-0.4 $\pm$ 3.8 (-9.9-11.6)	0.5042
Target (46)	39.0 $\pm$ 4.4 (33.0-47.4)	39.0 $\pm$ 4.2 (33.3-47.2)	-0.1 $\pm$ 3.9 (-8.4-10.9)	0.8846
Cold-PT, °C				
Ipsi (35)	15.5 $\pm$ 8.1 (1.8-27.6)	15.3 $\pm$ 7.0 (1.9-27.2)	0.2 $\pm$ 9.4 (-17.0-25.8)	0.7729
Cont (29)	14.2 $\pm$ 8.8 (1.3-29.0)	15.5 $\pm$ 8.4 (0-27.1)	-1.24 $\pm$ 7.1 (-14.6-19.7)	0.4025
Target (22)	16.6 $\pm$ 7.1 (4.4-28.6)	15.5 $\pm$ 7.5 (2.2-28.6)	1.07 $\pm$ 8.6 (-19.7-25.2)	0.3339
Heat-PT, °C				
Ipsi (44)	45.4 $\pm$ 3.8 (36.6-50)	45.8 $\pm$ 3.0 (36.4-50)	-0.41 $\pm$ 2.8 (-11.2-5.4)	0.4827
Cont (46)	45.1 $\pm$ 3.3 (36.6-49.6)	45.5 $\pm$ 2.8 (37.5-50)	-0.3 $\pm$ 2.5 (-8.0-4.2)	0.7922
Target (42)	45.5 $\pm$ 3.7 (35.4-50)	45.4 $\pm$ 3.7 (34.5-50)	0.09 $\pm$ 4.5 (-12.8-13.3)	0.6018
Mechanical-DT, g				
Ipsi (47)	1.0 $\pm$ 1.3 (0.1-7.0)	1.4 $\pm$ 1.9 (0.04-9.3)	-0.4 $\pm$ 0.9 (-3.8-0.8)	0.0125*
Cont (48)	2.0 $\pm$ 2.7 (0.2-16.8)	2.3 $\pm$ 3.0 (0.4-15.0)	-0.4 $\pm$ 2.0 (-8.7-4.7)	0.6427
Target (46)	7.8 $\pm$ 24.1 (0.2-120.0)	8.3 $\pm$ 28.0 (0.2-180.0)	-0.6 $\pm$ 12.8 (-60.0-46.7)	0.7830
DMA, VAS Score				
Ipsi (48)	0.0 $\pm$ 0.0 (0.0-0.0)	0.0 $\pm$ 0.0 (0.0-0.0)	0.0 $\pm$ 0.0 (0.0-0.0)	NA
Cont (48)	0.6 $\pm$ 2.7 (0.0-14.0)	0.0 $\pm$ 0.3 (0.0-2.0)	0.5 $\pm$ 2.8 (-2.0-14)	0.5000
Target (48)	3.1 $\pm$ 10.2 (0-60.8)	2.4 $\pm$ 13.3 (0.0-90.0)	0.7 $\pm$ 12.8 (-70.0-40.0)	0.1953
Vibratory-DT, μ m				
Ipsi (48)	6.7 $\pm$ 11.4 (1.4-78.9)	5.4 $\pm$ 5.2 (1.1-27.9)	1.2 $\pm$ 10.3 (-25.3-64.1)	0.0766
Cont (41)	26.4 $\pm$ 20.8 (1.6-84.8)	30.1 $\pm$ 26.9 (2.6-108.1)	-3.7 $\pm$ 18.6 (-69.2-28.8)	0.4027
Target (39)	30.1 $\pm$ 29.0 (2.5-111.4)	25.1 $\pm$ 23.7 (2.0-97.9)	5.0 $\pm$ 18.8 (-44.8-74.2)	0.1373
Pressure-PT, kg				
Ipsi (46)	4.1 $\pm$ 1.9 (1.4-9.7)	4.2 $\pm$ 2.1 (1.5-12.5)	-0.13 $\pm$ 1.7 (-5.2-3.8)	0.7267
Cont (43)	4.9 $\pm$ 2.2 (1.0-10.6)	4.9 $\pm$ 2.3 (1.5-12.3)	0.0 $\pm$ 1.7 (-4.5-5.6)	0.9811
Target (43)	4.3 $\pm$ 2.5 (0.9-11.2)	4.6 $\pm$ 2.7 (1.1-11.9)	-0.3 $\pm$ 1.6 (-6.0-3.2)	0.1460
Mechanical-TPS, VAS				
Ipsi (48)	4.3 $\pm$ 6.6 (-5.50-24.0)	4.3 $\pm$ 6.9 (-0.6-32.4)	0.0 $\pm$ 6.6 (-17.1-15.7)	0.8036
Cont (48)	12.0 $\pm$ 15.8 (-1.0-67.0)	7.1 $\pm$ 15.7 (-44.0-71.7)	4.9 $\pm$ 18.1 (-40.0-67.0)	0.0330*
Target (48)	13.5 $\pm$ 20.8 (-37.5-90.0)	12.8 $\pm$ 18.9 (0.0-89.5)	0.7 $\pm$ 21.0 (-75.3-75.0)	0.9265

Table 3.2 : Parameters measured by quantitative sensory testing.

DT, detection threshold; Cont, contralateral site; Ipsi, ipsilateral site; NA, not applicable (patients did not report pain); n_{total}, total number of patients with QST result at On and Off; PT, pain threshold; SD, standard deviation; Target, most painful stimulated site; TPS, temporal pain summation; VAS, visual analogue scale score (0–100).

3.10 Figures

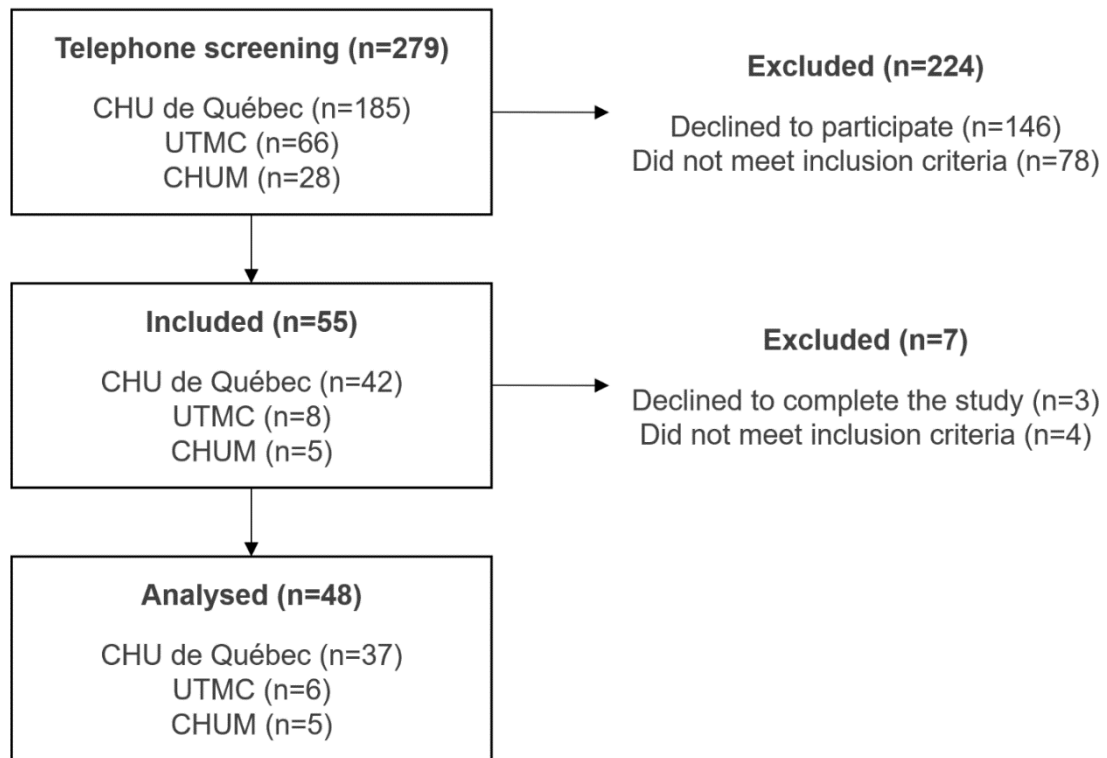


Figure 3.1 : Flowchart of patient recruitment.

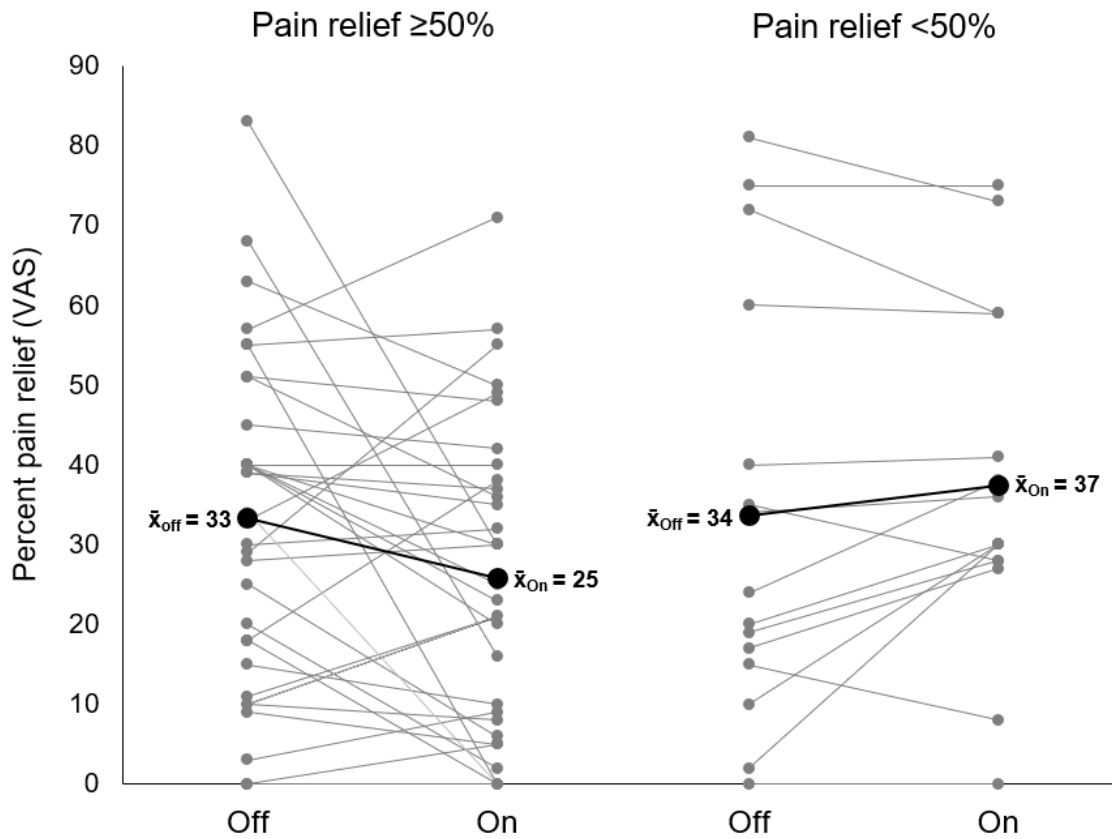


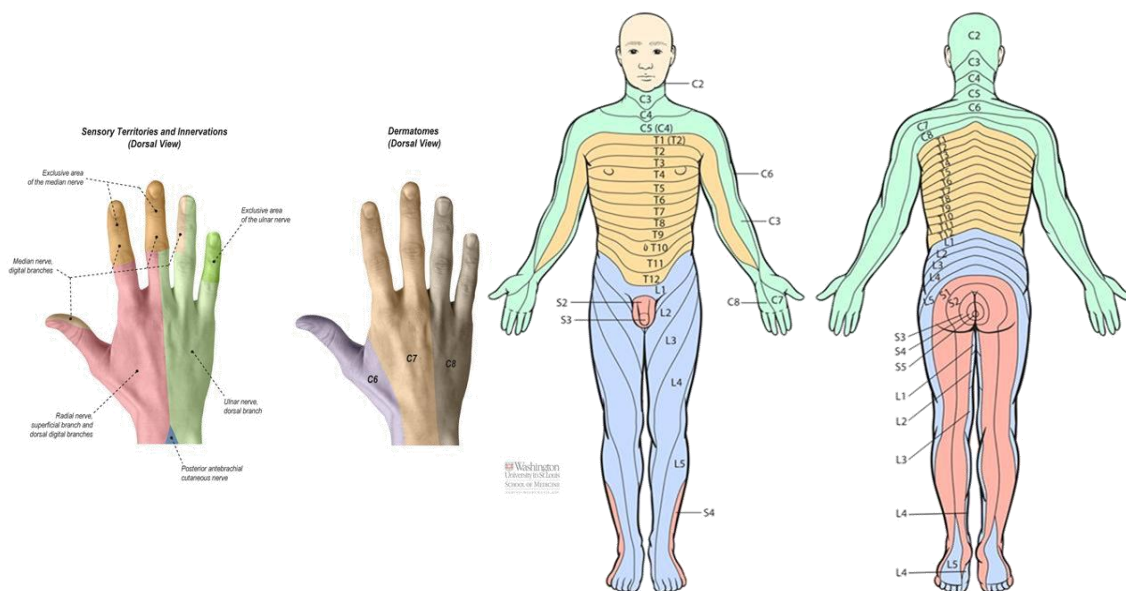
Figure 3.2 : Mean pain level measured with SCS On and Off prior to testing (VAS: 0 to 100 scale). Good responders with at least 50% mean percent pain relief ($n = 33$) and poor responders with less than 50% pain relief ($n = 15$) are shown separately.

3.11 Appendix

Appendix 1. Procedure and verbal instructions for performing quantitative sensory testing.

General instructions

- ✓ Complete the entire protocol in the suggested order.
- ✓ The experimenter must not wear perfume.
- ✓ Ask participants to remove their jewellery from around the areas to be tested.
- ✓ Prepare the thermode and the Medoc Main Station software (turn the device on before you start the program).
- ✓ Identify the areas to be tested with a washable marker.
- ✓ In these areas, draw a 1 cm² circle in an area without hair (this area will be used for the mechanical-DT).
- ✓ Photograph the areas tested to make sure the same areas are retested at each visit.
- ✓ Test the non-painful area(s) first followed by the painful area(s).
- ✓ Participants must keep their eyes closed for the duration of the tests.
- ✓ Be alert to signs of pain in your participant (if you suspect that a spike of pain may have influenced the participant's concentration and confirm this with his/her you should repeat the trial).
- ✓ If too much pain is generated during a test, consider reducing the number of trials or allow the patient to take a short break. Sometimes, participants need to get up and move because their limbs go numb.
- ✓ If you decide to reduce the number of trials due to pain intensity, write "TMP" (too much pain) at the appropriate place.
- ✓ If the threshold is not reachable, write "NA" (not applicable) at the appropriate place.
- ✓ Be aware that sensory perception may be different from one dermatome/cutaneous innervation area to another (i.e., the C8 dermatome area on the hand may present allodynia, but not the C7 area). If you detect significant differences between your trials, it may mean that the sensory profiles of these two areas are different. Try to test areas that have the same sensory profile.



Thermal Stimuli



TSA-II NeuroSensory Analyzer
(Medoc, Ramat Yishai, Israel)

Thermode
(Medoc, Ramat Yishai, Israel)

1. COLD DETECTION THRESHOLD

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use the TSA-II thermode (3 x 3 cm).
- Do not attach the thermode; hold it firmly in place but without more pressure than the weight of the thermode.
- Choose the Medoc program: Cold detection threshold.
- Baseline temperature of 32°C.
- Descending ramp of 0.5°C/s.
- Minimum temperature of 0°C.
- Ascending ramp of 1°C/s to come back to the baseline temperature of 32°C.
- Repeat the test 3 times on each area by moving the thermode slightly between each trial and using an ISI variable of 5 to 8 s (in order to avoid sensitization of the area due to a spatio-temporal summation).
- The threshold is calculated by averaging the temperatures of the 3 trials.
- Do not touch the participant with anything other than the thermode (wires, etc.) during the test.
- Help the participant to determine the beginning of the test with a countdown: "The test will start in 3, 2, 1, 0".
- Before each trial, ask: "How is the temperature of the thermode? Neutral, cold or warm?" (The patient should reply "neutral". If not, ask him/her to rub the tested area with his/her hand to normalize it).

INSTRUCTIONS

1. I will place a thermode on your skin.
2. This device can control temperature variations very precisely.
3. I will ask you to close your eyes and concentrate on the temperature.
4. During the test, the temperature of the thermode will cool down.
5. As soon as you feel the slightest cooling sensation, please press the mouse button.
6. The goal here is not to test your endurance but to evaluate your ability to detect the sensation of cold.
7. I will repeat the test 3 times on each area.
8. Are you ready? Please close your eyes and concentrate on the temperature.

2. HEAT DETECTION THRESHOLD

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use the TSA-II thermode (3 x 3 cm).
- Do not attach the thermode; hold it firmly in place but without more pressure than the weight of the thermode.
- Choose the Medoc program: Heat detection threshold.
- Baseline temperature of 32°C with an ascending ramp of 0.5°C/s.
- Maximum temperature of 50°C.
- Descending ramp of 1°C/s to come back to the baseline temperature of 32°C.
- Repeat the test 3 times on each area by moving the thermode slightly between each trial and using an ISI variable of 5 to 8 s (in order to avoid sensitization of the area due to a spatio-temporal summation).
- The threshold is calculated by averaging the temperatures of the 3 trials.
- Do not touch the participant with anything other than the thermode (wires, etc.) during the test.
- Help the participant to determine the beginning of the test with a countdown: "The test will start in 3, 2, 1, 0".
- Before each trial, ask: "How is the temperature of the thermode? Neutral, cold or warm?" (The patient should reply "neutral". If not, ask him to rub the tested area with his hands to normalize it).

INSTRUCTIONS

- 1. I will ask you to close your eyes and concentrate on the temperature.*
- 2. During the test, the temperature of the thermode will warm up.*
- 3. As soon as you feel the slightest warming sensation, please press the mouse button.*
- 4. The goal here is not to test your endurance but to evaluate your ability to detect the sensation of heat.*
- 5. I will repeat the test 3 times on each area.*
- 6. Are you ready? Please close your eyes and concentrate on the temperature.*

3. COLD PAIN THRESHOLD

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use the TSA-II thermode (3 x 3 cm).
- Do not attach the thermode; hold it firmly in place but without more pressure than the weight of the thermode.
- Choose the Medoc program: Cold pain threshold.
- Baseline temperature of 32°C with a descending ramp of 1°C/s.
- Minimum temperature of 0°C.
- Ascending ramp of 8°C/s to come back to the baseline temperature of 32°C.
- Repeat the test 3 times on each area by moving the thermode slightly between each trial and using an ISI variable of 5 to 8 s (in order to avoid sensitization of the area due to a spatio-temporal summation).
- The threshold is calculated by averaging the temperatures of the 3 trials.
- Do not touch the participant with anything other than the thermode (wires, etc.) during the test.
- Help the participant to determine the beginning of the test with a countdown: "The test will start in 3, 2, 1, 0".
- Before each trial, ask: "How is the temperature of the thermode? Neutral, cold or warm?" (The patient should reply "neutral". If not, ask him to rub the tested area with his hands to normalize it).

INSTRUCTIONS

- 1. Every 30 seconds, I will ask you to close your eyes and concentrate on the temperature.*
- 2. At this point, the temperature will begin to cool down.*
- 3. It will become increasingly cold. Please press the mouse button as soon as you feel a painful sensation on top of the cold sensation: in other words, the sensation will change from cold to an uncomfortable sensation (pinching or burning).*

4. As soon as you feel the first sensation of pinching or burning, even if this sensation is perfectly bearable, you must press the mouse button.
5. When you press the mouse button, the thermode will return to the baseline temperature.
6. I will repeat the test 3 times on each area.
7. The goal here is not to test your endurance but to evaluate your ability to detect a painful cold sensation.
8. Are you ready? Please close your eyes and concentrate on the temperature.

4. HEAT PAIN THRESHOLD

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use the TSA-II thermode (3 x 3 cm).
- Do not attach the thermode; hold it firmly in place but without more pressure than the weight of the thermode.
- Choose the Medoc program: Heat pain threshold.
- Baseline temperature of 32°C.
- Ascending ramp of 1°C/s.
- Maximum temperature of 50°C.
- Descending ramp of 8°C/s to come back to the baseline temperature of 32°C.
- Repeat the test 3 times on each area by moving the thermode slightly between each trial and using an ISI variable of 5 to 8 s (in order to avoid sensitization of the area due to a spatio-temporal summation).
- The threshold is calculated by averaging the temperatures of the 3 trials.
- Do not touch the participant with anything other than the thermode (wires, etc.) during the test.
- Help the participant to determine the beginning of the test with a countdown: "The test will start in 3, 2, 1, 0".
- Before each trial, ask: "How is the temperature of the thermode? Neutral, cold or warm?" (The patient should reply "neutral". If not ask him to rub the tested area with his hands to normalize it).

INSTRUCTIONS

1. Every 30 seconds, I will ask you to close your eyes and concentrate on the temperature.
2. At this point, the temperature will begin to warm up.
3. It will become increasingly hot. Please press the mouse button as soon as you feel a painful sensation on top of the heat sensation: in other words, the sensation will change from warm to an uncomfortable sensation (pinching or burning).
4. As soon as you feel the first sensation of pinching or burning, even if this sensation is perfectly bearable, you must press the mouse button.
5. When you press the mouse button, the thermode will return to the baseline temperature.
6. I will repeat the test 3 times on each area.
7. The goal here is not to test your endurance but to evaluate your ability to detect a painful heat sensation.
8. Are you ready? Please close your eyes and concentrate on the temperature.

Mechanical Stimuli

5. MECHANICAL DETECTION THRESHOLD

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use von Frey monofilaments (Bioseb).
- This is a set of 20 nylon filaments that range in force from 0.008 g to 300 g according to a logarithmic scale.
- The monofilament is pressed against the skin with sufficient force to cause it to bend and form a U-shape.
- The larger the filament, the greater the force applied.
- Present the stimulus only within the 1 cm² circle on a hairless area of the skin, waiting 5 to 8 seconds between each stimulus (make sure you do not touch hair with the monofilament because you will activate the sensory hair follicle receptor and confuse the participant with another stimulus).
- The contact time is 1 s.
- The filaments exert their nominal force when they begin to bend: Do not go beyond this force or you risk damaging the filaments.
- Inform the subject each time you are going to touch his/her skin with a filament by saying the word "now" and present the stimulus within one second. After the stimulation, ask the participant if he/she felt something. Test for false positives (randomly every 3 to 5 trials): do the movement without touching the skin to make sure that the subject is not simply responding to the feeling of movement. During the test itself, note the number of false positives on the answer sheet.
- Start with the 4.08 filament (1.0 g).
 - If the subject is able to detect the 4.08 (1.0 g) filament, repeat the stimulation using a thinner filament [3.84 (0.6 g)]. Continue with a lower strength filament until the participant does not feel the sensation of touch and note the force (g) of the last filament detected. Next, present the last filament detected. If the subject does not feel a sensation of touch with this filament, increase the force until a sensation is detected. Note the force of this filament. Repeat these manipulations until you have crossed the threshold 6 times (3 times down and 3 times up). The threshold is the average of the 6 forces (g) recorded.
 - If the subject does not detect the 4.08 (1.0 g) filament, repeat the stimulation using a thicker filament [4.17 (1.4 g)]. Continue with a higher strength filament until the participant detects a sensation of touch and note the force (g) of the first filament detected. Next, repeat the stimulation using a thinner filament. Continue with a lower strength filament until the participant does not feel the sensation of touch and note the force (g) of the last filament detected. Repeat these manipulations until you have crossed the threshold 6 times (3 times down and 3 times up). The threshold is the average of the 6 forces (g) recorded.

Size	1,65	2,36	2,44	2,83	3,22	3,61	3,84	4,08	4,17	4,31	4,56	4,74	4,93	5,07	5,18	5,46	5,88	6,1	6,45	6,65
Force (g)	0,008	0,02	0,04	0,07	0,16	0,4	0,6	1	1,4	2	4	6	8	10	15	26	60	100	180	300

INSTRUCTIONS

1. During the test, I will ask you to keep your eyes closed.
2. During the test, I will press thin filaments against your skin.
3. Your task is to focus only on the sensation caused by the filaments.
4. Before each test, I will say the word "now" and in the next second, I will touch your skin with one of these filaments.
5. Sometimes I will touch your skin and sometimes I will not.
6. You must tell me if you felt the filament touching your skin or not.
7. During the test, it will become more and more difficult to feel the filaments.
8. Then, the order will be reversed, and it will become easier to feel the filaments.

9. *If you think I touched your skin after I said "now", please say "yes", but if you did not feel the sensation, please say "no."*

10. *Do you understand the instructions?*

11. *Please close your eyes and concentrate on the sensation of touch.*



Von Frey Monofilaments
(Bioseb, Pinellas Park, Florida, United States)

6. MECHANICAL DYNAMIC ALLODYNIA

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use a SENSELab Brush-05 (Somedic).
- Bring the brush in contact with the skin and move it (distance of approximately 2 cm) until the brush filaments bend slightly.
- After each trial, ask the patient to score the pain intensity using the visual analogue scale (VAS)
- Test each area 5 times.
- Each trial must be performed at different locations in the area tested.
- Wait 5 to 8 seconds between each trial (to avoid sensitization of the area tested due to spatio-temporal summation of the stimulus).
- Calculate and note the average of the VAS score of the 5 trials.

INSTRUCTIONS:

1. *During the test, I will ask you to keep your eyes closed.*
2. *I will move the hairs of this brush on your skin after I say "now".*
3. *After each time I apply the brush on your skin, you will have to evaluate the sensation on this visual scale.*
4. *I will repeat the test 5 times on each area.*
5. *Do you understand the instructions?*
6. *Please close your eyes and focus on the sensation of the brush.*



SENSELab Brush-05
(Somedic AB, Hörby, Sweden)

7. VIBRATION DETECTION THRESHOLD

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use the VSA-3000 biothesiometer.
- Choose the Medoc program: Heat pain threshold.
- Select a fixed frequency of 100 Hz.
- Select an ascending ramp of 1 μ /s.
- Repeat the test 3 times on each area by moving the biothesiometer slightly between each trial and using an ISI variable of 5 to 8 s (in order to avoid sensitization of the area due to a spatio-temporal summation).
- The threshold is calculated by averaging the vibration (μ m) of the 3 trials.
- Do not touch the participant with anything other than the biothesiometer (wires, etc.) during the test.
- Help the participant to determine the beginning of the test with a countdown: "The test will start in 3, 2, 1, 0".

INSTRUCTIONS

1. I will place a biothesiometer on your skin.
2. This device can control changes in vibration intensity very precisely.
3. I will ask you to close your eyes and focus on the vibration.
4. During the test, the sensation of vibration will increase.
5. As soon as you feel the first sensation of vibration, please press the mouse button.
6. I will repeat the test 3 times on each area.
7. Do you understand the instructions? Please close your eyes and focus on the sensation of vibration.



TSA-II NeuroSensory Analyzer
(Medoc, Ramat Yishai, Israel)

Hand-held VSA
(Medoc, Ramat Yishai, Israel)

8. PRESSURE PAIN THRESHOLD

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use a Wagner Force Ten FDX Digital Algometer.
- Use a metronome to help you apply an ascending ramp of 0.5 kg/cm² s.
- Stop at 11 kg.
- Repeat the test 3 times on each area by moving the algometer slightly between each trial (in order to avoid sensitization of the area due to a spatio-temporal summation).
- Wait 1 minute between each trial.
- The threshold is calculated by averaging the force (kg) of the 3 trials.
- Help the participant to determine the beginning of the test with a countdown: "The test will start in 3, 2, 1, 0".

- If you are testing an area that is not supported by a surface, use your free hand as a support (see the picture below).



INSTRUCTIONS

1. This device is an algometer and I will use it to evaluate your sensitivity to deep pain.
2. I will place the algometer on your skin and gradually increase the pressure.
3. Please say "stop" as soon as the pressure starts to be painful.
4. This is not a pain tolerance test.
5. So, you must say "stop" as soon as the pressure starts to be painful.
6. I will repeat the test 3 times on each area.
7. Do you understand the instructions? Please close your eyes and focus on the sensation of pressure.



Wagner Force Ten™ FDX Digital Algometer
(Wagner, Greenwich, Connecticut, United States)

9. MECHANICAL WIND-UP RATIO OF TEMPORAL SUMMATION OF PAIN

- Practice the test on another part of the body first until the participant understands the task.
- Use the Owen Mumford Neuropen with Neurotips that produce a calibrated force of 40 g.
- For the single pinprick stimulus, press the Neuropen on the skin until the indicator is in the white square (which means that the force applied is 40 g).
- After each trial, ask the participant to score the pain intensity using the visual analogue scale (VAS).
- Note the score.
- Then apply a series of 10 repetitive stimuli and ask the participant to score the pain intensity using the VAS (use a metronome to help you to apply 1 stimulus per second within an area of 1 cm²).
- Note the score.
- Repeat the test (1 stimulus followed by the series of 10 stimuli) 5 times on each area.
- Each trial (1 stimulus followed by the series of 10 stimuli) must be performed at different locations in the area tested.
- Wait 30 seconds between each trial.

- To calculate the ratio, subtract the score obtained after the series of 10 stimuli from the score obtained after the single stimulus.
- The mean ratio is calculated by averaging the ratio of the 5 trials.

INSTRUCTIONS FOR THE SINGLE PINPRICK STIMULUS

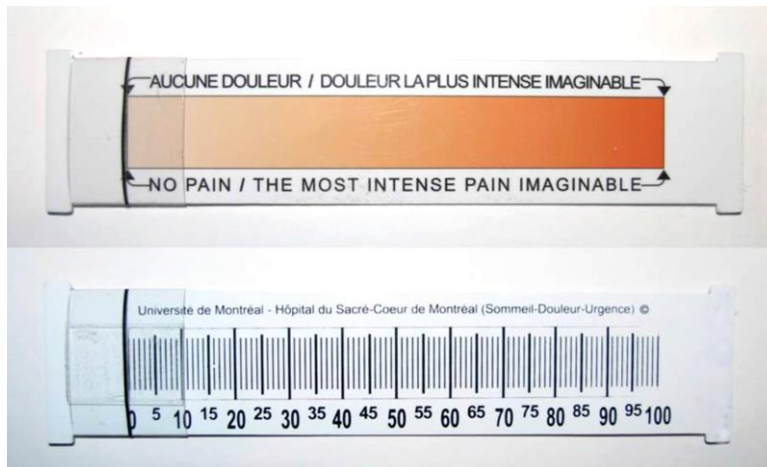
1. I will apply this instrument (Neuropen) to your skin once after I say "now" for 1 second and you will have to evaluate the intensity of the sensation felt on this visual scale.
2. The test can be stopped at any time if you find that it is too painful.
3. Do you understand the instructions? Please close your eyes and focus on the sensation.

INSTRUCTIONS FOR THE SERIES OF 10 REPETITIVE PINPRICK STIMULI

1. Now I am going to apply a series of 10 stimuli to your skin after I say "now".
2. After the series, I will ask you to evaluate the intensity of the sensation felt on this visual scale.
3. The test can be stopped at any time if you find that it is too painful.
4. Do you understand the instructions? Please close your eyes and focus on the sensation.



Owen Mumford Neuropen and Neurotips
(Owen Mumford, Saint-Marcel, France)

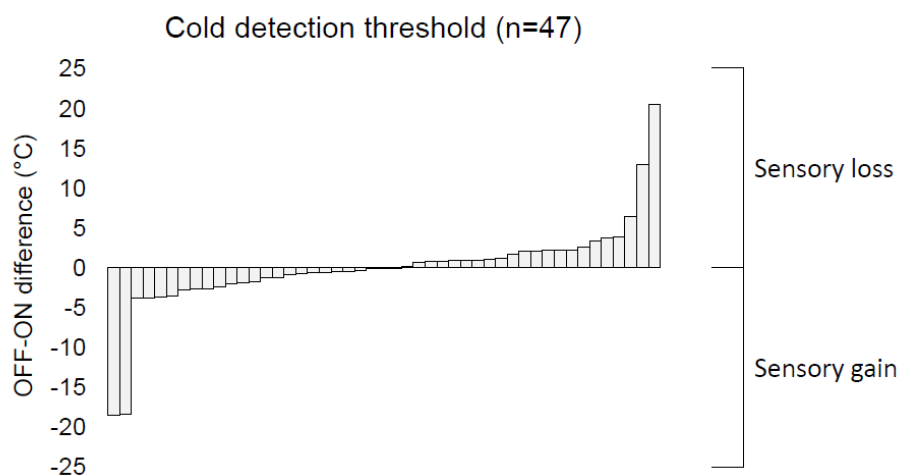


Visual Analogue Scale
(Raoul Daoust, Montreal, Quebec, Canada)

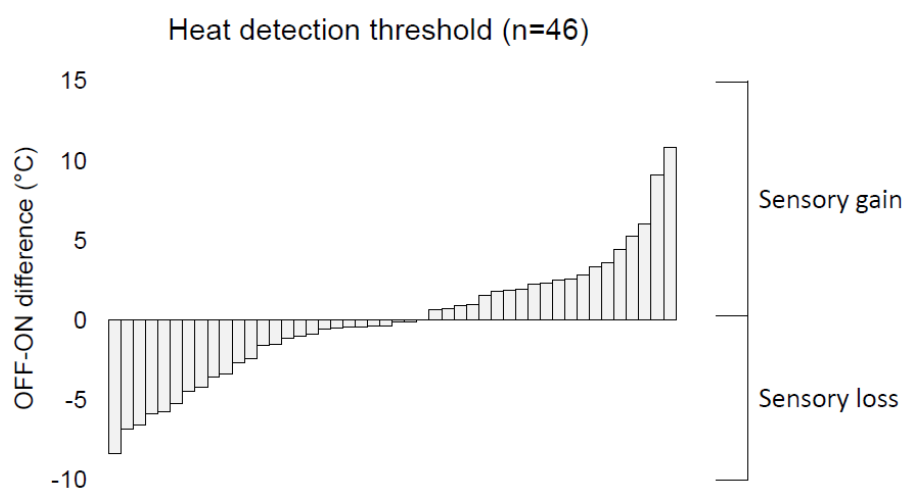
3.12 Appendix

Appendix 2. The following graphics illustrate the high level of intervariability of QST results among subjects tested in the target area. Each bar in the histogram represents the Off-On difference for each patient.

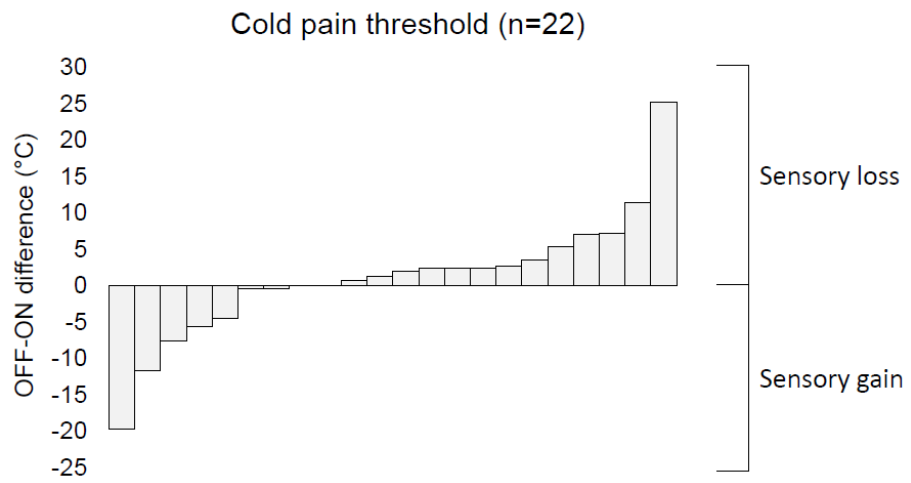
$$\bar{x} \pm \sigma = 0 \pm 5.7^{\circ}\text{C}$$



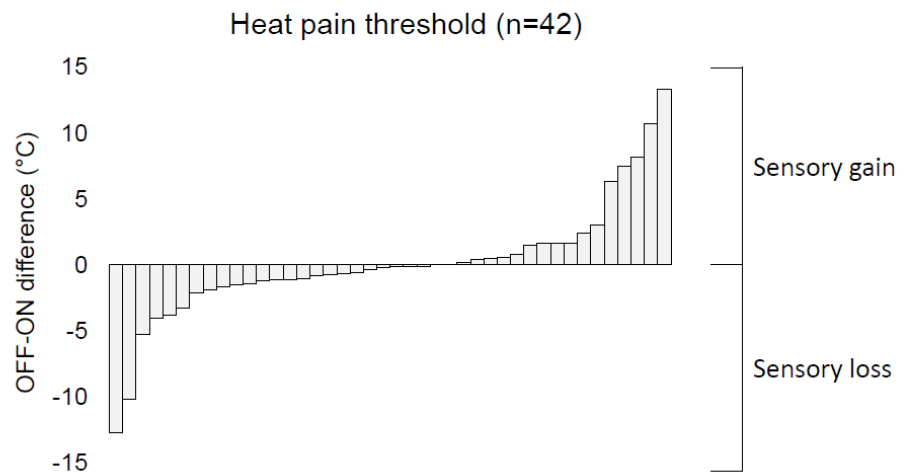
$$\bar{x} \pm \sigma = -0.1 \pm 3.9^{\circ}\text{C}$$



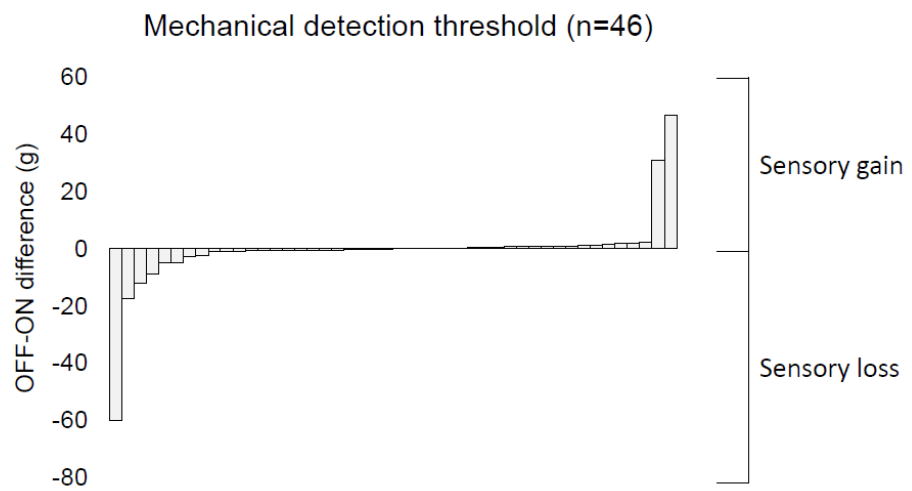
$$\bar{x} \pm \sigma = 1.07 \pm 8.6^{\circ}\text{C}$$



$$\bar{x} \pm \sigma = 0.09 \pm 4.5^{\circ}\text{C}$$

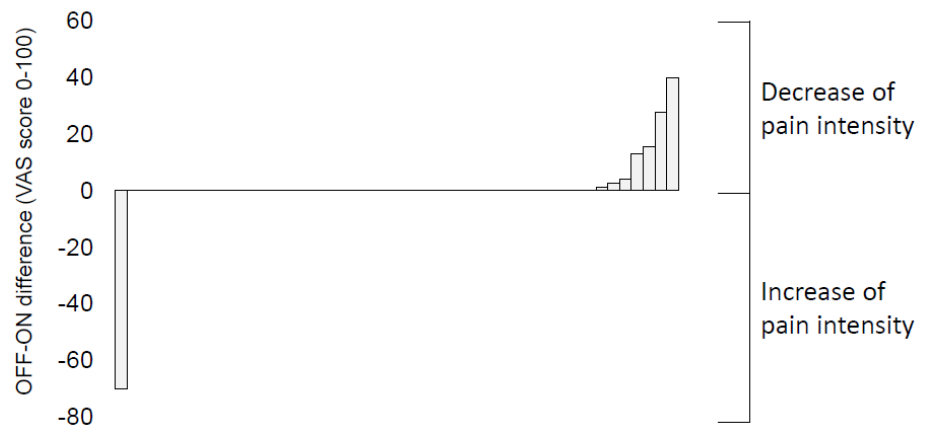


$$\bar{x} \pm \sigma = 0.6 \pm 12.8\text{g}$$



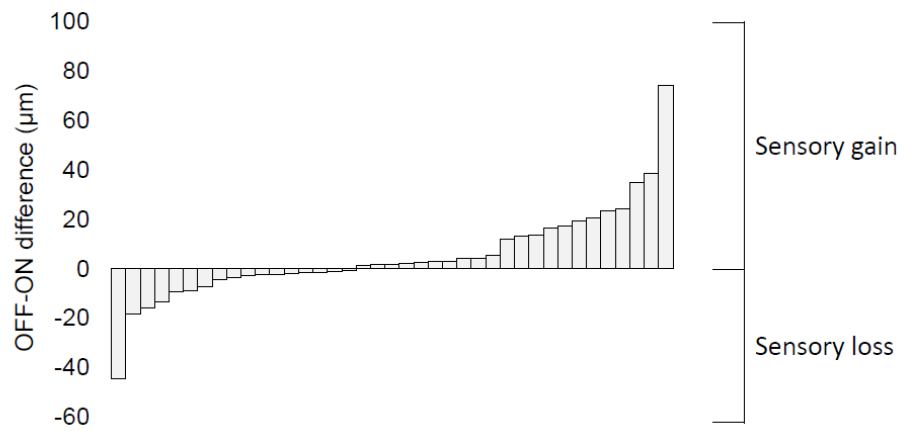
$$\bar{x} \pm \sigma = 0.7 \pm 12.8$$

Dynamic mechanical allodynia (n=48)



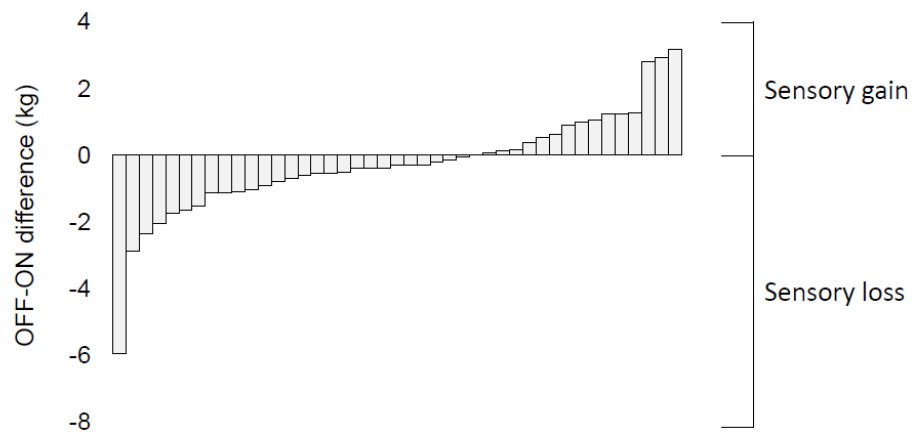
$$\bar{x} \pm \sigma = 5.0 \pm 18.8 \mu\text{m}$$

Vibratoy detection threshold (n=39)



$$\bar{x} \pm \sigma = -0.3 \pm 1.6 \text{ kg}$$

Pressure pain threshold (n=43)



3.13 References

1. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. Apr 2014;155(4):654-662.
2. VanDenKerkhof EG, Mann EG, Torrance N, Smith BH, Johnson A, Gilron I. An Epidemiological Study of Neuropathic Pain Symptoms in Canadian Adults. *Pain Res Manag*. 2016;2016:9815750.
3. Thomson S. International Neuromodulation Society, 2013. Spinal Cord Stimulation's Role in Managing Chronic Disease Symptoms. [Available at : http://www.neuromodulation.com/assets/documents/Fact_Sheets/fact_sheet_spinal_cord_stimulation.pdf]. 2016.
4. Fansi A, Lobè C, Hua P, Larouche K. Utilisation des neurostimulateurs médullaires dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. *ETMIS*. 2013;9(3):1-140.
5. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. Nov 19 1965;150(3699):971-979.
6. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. Jul-Aug 1967;46(4):489-491.
7. Schechtmann G, Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain*. Sep 30 2008;139(1):136-145.
8. Levin BE, Hubschmann OR. Dorsal column stimulation: Effect on human cerebrospinal fluid and plasma catecholamines. *Neurology*. Jan 1980;30(1):65-71.
9. Linderöth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery*. Aug 1992;31(2):289-296; discussion 296-287.
10. Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B. Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. Dec 15 2009;147(1-3):241-248.
11. Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B. Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: role of the locus coeruleus. *Neuroscience*. Dec 3 2013;253:426-434.
12. Yakhnitsa V, Linderöth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. Feb 1999;79(2-3):223-233.
13. Guan Y, Wacnik PW, Yang F, et al. Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology*. Dec 2010;113(6):1392-1405.
14. Sdrulla AD, Xu Q, He SQ, et al. Electrical stimulation of low-threshold afferent fibers induces a prolonged synaptic depression in lamina II dorsal horn neurons to high-threshold afferent inputs in mice. *Pain*. Jun 2015;156(6):1008-1017.
15. Hugon M. *Exteroceptive Reflexes to Stimulation of the Sural Nerve in Normal Man*. Vol 3. Basel: Karger; 1973.
16. Blair RD, Lee RG, Vanderlinden G. Dorsal column stimulation. Its effect on the somatosensory evoked response. *Arch Neurol*. Dec 1975;32(12):826-829.
17. Theuvsenet PJ, Dunajski Z, Peters MJ, van Ree JM. Responses to median and tibial nerve stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Brain Topogr*. Summer 1999;11(4):305-313.

18. Polacek H, Kozak J, Vrba I, Vrana J, Stancak A. Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clin Neurophysiol.* Jun 2007;118(6):1291-1302.
19. Stancak A, Kozak J, Vrba I, et al. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain.* Feb 2008;12(2):137-148.
20. Kiriakopoulos ET, Tasker RR, Nicosia S, Wood ML, Mikulis DJ. Functional magnetic resonance imaging: a potential tool for the evaluation of spinal cord stimulation: technical case report. *Neurosurgery.* Aug 1997;41(2):501-504.
21. De Groote S, De Jaeger M, Van Schuerbeek P, et al. Functional magnetic resonance imaging: cerebral function alterations in subthreshold and suprathreshold spinal cord stimulation. *J Pain Res.* 2018;11:2517-2526.
22. Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, et al. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)15O PET study. *Neuroimage.* Feb 1 2010;49(3):2564-2569.
23. Hautvast RW, Ter Horst GJ, DeJong BM, et al. Relative changes in regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris. *Eur J Neurosci.* Jun 1997;9(6):1178-1183.
24. Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ. Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *Pain Pract.* Jul 2014;14(6):489-505.
25. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, et al. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract.* Apr 2017;17(4):533-545.
26. Mammis A. *Spinal Cord Stimulation: Principles and Practice*: Nova Science Publishers, Incorporated; 2016.
27. Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain.* Sep 1975;1(3):257-270.
28. Doerr M, Krainick JU, Thoden U. Pain perception in man after long term spinal cord stimulation. *J Neurol.* Mar 9 1978;217(4):261-270.
29. Marchand S, Bushnell MC, Molina-Negro P, Martinez SN, Duncan GH. The effects of dorsal column stimulation on measures of clinical and experimental pain in man. *Pain.* Jun 1991;45(3):249-257.
30. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet.* Dec 21-28 1996;348(9043):1698-1701.
31. Alo KM, Chado HN. Effect of spinal cord stimulation on sensory nerve conduction threshold functional measures. *Neuromodulation.* Aug 2000;3(3):145-154.
32. Mironer YE, Somerville JJ. Pain tolerance threshold: A pilot study of an objective measurement of spinal cord stimulator trial results. *Pain Medicine.* Jun 2000;1(2):110-115.
33. Kemler MA, Reulen JPH, Barendse GAM, van Kleef M, de Vet HCW, van den Wildenberg F. Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I - A randomized trial. *Anesthesiology.* Jul 2001;95(1):72-80.
34. Eisenberg E, Backonja M, Fillingim RB, et al. Quantitative sensory testing for spinal cord stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Pain Practice.* 2006;6(3):161-165.

35. Rasche D, Ruppolt MA, Kress B, Unterberg A, Tronnier VM. Quantitative sensory testing in patients with chronic unilateral radicular neuropathic pain and active spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. Jul 2006;9(3):239-247.
36. Münster T, Tiebel N, Seyer H, Maihöfner C. Modulation of Somatosensory Profiles by Spinal Cord Stimulation in Primary Raynaud's Syndrome. *Pain Practice*. 2012;12(6):469-475.
37. Ahmed SU, Zhang Y, Chen L, et al. Effects of Spinal Cord Stimulation on Pain Thresholds and Sensory Perceptions in Chronic Pain Patients. *Neuromodulation*. Jul 2015;18(5):355-360.
38. Meier K, Nikolajsen L, Sorensen JC, Jensen TS. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. *Clin J Pain*. May 2015;31(5):384-392.
39. Biurrun Manresa JA, Sorensen J, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. Dynamic Changes in Nociception and Pain Perception After Spinal Cord Stimulation in Chronic Neuropathic Pain Patients. *Clin J Pain*. Dec 2015;31(12):1046-1053.
40. Youn Y, Smith H, Morris B, Argoff C, Pilitsis JG. The Effect of High-Frequency Stimulation on Sensory Thresholds in Chronic Pain Patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(5):355-359.
41. Eisenberg E, Burstein Y, Suzan E, Treister R, Aviram J. Spinal cord stimulation attenuates temporal summation in patients with neuropathic pain. *Pain*. Mar 2015;156(3):381-385.
42. Bordeleau M, Carrondo Cottin S, Cantin L, et al. Effects of tonic spinal cord stimulation on external mechanical and thermal stimuli perception using quantitative sensory testing: a multicenter stimulation ON-OFF study on chronic pain patients. *Submitted at The Clinical Journal of Pain*. 2019.
43. Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. May 2013;14(5):365-376.
44. Pain IASo. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised). Available at: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>. 2012.
45. Daoust R, Beaulieu P, Manzini C, Chauny JM, Lavigne G. Estimation of pain intensity in emergency medicine: a validation study. *Pain*. Sep 15 2008;138(3):565-570.
46. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. Aug 2006;123(3):231-243.
47. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. Jan 2006;10(1):77-88.
48. Ferland CE, Villemure C, Michon PE, et al. A feasible multi-center assessment of quantitative sensory testing (QST) for the detection of neuropathic-like pain responses using the topical capsaicin model: submitted to the Canadian Journal of Pain.
49. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. G*Power: Statistical Power Analyses for Windows and Mac. [available at :<http://www.gpower.hhu.de/>]. 2014.
50. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. May 2003;41(5):582-592.
51. Paul AR, Kumar V, Roth S, Gooch MR, Pilitsis JG. Establishing Minimal Clinically Important Difference of Spinal Cord Stimulation Therapy in Post-Laminectomy Syndrome. *Neurosurgery*. Dec 1 2017;81(6):1011-1015.
52. Kovacs FM, Seco J, Royuela A, et al. Patients with neck pain are less likely to improve if they experience poor sleep quality: a prospective study in routine practice. *Clin J Pain*. Aug 2015;31(8):713-721.

53. Chiu YH, Silman AJ, Macfarlane GJ, et al. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. *Pain*. Jun 2005;115(3):316-321.
54. Kelly GA, Blake C, Power CK, O'Keeffe D, Fullen BM. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain*. Feb 2011;27(2):169-181.
55. Linton SJ, Nicholas MK, MacDonald S, et al. The role of depression and catastrophizing in musculoskeletal pain. *Eur J Pain*. Apr 2011;15(4):416-422.
56. Wong WS, Lam HM, Chow YF, et al. The effects of anxiety sensitivity, pain hypervigilance, and pain catastrophizing on quality of life outcomes of patients with chronic pain: a preliminary, cross-sectional analysis. *Qual Life Res*. Oct 2014;23(8):2333-2341.
57. Brennan SA, Harney T, Queally JM, O'Connor McGoona J, Gormley IC, Shannon FJ. Influence of weather variables on pain severity in end-stage osteoarthritis. *Int Orthop*. Mar 2012;36(3):643-646.
58. Wilder FV, Hall BJ, Barrett JP. Osteoarthritis pain and weather. *Rheumatology (Oxford)*. Aug 2003;42(8):955-958.
59. McAlindon T, Formica M, Schmid CH, Fletcher J. Changes in barometric pressure and ambient temperature influence osteoarthritis pain. *Am J Med*. May 2007;120(5):429-434.
60. Shutty MS, Jr., Cundiff G, DeGood DE. Pain complaint and the weather: weather sensitivity and symptom complaints in chronic pain patients. *Pain*. May 1992;49(2):199-204.
61. Jamison RN, Anderson KO, Slater MA. Weather changes and pain: perceived influence of local climate on pain complaint in chronic pain patients. *Pain*. May 1995;61(2):309-315.
62. Bordeleau M, Carrondo Cottin S, Meier K, Prud'Homme M. Effects of Tonic Spinal Cord Stimulation on Sensory Perception in Chronic Pain Patients: A Systematic Review. *Neuromodulation*. Dec 2 2018.
63. Meyer-Friessem CH, Wiegand T, Eitner L, et al. Effects of Spinal Cord and Peripheral Nerve Stimulation Reflected in Sensory Profiles and Endogenous Pain Modulation. *Clin J Pain*. Sep 26 2018.
64. Mazzone P, Pisani R, Pizio N, Arrigo A, Nobili F. Cerebral blood flow and somatosensory evoked response changes induced by spinal cord stimulation: preliminary follow-up observations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):179-185.
65. de Andrade DC, Bendib B, Hattou M, Keravel Y, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain*. Sep 2010;150(3):485-491.
66. Buonocore M, Demartini L. Inhibition of Somatosensory Evoked Potentials During Different Modalities of Spinal Cord Stimulation: A Case Report. *Neuromodulation*. Dec 2016;19(8):882-884.
67. Buonocore M, Bodini A, Demartini L, Bonezzi C. Inhibition of somatosensory evoked potentials during spinal cord stimulation and its possible role in the comprehension of antalgic mechanisms of neurostimulation for neuropathic pain. *Minerva Anestesiol*. Mar 2012;78(3):297-302.
68. Wolter T, Kieselbach K, Sircar R, Gierthmuehlen M. Spinal cord stimulation inhibits cortical somatosensory evoked potentials significantly stronger than transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain Physician*. Jul-Aug 2013;16(4):405-414.
69. Larson SJ, Sances A, Jr., Riegel DH, Meyer GA, Dallmann DE, Swiontek T. Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg*. Aug 1974;41(2):217-223.

70. Tasaki I. Collision of two nerve impulses in the nerve fibre. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1949;3(494):494-497.
71. Bentley LD, Duarte RV, Furlong PL, Ashford RL, Raphael JH. Brain activity modifications following spinal cord stimulation for chronic neuropathic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. Apr 2016;20(4):499-511.
72. Buonocore M, Bonezzi C, Barolat G. Neurophysiological evidence of antidromic activation of large myelinated fibres in lower limbs during spinal cord stimulation. *Spine (Phila Pa 1976)*. Feb 15 2008;33(4):E90-93.
73. Martel MO, Petersen K, Cornelius M, Arendt-Nielsen L, Edwards R. Endogenous Pain Modulation Profiles Among Individuals With Chronic Pain: Relation to Opioid Use. *J Pain*. Apr 2019;20(4):462-471.
74. Zhang Y, Ahmed S, Vo T, et al. Increased pain sensitivity in chronic pain subjects on opioid therapy: a cross-sectional study using quantitative sensory testing. *Pain Med*. May 2015;16(5):911-922.
75. Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, et al. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(4):320-343.
76. Sanders JE, Goldstein BS, Leotta DF. Skin response to mechanical stress: adaptation rather than breakdown--a review of the literature. *J Rehabil Res Dev*. Oct 1995;32(3):214-226.
77. Wolter T, Winkelmuller M. Continuous versus intermittent spinal cord stimulation: an analysis of factors influencing clinical efficacy. *Neuromodulation*. Jan-Feb 2012;15(1):13-19; discussion 20.

Chapitre - 4 Identification of sensory abnormalities using qualitative and quantitative sensory testing

4.1 Résumé

Les tests sensoriels quantitatifs (TSQ) sont une méthode standardisée pour évaluer la fonction somatosensorielle. Des informations supplémentaires sur les anomalies sensorielles pourraient être recueillies en intégrant la collecte d'observations qualitatives pendant les TSQ. L'objectif de cette lettre à l'éditeur était de classer les observations qualitatives des anomalies sensorielles recueillies lors d'une précédente étude utilisant les TSQ, et de proposer une méthode de collecte de données standardisée.

Après chaque essai, les patients étaient encouragés à signaler eux-mêmes toute anomalie sensorielle qu'ils pouvaient identifier au cours des TSQ à l'aide d'une échelle de qualité de la douleur ou selon leurs propres termes.

Dans l'ensemble, sur 2 592 données quantitatives, 630 sensations qualitatives altérées ont été signalées. Toutes les anomalies sensorielles signalées ont été dichotomisées en intensités et perceptions altérées. Les intensités sensorielles altérées ont été classées comme perte et gain sensoriels. Les perceptions sensorielles altérées ont été classées comme paresthésies et dysesthésies. Nous avons aussi proposé une méthode, comprenant 9 questions, pour recueillir des données qualitatives pendant le temps d'attente des TSQ.

En conclusion, nous avons montré qu'il est possible de recueillir des données qualitatives pendant les TSQ. L'utilisation de méthodes mixtes pour des études futures fournirait des informations plus complètes sur les anomalies sensorielles qui auraient autrement été omises dans les mesures quantitatives obtenues seules. La mise en place d'une approche personnalisée permettrait de pallier au problème de variabilité interindividuelle rapporté dans l'analyse des résultats TSQ.

4.2 Abstract

Quantitative sensory testing (QST) is a standardized method to assess somatosensory function. Additional information about sensory abnormalities could be included by integrating qualitative observations obtained during QST. The aim of this study was to classify qualitative observations of

sensory abnormalities gathered during a previous QST study, and to propose a standardized method of collection.

After each trial, patients were encouraged to self-report any sensory abnormalities they could identify during QST using a pain quality scale or in their own words.

Overall, out of 2,592 quantitative data, 630 qualitative altered sensations were reported. All reported sensory abnormalities were dichotomized into altered sensory intensities and perceptions. Altered sensory intensities were classified as sensory loss and gain. Altered sensory perceptions were classified as paresthesia and dysesthesia. We also proposed a method, consisting of 9 questions, to collect qualitative data during the waiting time of QST.

We have shown that it is possible to collect qualitative data during QST. The use of mixed methods for future studies would provide more complete information about sensory abnormalities that would otherwise have been omitted in quantitative measurements obtained in a traditional manner. The implementation of a personalized approach could make it possible to overcome the problem of inter-individual variability reported in the analysis of QST results.

4.3 Letter to the editors

To the Editor:

A quantitative sensory testing (QST) study on neuropathic pain patients treated with tonic spinal cord stimulation was published by our team in your journal [reference]. Under standardized procedures, QST provides accurate quantitative stimuli and may be used to assess the magnitude of sensory changes after treatment. By translating qualitative information into numerical data, statistical analyses can be performed to detect significant sensory differences.

The purpose of our study was to determine the possible change of sensory perception induced by tonic stimulation of the spinal cord. No effect was found on the 9 QST parameters tested in the treated area using means comparison of repeated measurements (i.e. a spinal cord neurostimulator device that is switched on and off) on a sample of 48 patients. A closer look at the individual results

however, showed significant interindividual variability, which could explain why the results obtained at two measurement times were indistinguishable.

This interindividual variability can be partly explained by age, sex and areas tested, as demonstrated by the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS)¹ and other teams²⁻⁴. Ethnicity^{5, 6} and medication intake^{7, 8} are other possible sources of interindividual variability. Furthermore, neuropathic pain (i.e. pain arising from a lesion or disease of the somatosensory nervous system⁹⁻¹¹) is accompanied by both positive and negative signs of somatosensory abnormalities¹². Patients with positive sensory signs can therefore have specific modulatory mechanisms of endogenous pain, compared to patients with negative sensory signs, and may respond differently to spinal cord stimulation. In addition, the assessment of the somatic sensation is subjective and fully depends on patient motivation and alertness. According to these confounding factors, personalized approaches could be more appropriate than means comparison to monitor sensory changes during spinal cord stimulation, or with any other treatment.

For this purpose, the collection of qualitative information during QST may be an interesting way to facilitate the characterization of altered sensory perception and the identification of different pain phenotypes. During our QST study, 630 qualitative observations were collected anecdotally (i.e. no standardized procedures were used to collect these data). A self-evaluation scale of pain quality validated in French children, and translated into English by our team, was used to help patients describe any sensations perceived differently from the one tested¹³. This scale was comprised of 13 illustrated items (1. pulse, 2. electrical shock, 3. hammer blow, 4. needle prick, 5. cut, 6. pinch, 7. tightness, 8. crush, 9. stretch, 10. burn, 11. freeze, 12. itch, 13. numbness). Patients were requested to report differences of intensity between areas (more painful, less painful, no pain, more sensitive, less sensitive, no sensation). They were also encouraged to report and describe, in their own words, any other sensory abnormalities they could identify during the testing period. A test that was not sensitive enough to allow the participant to detect a stimulus (sub-threshold stimulation) was considered as a sensory abnormality.

We classified these qualitative observations using the standard IASP and Encyclopedia of Pain definitions of positive and negative evoked sensory phenomena^{14, 15} (Figure 1). QST parameters were

divided into those which normally induce pain (e.g. pain thresholds, temporal pain summation) and those which normally do not induce pain (e.g. detection thresholds, dynamic mechanical allodynia). Sensory abnormalities were classified into two groups: altered sensory intensity or altered sensory perception, according to the patient's perception of the stimuli tested.

In the first group, altered sensory intensity (e.g. more painful/sensitive, less painful/sensitive) included sensory loss such as analgesia (absence of pain in response to a stimulus that is normally painful¹⁴), hypoalgesia (decreased pain sensitivity to painful stimulation¹⁴), hypoesthesia (decreased sensitivity to non-painful stimulation¹⁵) and anesthesia (absence of sensation in response to a non-painful stimulation)¹⁶. Analgesia and anesthesia are used here as operational terms, and do not imply that these patients were injected with an analgesic or an anesthetic agent for surgery and major medical procedures. Sensory gains were classified as altered sensory intensity such as hyperalgesia (increased pain sensitivity to painful stimulation^{14, 15}), hyperesthesia (increased sensitivity to non-painful stimulation¹⁵), and allodynia (pain due to a normally non-painful stimulus^{14, 15}).

In the second group, altered sensory perception (e.g. brush sensation felt like “water flow” or “electrical shock”) was described as paresthesia (abnormal non-painful sensation produced by normal stimulus¹⁴) or dysesthesia (unpleasant abnormal sensation produced by normal stimulus¹⁴).

These anecdotal observations showed that it is possible to qualitatively evaluate the sensory profile during the normal waiting times of QST procedures. Table 2 shows examples of standardized questions that could be asked after trial to qualify and detect sensory abnormalities during QST.

To cover all possible categories of sensory abnormalities, over the next years, our team will develop and validate a standardized mixed method research to integrate qualitative observations while performing QST. This new approach is in its early stage of development and requires an expert consensus. To address potential issues while classifying, collecting, and interpreting data, our team has set up a private forum on the Standardized Sensory Testing Experts Group's website. If you are an expert in the field of QST and would like to take part in this project, we urge you to visit our website (www.sstexpertsgroup.com) and to contact our project manager (martine.bordeleau@outlook.com).

4.4 Table

Observation	Question	Sensory abnormality assesses
After each trial	Did you stop the test at the right moment? Do you think that pain or any other stimulus may have distracted you?	Data integrity, hyperalgesia and allodynia If you suspect that a peak of pain may have influenced the participant's concentration and confirm it with him, you should repeat the trial. If too much pain or abnormal sensation is generated during a trial, you should consider reducing the number of trials or taking a short break. Sometimes, pain patients need to get up and move.
	Were you able to detect the sensation tested?	Analgesia and anesthesia Unreachable threshold was observed when the participant was not able to detect the stimulus tested and was considered as a sensory abnormality. The absence of thermal sensation was defined as no detection of cooling and warming stimuli up to the cut-off values of 0 °C and 50 °C. Mechanical stimuli were absent if no perception of touch, vibration and pressure were felt above the limit values of 300 g, 130µm, and 11 kg, respectively.
	Did you feel a gradual increase of the stimulus?	Hypoesthesia and hyperalgesia
	Did the sensation appear suddenly or in plateaus?	Abnormal increase of the stimulus was reported as a sensation that appears suddenly, or the presence of a plateau or different consecutive plateaus of no sensation.
	Did you feel any other painful or non-painful sensation than the stimulus tested?	Allodynia, paresthesia and dysesthesia The aim with this question is to help the participant to identify abnormal sensations by proposing some key words: • Painful sensations: burning, pinching, electrical shock, hammer blow, needle prick, cut, pinch, crush, chilblain, tightness, etc. • Non-painful sensations: numbness, touch, cold, warm, water flow, itch, tickling, vibration, etc.
	After an innocuous stimulation: Did you feel an uncomfortable or annoying sensation induced by the stimulus?	Hyperesthesia In order to differentiate high sensory processing sensitivity (personality trait that reflects an increased sensitivity of the central nervous system and a deeper cognitive processing of physical, social and emotional stimuli) from hyperesthesia due to neurological damage.
	Did you feel painful or non-painful sensations in other areas than the area tested on your body during the trial?	Paresthesia and dysesthesia
After all trials	Did you feel any difference between the target area and the contralateral area?	Hypoalgesia, hypoesthesia, hyperalgesia and hyperesthesia

Table 4.1 : Examples of standardized questions.

4.5 Figure

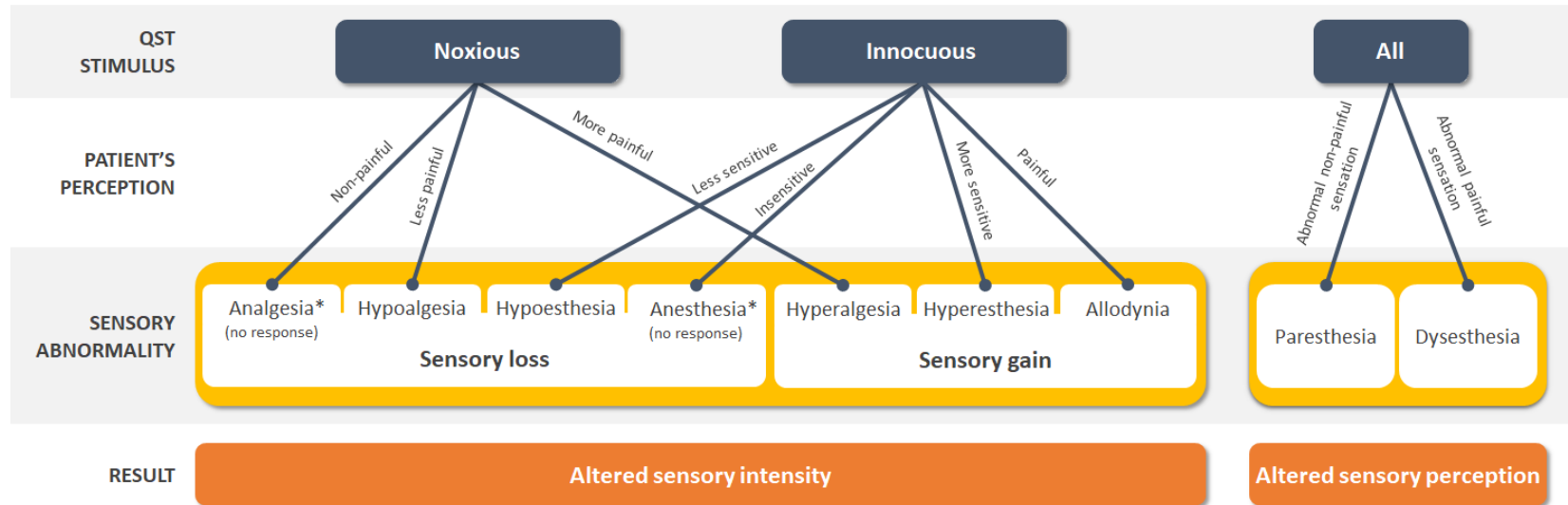


Figure 4.1: Classification of somatosensory abnormalities related to noxious and innocuous QST stimuli. *Analgesia (from an- 'without' + algesis 'a feeling of pain') and anesthesia (from an- 'without' + anthesis 'feeling') are used here as operational terms and do not imply that these patients were injected with an analgesic or an anesthetic agent for surgeries and major medical procedures.

4.6 References

1. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. Aug 2006;123(3):231-243.
2. George SZ, Wittmer VT, Fillingim RB, Robinson ME. Sex and pain-related psychological variables are associated with thermal pain sensitivity for patients with chronic low back pain. *J Pain*. Jan 2007;8(1):2-10.
3. Lin YH, Hsieh SC, Chao CC, Chang YC, Hsieh ST. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *J Peripher Nerv Syst*. Sep 2005;10(3):269-281.
4. Dimova V, Oertel BG, Lotsch J. Using a Standardized Clinical Quantitative Sensory Testing Battery to Judge the Clinical Relevance of Sensory Differences Between Adjacent Body Areas. *Clin J Pain*. Jan 2017;33(1):37-43.
5. Kim HJ, Yang GS, Greenspan JD, et al. Racial and ethnic differences in experimental pain sensitivity: systematic review and meta-analysis. *Pain*. Feb 2017;158(2):194-211.
6. Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: do biology, psychology, and culture matter? *Pain Med*. Apr 2012;13(4):522-540.
7. Martel MO, Petersen K, Cornelius M, Arendt-Nielsen L, Edwards R. Endogenous Pain Modulation Profiles Among Individuals With Chronic Pain: Relation to Opioid Use. *J Pain*. Apr 2019;20(4):462-471.
8. Zhang Y, Ahmed S, Vo T, et al. Increased pain sensitivity in chronic pain subjects on opioid therapy: a cross-sectional study using quantitative sensory testing. *Pain Med*. May 2015;16(5):911-922.
9. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. Aug 2016;157(8):1599-1606.
10. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. Jan 2019;160(1):53-59.
11. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. Jan 2019;160(1):19-27.
12. Maier C, Baron R, Tolle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. Sep 2010;150(3):439-450.
13. Leblanc N, Audet MH, Lebrasseur I, Trepanier A. [That hurts! Development and validation of a self evaluation scale of pain intensity in the child at the CHUL Mother-Child Center]. *Perspect Infirm*. May-Jun 2010;7(3):33-36.
14. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, Second Edition (Revised)*: IASP Press; 2012.
15. Gebhart GF, Schmidt RF. *Encyclopedia of pain*. Berlin: Springer; 2013: Accès via SpringerLink <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4>
<http://ariane.ulaval.ca/cgi-bin/recherche.cgi?qu=a2334695>.
16. Martin EA. *Concise Medical Dictionary (9th edition)*. Oxford, England: Oxford University Press; 2015.

Discussion

5.1 Mécanismes d'action de la SSM

Les études présentées aux Chapitres 2 et 3 tendent à suggérer que la SSM a peu d'impact sur la perception sensorielle, notamment sur la perception des stimuli nociceptifs. Cette observation va à l'encontre de la théorie du portillon émise par Melzack et Wall¹⁵⁵, voulant que la stimulation des grosses fibres afférentes myélinisées bloque la transmission des signaux nociceptifs grâce à l'activation d'interneurones inhibiteurs. Or la grande variabilité interindividuelle de nos résultats remet en question cette observation. Une approche plus personnalisée, telle que celle proposée au chapitre 4, pourrait être une solution intéressante afin de pallier à cette problématique.

En regard aux écrits scientifiques tentant d'élucider les mécanismes d'action de la SSM, certaines études fondamentales et cliniques ont rapporté qu'en plus d'activer des mécanismes d'action semblables à ceux proposés par la théorie du portillon, la SSM activerait d'autres circuits de contrôle de la douleur.

Dans l'ensemble, la SSM seraient responsables de la modulation de la libération de neurotransmetteurs, de la décharge neuronale, de l'activité de réseaux spinaux et supraspinaux, ainsi que de l'hémodynamie centrale et périphérique.

5.1.1 Libération de neurotransmetteurs

Des études réalisées sur des modèles animaux et chez l'humain ont permis de mettre en évidence les changements neurochimiques entraînés par la SSM. Parmi les changements neurochimiques étudiés, une augmentation significative de la concentration d'acétylcholine au niveau de la corne dorsale induite par la SSM a été détectée chez un modèle de rats neuropathiques¹⁹³. La libération d'acétylcholine active les récepteurs muscariniques spinaux (en particulier M2 et M4), présents sur les interneurones GABAergiques de la corne dorsale et serait en partie responsable de la diminution de l'hypersensibilité^{193, 228-230}.

La SSM induirait également une augmentation de la noradrénaline dans le plasma et le liquide céphalorachidien tel qu'exposé par une étude réalisée chez 3 patients atteints de sclérose en

plaques¹⁹⁴. La noradrénaline entraînerait une réponse analgésique en se liant aux récepteurs α_1 -adrénergiques situés sur les interneurons GABAergiques spinaux²³¹⁻²³³. De plus, il a été observé que la SSM induisait une augmentation des niveaux de sérotonine dans la moelle épinière de chats¹⁹⁵ et de rats¹⁹⁶, et que les voies sérotoninergiques descendantes activées modulent l'activité des synapses GABAa et GABAb²³⁴. Ces observations furent appuyées par les résultats d'une autre étude réalisée sur des rats avec des lésions nerveuses ayant noté que la combinaison de SSM et d'amitriptyline ou de fluoxétine intrathécale (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) permettait d'augmenter l'inhibition à l'hypersensibilité mécanique²³⁵. Par ailleurs, l'administration intrathécale de baclofène ou de clonidine (agoniste des récepteurs adrénergiques liant, entre autres, la noradrénaline) chez des patients atteints de douleur neuropathique ($n_{\text{total}}=58$) a permis de convertir de mauvais répondeurs à la SSM en bons répondeurs^{236, 237}.

La libération de GABA dans la région de la corne dorsale générée par la SSM a été associée à la suppression de l'allodynie tactile²³⁸, ainsi qu'à une diminution de la libération de glutamate et d'aspartate chez des modèles de rats allodyniques^{238, 239}. Cui et al. ont d'ailleurs noté que cette augmentation du niveau extracellulaire de GABA demeurait significativement élevée une fois la période de neurostimulation terminée (jusqu'à 120 minutes après l'arrêt de la stimulation)²³⁹.

Des études cliniques en chassé-croisé ayant étudié l'effet de la SSM tonique (stimulateur activé vs désactivé) sur les composantes neurochimiques du liquide céphalorachidien de patients souffrant de neuropathies mixtes ($n_{\text{total}}=31$) ont rapporté une augmentation de 50 % de β -endorphine et de β -lipotropine 2 à 3 heures après l'implantation du système chez les bons répondeurs²⁴⁰; une modification significative de la concentration de 86 protéines impliquées, entre autres, dans la neuroprotection, la plasticité synaptique, la signalisation nociceptive et la régulation immunitaire²⁴¹. Des essais contrôlés non randomisés ont pour leur part rapporté une augmentation significative des protéines *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)²⁴², *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1)²⁴² et *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF)²⁴³ dans le liquide céphalorachidien de patients traités par SSM ($n_{\text{total}}=18$ LCPC) comparativement à des individus sains.

Les études citées plus haut regroupent des preuves indiquant que la SSM interviendrait dans le soulagement de la douleur par une combinaison de mécanismes segmentaux et suprasegmentaux qui induisent la libération de divers neurotransmetteurs et autres facteurs neurochimiques.

5.1.2 Modification de la décharge neuronale

Diverses études animales ont étudié la modification de l'activité neuronale par la SSM. Parmi celles-ci, il a été rapporté que l'activité des neurones du locus coeruleus (impliqué dans l'activation des voies noradrénergiques descendantes), enregistrée avec des électrodes en tungstène chez un modèle de rat avec lésion nerveuse, est augmentée lors de la SSM¹⁹⁷. La SSM bloquerait également le phénomène de sommation temporelle (ou *wind-up*) des neurones WDR présents dans la corne dorsale de la moelle épinière de modèles de rats avec lésion nerveuse^{183, 184} et permettrait d'atténuer l'allodynie mécanique chez des modèles de rats neuropathiques^{238, 244, 245}. Parallèlement, une étude réalisée chez la souris a permis de mettre en évidence que la stimulation spécifique des fibres A β provoque une dépression à long terme de la transmission synaptique excitatrice au niveau de la lamina II de la corne dorsale¹⁹⁸. Cette dépression synaptique affecterait à la fois les neurones inhibiteurs et excitateurs¹⁹⁸.

5.1.3 Modulation des réseaux spinaux et supraspinaux

Deux études neuroélectriques caractérisant les voies spinothalamiques chez l'humain ($n_{\text{total}}=36$, neuropathies mixtes)^{246, 247} ont noté que la SSM inhibe significativement le réflexe de flexion RIII (réflexe polysynaptique de retrait¹⁹⁹ impliquant les fibres nociceptives A δ afférentes et les motoneurones- α efférents^{247, 248}). Le mécanisme responsable de l'inhibition du réflexe de retrait n'est pas encore connu, mais pourrait impliquer des mécanismes spinaux (théorie du portillon) ou supraspinaux (activation des mécanismes inhibiteurs descendants)²⁴⁹.

Des études neuroélectriques, utilisées pour caractériser les voies lemniscales, ont montré que la SSM inhibe largement le traitement sensitif dans les cortex somatosensoriel comme en témoignent les diminutions significatives des SEPs ($n_{\text{total}}=77$, neuropathies mixtes)^{200 201 189, 202, 247, 250, 251, 252}. L'un des mécanismes qui pourrait expliquer ces résultats est celui impliquant la théorie de collision d'impulsions. Selon cette théorie, deux potentiels d'action se déplaçant en sens inverse sur la même fibre périphérique s'annulent au moment de leur collision²⁵¹. Dans le cas de la SSM, les impulsions antidromiques produites par le neurostimulateur pourraient se heurter aux potentiels ectopiques produits par les fibres périphériques endommagées qui circulent en direction orthodromique²⁴⁹. Les changements signalés avec les SEPs pourraient ne pas être associés au soulagement de la douleur induite par la SSM ou à la perception sensorielle.

5.1.4 Variation de l'hémodynamie centrale et périphérique

Parmi les techniques hémodynamiques employées afin d'explorer l'effet de la SSM sur l'activité cérébrale, on retrouve l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf, $n_{\text{total}}=51$, LCPC, SDRC, syndrome de la queue de cheval)^{203-205, 253, 254}, la tomographie par émission de positrons (TEP, $n_{\text{total}}=48$, LCPC, SDRC, hémorragie cérébrale, angine de poitrine)^{206, 207, 255}, la tomographie par émission monophotonique (TEMP, $n_{\text{total}}=29$, neuropathies mixtes)^{256, 257}, la technique de lavage du xénon-133 (Xe-133, $n_{\text{total}}=24$, neuropathies mixtes)²⁵⁸⁻²⁶⁰, ainsi que la spectroscopie par résonance magnétique protonique (SRM-1H, $n_{\text{total}}=20$, LCPC)²⁶¹. Dans l'ensemble, ces études révèlent un grand éventail de résultats parmi les différentes régions composant la matrice de la douleur. L'activité cérébrale induite par la SSM varie grandement d'une étude à l'autre reflétant l'influence de la SSM sur les aspects sensoriels (thalamus, SI, SII, etc.) et émotionnels (cortex cingulaire antérieur, cortex orbitofrontal, cortex insulaire, etc.) de la douleur. Une grande partie de la qualité des écrits scientifiques disponible dans ce domaine est actuellement amoindrie par l'utilisation d'échantillons de patients extrêmement petits et hétérogènes. Néanmoins, il y a une tendance soutenant une augmentation de l'activité dans les régions frontales et somatosensorielles du cortex alors que le neurostimulateur est en marche^{249, 262}. Historiquement, le manque de compatibilité entre le système de neurostimulation et celui d'IRMf constituait un frein à ce type d'investigation. Des systèmes de neuromodulation compatible avec l'IRMf sont désormais disponibles et implantés régulièrement. Couplée à d'autres méthodes, telles que les TSQ et les SEPs, cette innovation permettra de mieux définir l'impact réel de la SSM sur le profil sensoriel.

Chez les patients SDRC, les effets bénéfiques de la SSM seraient en partie attribuables à la vasodilatation périphérique²⁶³ suivant deux mécanismes, dont l'activation antidromique des fibres sensibles pour libérer des substances vasoactives, telles que le PRGC^{264, 265} et l'inhibition de la vasoconstriction par la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires grâce à l'action de molécules telles que l'oxyde nitrique²⁶⁶. Les connaissances actuelles supportent l'hypothèse que la SSM activerait des interneurons contenant des kinases régulées par les signaux extracellulaires (ERK1/2) et la protéine kinase B²⁶⁷, ainsi que d'autres molécules de signalisation intracellulaires, qui stimuleraient à leur tour les fibres sensorielles, entraînant la production et la libération de vasodilatateurs. Par exemple, la libération de PRGC entraîne la production et la libération d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales, conduisant à la relaxation des cellules musculaires lisses

vasculaires²⁶⁶. Le PRGC peut également inhiber la vasoconstriction en se liant directement aux récepteurs présents sur les cellules musculaires lisses vasculaires²⁶⁸. Le relâchement des cellules musculaires lisses vasculaires entraîne une diminution de la résistance vasculaire et une augmentation du débit sanguin local²⁶⁸. Toutefois, certaines observations semblent contredire ce mécanisme d'action. Par exemple, il a été noté que la SSM n'avait pas d'influence significative sur la microcirculation dermique (température et vitesse des érythrocytes) mesurée par thermographie infrarouge et capillaroscopie chez 15 patients LCPC²⁶⁹, ou mesuré par fluxmétrie laser Doppler chez 22 patients SDRC²⁷⁰ et 12 patients avec neuropathies mixtes²⁷¹.

5.1.5 Modèles théoriques

Les études mécanistiques citées ci-dessus montrent que l'excitation d'axones afférents par la SSM produit des potentiels d'action qui se déplacent de façon antidromique et activent des interneurons inhibiteurs réduisant la transmission des signaux de douleur vers le cerveau²⁷². Ces études suggèrent également que la SSM entraîne l'activation orthodromique d'axones afférents qui produisent des potentiels d'action remontant le long de la moelle épinière jusqu'à certaines régions du cerveau et du bulbe rachidien impliquées dans le traitement des aspects sensoriels et émotionnels de la douleur²⁷². Par conséquent, les régions activées pourraient mener à une inhibition descendante, notamment par les voies sérotoninergique et noradrénergique, inhibant ainsi la perception de la douleur²⁷².

Il apparaît clair qu'en plus de la théorie du portillon, d'autres microcircuits sont très probablement impliqués dans les mécanismes d'action de la SSM. Parmi les mécanismes proposés, celui de Jensen et Brownstone²⁷³ suggère que la SSM rétablirait l'inhibition en activant les systèmes GABAergiques de la corne dorsale, grâce à la dépolarisation des cellules islets. Les interneurons islets sont des cellules GABAergiques composant l'un des cinq types de neurones présents au niveau de la lamina II mis en évidence par Grudt et Perl en 2002 (en plus des interneurons médiolatéraux, radiaux, centraux et verticaux)²⁷⁴. Elles sont morphologiquement reconnaissables en raison de leurs longues extensions dendritiques orientées dans la direction de l'axe rostro-caudal²⁷⁴, de telle sorte qu'elles seraient couvertes par les champs magnétiques générés par la SSM qui provoquerait la dépolarisation de leurs dendrites. Les cellules islets activées inhiberaient à leur tour la transmission entre les interneurons excitateurs (centraux et verticaux), ce qui provoquerait une réduction de l'activité des neurones de projection présents dans la lamina I (voir figure 5.1).

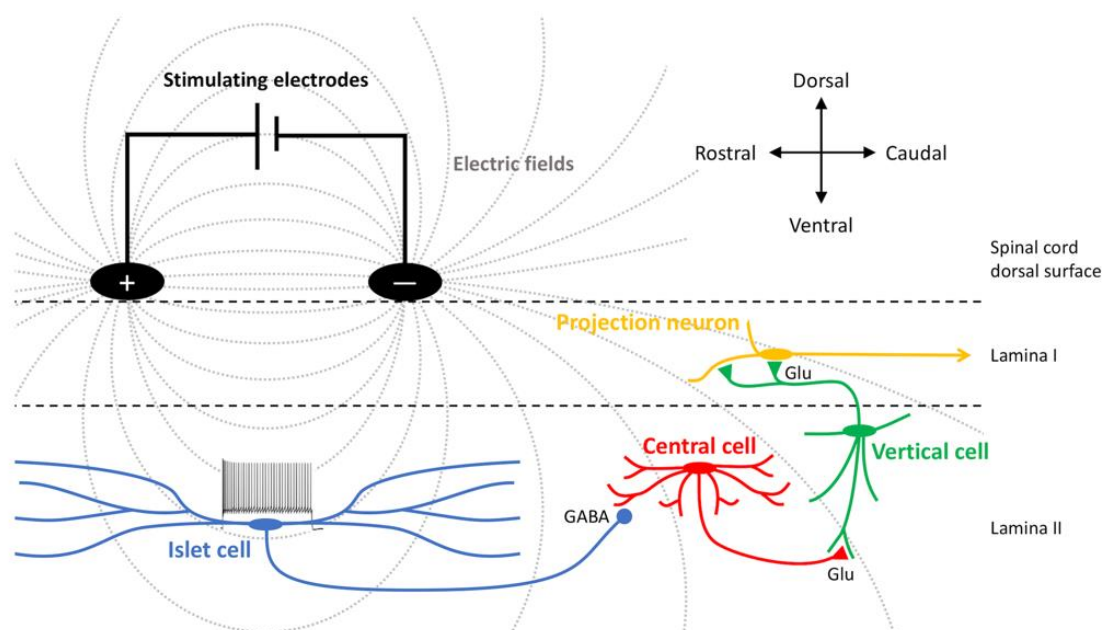


Figure 5.1 : Schéma illustrant le mécanisme d'action proposé par Jensen et Brownstone pour expliquer l'un des possibles microcircuits activés par la SSM.

Les champs électriques générés par l'électrode implantée au niveau de la moelle épinière activent les interneurons islets, qui à leur tour, inhibent les interneurons excitateurs (centraux, verticaux). Cette cascade de réactions provoque la diminution de l'activité des neurones de projection (image en provenance de Jensen et al.²⁷³).

Un autre microcircuit possible pourrait impliquer une sous-population d'interneurons excitateurs exprimant l'isoforme gamma de la protéine kinase C. La protéine kinase C (PKC) est considérée comme un acteur important dans l'induction et l'entretien de la douleur à la suite d'une lésion tissulaire ou nerveuse¹⁰³. Chez l'humain, la famille PKC se compose de 15 isozymes²⁷⁵. Mori et al. (1990) ont mis en évidence que contrairement aux isozymes α , β I, β II distribuées de façon assez homogène dans les ganglions spinaux et sympathiques, ainsi que dans toutes les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière, la distribution de PKC γ est limitée à une sous-population d'interneurons situés dans la partie interne de la lamina II de la corne dorsale chez la souris²⁷⁶. Il a été montré que ces interneurons sont normalement activés par des afférences myélinisées qui répondent à des stimuli inoffensifs¹⁰³. Toutefois, en présence d'une lésion nerveuse, ils seraient également activés et entraîneraient une hypersensibilité mécanique (allodynie)^{103, 277, 278}. Malmberg et al. (1997) ont observé que des souris *knock-out* pour le gène PKC γ , affichent des réactions normales à des stimuli de douleur

aiguë²⁷⁹. L'équipe de Miraucourt a pour sa part noté un soulagement de l'allodynie mécanique grâce à l'inhibition pharmacologique sélective de PKCγ chez un modèle de névralgie du trijumeau utilisant le rat²⁷⁷. Ainsi, d'après ces études, PKCγ ne serait pas impliquée dans la transmission des informations nociceptives, mais plutôt dans le mécanisme d'allodynie mécanique qui se développe à la suite d'une lésion nerveuse. La SSM pourrait avoir un effet bénéfique sur la présence d'allodynie en rétablissant l'inhibition des interneurons PKCγ selon le modèle proposé à la figure 5.2.

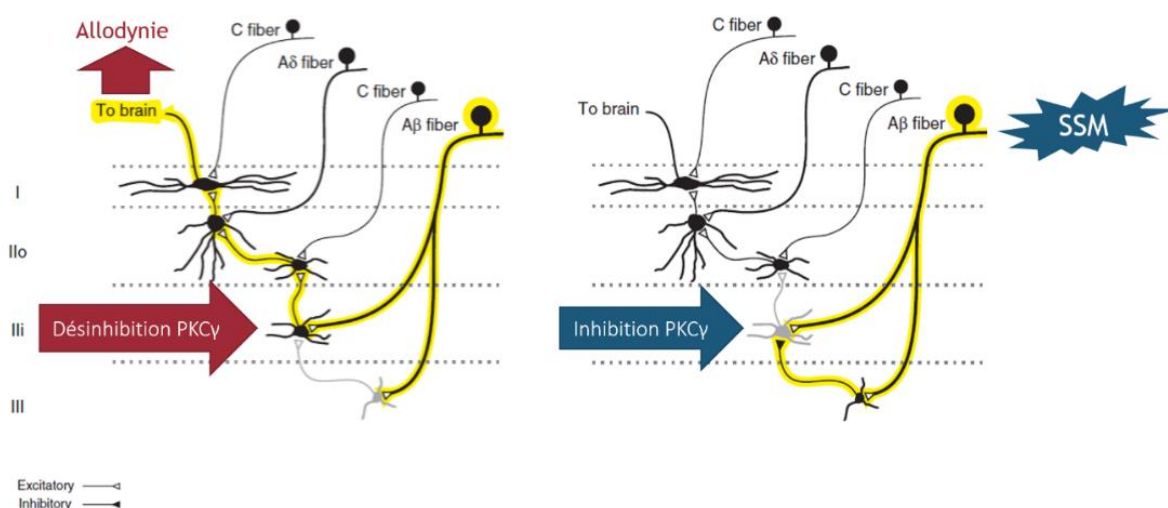


Figure 5.2 : Proposition de microcircuit pouvant être associé au soulagement de l'allodynie tactile par la SSM.

Dans ce circuit, les neurones de projection de la lamina I ne reçoivent pas d'entrée directe des fibres Aβ. Une voie polysynaptique relie toutefois indirectement les fibres Aβ à la lamina I. Normalement, ce lien est réprimé grâce à l'activation d'interneurones inhibiteurs. Après une lésion nerveuse, l'inhibition d'interneurones PKCγ est altérée ce qui permet aux signaux inoffensifs d'être transmis jusqu'au neurones de projection de lamina I (en rouge). Selon ce modèle, la SSM pourrait rétablir l'inhibition des interneurons PKCγ, provoquant ainsi un soulagement de l'allodynie mécanique (d'après le modèle d'allodynie tactile proposé par Prescott et al.⁹⁶).

Ce modèle pourrait expliquer en partie l'impact positif de la SSM sur l'allodynie. Les données de deux centres de traitement au Maryland ont été rétrospectivement collectées sur 244 patients (SDRC, LCPC, radiculopathie, douleur dorsale axiale, et autres), dont la moitié d'entre eux présentait des signes d'allodynie ou d'hyperalgésie (n=106) avant l'implantation²⁸⁰. La présence d'allodynie et/ou d'hyperalgésie fut associée à la fois au succès de la période d'essai (75 %, p=0,01, défini par un

soulagement d'au moins 50 % après la phase d'essai de 7 jours) et à l'implantation à long terme (66 %, $p=0,05$, définit par un soulagement d'au moins 50 % 6 mois post-implantation)²⁸⁰. Ces résultats appuient ceux de Meier et al. rapportant une réduction significative des zones d'allodynie grâce à la SSM (310 vs 225 cm², $p=0,04$) chez 14 patients avec douleur chronique (SDRC ou lésion des nerfs périphériques). Des résultats similaires, démontrant une réduction significative de l'allodynie, ont été rapportés dans des modèles d'hypersensibilité mécanique évaluée à l'aide de monofilaments Von Frey, entre autres, chez des modèles de rats diabétiques ($n=24$, On vs Off : $p=0,03$)²⁸¹, de rats avec ligature partielle du nerf sciatique ($n=12$, On vs Off : $0,001$)²⁸², ou encore, de rats ayant subi une compression de la racine dorsale du nerf C7 droit ($n=8$, pré- vs post-implantation : $p < 0,0001$)²⁸³.

5.2 Limites de la thèse

Les limites de chaque étude ont été présentées spécifiquement dans les Chapitres 2, 3 et 4 et ne seront pas détaillées à nouveau dans cette section. Toutefois, des limites d'ordre général méritent d'être soulevées.

L'une d'elles se rapporte au fait que les TSQ évaluent l'ensemble du système somatosensoriel, mais ne permettent pas de localiser la source d'une dysfonction²⁸⁴. De plus, en raison de la grande variabilité interindividuelle des résultats TSQ, il se peut que les méthodes d'analyses employées n'aient pas été suffisamment sensibles pour permettre la détection de modifications des perceptions sensorielles induites par la SSM. Afin de pallier ces limitations, il semble opportun de réaliser des études de cas dans lesquelles les TSQ sont combinés avec d'autres méthodes d'évaluation (études de la vitesse de conduction nerveuse, de potentiels évoqués, de modulation de la douleur conditionnée, ou encore, d'évaluation qualitative de la perception sensorielle).

Les études de la vitesse de conduction nerveuse et de potentiels évoqués permettent l'évaluation objective de la fonction somatosensorielle, contrairement aux TSQ qui, en plus d'être subjectifs, nécessitent la coopération du patient. L'avantage principal des études de conduction nerveuse sensorielle et de potentiels évoqués somatosensoriels est qu'elles permettent d'explorer la fonction des grosses fibres myélinisées A β ^{82, 86}, alors que les tests de potentiels évoqués laser permettent d'examiner la fonction des fibres A δ et C⁸⁷. La combinaison de ces méthodes avec les TSQ permettrait de confirmer si une anomalie sensorielle détectée avec les TSQ affecte le système nerveux

périphérique^{88, 285-287}. Parallèlement, couplé avec des techniques d'imagerie, il serait possible de confirmer si cette anomalie affecte le système nerveux central²⁷².

Dans une optique mécanistique, il serait intéressant d'évaluer l'effet de la SSM sur les mécanismes inhibiteurs descendants. À cet effet, il a été montré que des mécanismes entraînant une augmentation de l'excitation²⁸⁸ ou une diminution de l'inhibition du signal nociceptif²⁸⁹⁻²⁹¹ peuvent survenir chez des patients atteints de conditions douloureuses chroniques. L'étude de la modulation de la douleur conditionnée (*conditioned pain modulation*, CPM, anciennement appelé *diffuse noxious inhibitory control* ou *heterotopic noxious conditioning stimulation*) permet de mesurer la capacité d'inhibition de la douleur. Ce type d'évaluation expérimentale psychophysique fonctionne selon le principe que la douleur inhibe la douleur, dans lequel un stimulus nocif conditionné peut supprimer, grâce à l'activation des voies descendantes inhibitrices, la douleur initialement ressentie par un stimulus nocif test appliqué selon un protocole TSQ²⁸⁹. Le CPM est quantifié en calculant le degré de réduction du niveau de douleur ressentie par le stimulus test avant, pendant et après l'administration du stimulus conditionné²⁸⁹. Chez une personne en santé, la perception de la douleur ressentie par le stimulus test pendant ou après le stimulus de conditionnement devrait être plus faible que celle ressentie avant, car le stimulus de conditionnement active le système endogène inhibiteur de la douleur²⁹². Le CPM induit normalement une réponse analgésique pouvant persister de quelques secondes à quelques minutes après l'élimination du stimulus conditionné²⁹³. Des données électrophysiologiques et anatomiques indiquent que le phénomène du CPM est sous-tendu par une boucle spino-bulbo-spinale²⁹⁴⁻²⁹⁶. En effet, l'application d'un stimulus nociceptif intense active le rassemblement de neurones nociceptifs non spécifiques correspondant au segment médullaire activé²⁹⁴⁻²⁹⁶. L'information nociceptive est conduite vers les centres supérieurs du cerveau par la voie spinothalamique, ainsi qu'au niveau des structures du tronc cérébral comprenant la substance grise périaqueducale et le noyau raphé magnus²⁹⁴⁻²⁹⁶. Ces structures activent respectivement les voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques, qui produisent une réponse analgésique en activant des interneurons enképhalinergiques et GABAergiques dans la moelle épinière, qui réduiront à leur tour, l'activité des afférences nociceptives²⁹⁴⁻²⁹⁶. Il a été noté que certains patients souffrant de douleurs chroniques présentent une efficacité de la CPM significativement réduite²⁹⁷⁻³⁰². Une étude publiée en 2018 par l'équipe de Ramaswamy³⁰³, réalisée chez 23 patients LCPC, a montré qu'avant l'implantation, 65 % des patients présentaient un CPM inefficace, alors que 3 mois après l'implantation 95 % présentaient un CPM efficace. Ce résultat suggère que la SSM normalise un CPM dysfonctionnel.

Par ailleurs, lors de ma collecte de données TSQ, nous avons remarqué qu'il était possible de détecter des signes qualitatifs d'anormalités sensoriels. Ces observations nous ont une proposition d'approche de collecte de données qualitatives lors des TSQ sous la forme de recherche mixte. L'objectif des méthodes de recherche mixtes est de combiner des approches quantitatives et qualitatives afin de permettre aux chercheurs de prendre en considération des données importantes qui auraient pu être ignorées si seulement l'une des approches avait été employée³⁰⁴. Les méthodes mixtes combinent le pouvoir des observations au pouvoir des nombres³⁰⁵. Elles unissent également les forces de ces approches afin de compenser pour leurs limites. Au cours des 6 dernières décennies³⁰⁶, la recherche mixte a été employée afin de permettre aux chercheurs d'utiliser des approches qualitatives pour interpréter des résultats quantitatifs, d'utiliser des approches quantitatives pour généraliser des résultats qualitatifs, ainsi que pour permettre de mieux comprendre un nouveau phénomène (méthodes qualitatives) et pour mesurer son ampleur, ses tendances, ses causes et ses effets (méthodes quantitatives)³⁰⁵. C'est pour ces raisons qu'une classification des anomalies sensorielles qualitatives observables au cours des TSQ a été proposée au Chapitre 4. Cette classification constitue une base prometteuse pour une future approche mixte de l'évaluation de la fonction sensorielle permettant de tenir compte de la riche variabilité de résultats souvent observés entre les individus testés avec le TSQ. Par exemple, il serait intéressant de réaliser des études de cas chez des patients traités avec la SSM afin de voir si cette technique peut aider à normaliser des signes qualitatifs d'anormalités sensorielles (p. ex. allodynie). Toutefois, puisque la conception des procédures de recherche mixte peut s'avérer compliquée, il importe d'impliquer la communauté scientifique dans le développement de cette nouvelle méthode.

L'une des forces de la présente thèse est que nous avons utilisé une méthode rigoureuse (Cochrane) pour réaliser notre revue systématique (Chapitre 2). Par ailleurs, la collecte de données de notre étude transversale à deux temps de mesure (Chapitre 3), a été réalisée par le même examinateur dans les différents centres participants, contrôlant ainsi, la variabilité interobservateurs. Pour cette étude, nous avons suivi un protocole standardisé et utilisé des équipements sophistiqués permettant de reproduire fidèlement les stimuli mesurés. Contrairement aux précédents écrits scientifiques sur le sujet, nous avons respecté notre calcul de taille d'échantillon pour une puissance d'au moins 90% et les analyses ont été réalisées sur une population de patients homogènes. Une autre des forces majeures de cette thèse est que nous remettons en question les analyses de comparaison de moyenne qui ne tiennent

pas compte de la variabilité interindividuelle. Pour pallier à cette problématique, nous avons proposé une approche personnalisée couplant la collecte d'information qualitative avec les TSQ (Chapitre 4).

5.3 Perspectives

Afin de faciliter la communication et la concertation entre les divers experts dans le domaine de l'évaluation sensorielle, j'ai fondé le *Standardized Sensory Testing (SST) Experts Group* à l'été 2018. La mission principale du *SST Experts Group* est de rassembler des spécialistes internationaux de l'évaluation sensorielle afin de discuter des problématiques liées aux diverses méthodes d'évaluation sensorielle, dans le but de parvenir à un consensus sur les améliorations éventuelles à appliquer. Cette initiative permettra de répondre au manque actuel de communication et de concertation entre les experts. Les discussions seront menées sur un forum privé. L'accès à ce forum sera restreint aux membres du groupe d'experts qui devront signer et s'engager à respecter une entente de confidentialité. Les résultats des discussions seront sujets à publication. Ce forum privé pourra entre autres être employé dans le but de débattre et d'améliorer l'approche mixte proposée au Chapitre 4, facilitant ainsi l'insertion de ce nouvel outil en recherche clinique. Cette nouvelle approche pourrait faciliter le suivi des anormalités sensorielles causées par la douleur chronique en fonction des différents paramètres de la SSM, tels que l'état du neurostimulateur (activé vs désactivé) et le mode de stimulation (tonique, *burst*, haute-fréquence, haute-densité).

La seconde mission du *SST Experts Group* est d'offrir une plateforme d'enseignement et de formation aux chercheurs et étudiants qui souhaitent développer leur expertise en évaluation sensorielle. Cette plateforme sera disponible sous forme de site web et mise à jour en fonction des consensus obtenus au sein du forum privé. Cette plateforme rassemblera des informations telles que : les principes de base relatifs au système somatosensoriel, les protocoles publiés et validés, des vidéos explicatives des tests, les compagnies à contacter pour obtenir du matériel, etc.

Je suis présentement soutenu par trois mentors dans le domaine : Dre Catherine Ferland, Dr Misha-Miroslav Backonja et Dr Jan Vollert. Dre Ferland dirige le groupe de recherche en douleur à l'Hôpital Shriners pour enfants du Canada et est membre du *Réseau québécois de recherche sur la douleur*. Son programme de recherche vise à fournir des indications rationnelles sur les stratégies de traitement de la douleur et à prédire l'évolution de la douleur chronique chez les jeunes patients dans un contexte périopératoire en utilisant, entre autres, les TSQ. Dr Misha-Miroslav Backonja est neurologue

spécialisé en médecine de la douleur et professeur auxiliaire à l'*University of Wisconsin*. Membre du *Neuropathic Pain Special Interest Group* de l'IASP, il a participé en 2013 à la rédaction de lignes directrices sur l'utilisation des TSQ publiées en 2013 dans le journal *PAIN*. Finalement, Dr Jan Vollert est statisticien clinique et préclinique, métachercheur ainsi que biométricien en recherche sur la douleur chronique et le placebo à l'*Imperial College London*. Il fait partie du *German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS)* et, à ce titre, est responsable de toutes les questions liées aux analyses statistiques des données des TSQ dans la base de données européenne. Ce projet sera développé lors de mes études postdoctorales codirigées par Dre Ferland.

Conclusion

En conclusion, les données de notre revue systématique et de notre étude multicentrique transversale à deux temps de mesure montrent que la SSM tonique, bien qu'efficace pour soulager la douleur chronique neuropathique, ne semble pas interférer avec la perception de stimuli thermiques et mécaniques externes, de même qu'avec les stimuli nociceptifs. Ces résultats suggèrent également que la théorie du portillon n'est pas suffisante pour expliquer le mécanisme d'action de la SSM qui modulerait plutôt une voie neuronale différente de celle de la douleur aiguë. Or la grande variabilité interindividuelle des résultats de notre étude multicentrique remet en question cette conclusion. Une approche plus personnalisée, couplant par exemple la prise d'information qualitative aux TSQ, pourrait être une solution intéressante afin de pallier à cette problématique et tester les hypothèses de cette thèse.

En regard aux écrits scientifiques préalablement publiés et malgré près d'un demi-siècle dans le développement des électrodes, des neurostimulateurs et des protocoles de traitement, la SSM semble avoir atteint un plateau d'efficacité clinique. Ce plateau d'efficacité reflète potentiellement le manque de connaissances des mécanismes d'action qui sous-tendent la SSM. La revue des écrits scientifiques des docteurs Jensen et Brownstone publiée en 2018 et intitulée *Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain : Still in the dark after 50 years* reflète bien ce manque de connaissances²⁷³. Par exemple, on ignore si la SSM a une action directe seulement sur les axones des colonnes dorsales ou si elle active directement d'autres axones, tels que ceux présents dans la racine et la corne dorsales. On ignore également quels sont les circuits segmentaux et suprasegmentaux impliqués et si ces circuits activés varient en fonction du temps d'implantation, du diagnostic, ou encore, des paradigmes de stimulation de la SSM. De plus, on ne sait pas si l'activité des régions cérébrales modulées par la SSM corrèle réellement avec le soulagement de la douleur, ou si elles sont le résultat de la modulation du niveau de concentration, ou de l'activité cognitive. Le couplage de diverses méthodes d'évaluation, ciblant à la fois l'ensemble de la fonction nerveuse (p. ex. les TSQ) et les parties plus spécifiques (p. ex. études de conduction nerveuses), sera nécessaire afin de répondre à ces interrogations.

Bibliographie

1. Sommer C, Ulrich Zeilhofer H, Apkarian V. Basic mechanisms of acute and chronic pain. *Pain* 2018: refresher courses, 17th World Congress on Pain. *IASP Press, Washington, D.C.* 2018:15-30.
2. Bear MF, Connors BW, Nieoullon A, Paradiso MA. *Neurosciences: à la découverte du cerveau, 3e éditions.* Maryland: Pradel Editions; 2007.
3. Purves D, Coquery JM. *Neurosciences, 3e éditions.* Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2005.
4. Zhang SX. *An Atlas of Histology, Edition 1.* : Springer, New York; 1999.
5. Brushart TM. *Nerve Repair.* Oxford University Press, USA; 2011.
6. Pritchard TC, Alloway KD, Dinh YRT. *Neurosciences médicales: Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques:* De Boeck Supérieur; 2002.
7. Freberg L. *Discovering Biological Psychology:* Cengage Learning; 2009.
8. Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. *The Human Nervous System: Structure and Function:* Humana Press; 2005.
9. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* Aug 2006;123(3):231-243.
10. D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth.* Jul 2008;101(1):8-16.
11. Pearson Education, Inc. 2011. The types of receptors in the skin. Consulté le 2015-01-25 [disponible à : <http://www.highlands.edu/academics/divisions/scipe/biology/faculty/harnden/2121/images/integreceptors.jpg>].
12. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* Nov 2010;120(11):3760-3772.
13. Smith ES, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* Dec 2009;195(12):1089-1106.
14. Usoskin D, Furlan A, Islam S, et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci.* Jan 2015;18(1):145-153.
15. Zeisel A, Hochgerner H, Lonnerberg P, et al. Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell.* Aug 9 2018;174(4):999-1014 e1022.
16. Kolodziejczyk AA, Kim JK, Svensson V, Marioni JC, Teichmann SA. The technology and biology of single-cell RNA sequencing. *Mol Cell.* May 21 2015;58(4):610-620.
17. Lolignier S, Gkika D, Andersson D, et al. New Insight in Cold Pain: Role of Ion Channels, Modulation, and Clinical Perspectives. *J Neurosci.* Nov 9 2016;36(45):11435-11439.
18. Knowlton WM, Palkar R, Lippoldt EK, et al. A sensory-labeled line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia. *J Neurosci.* Feb 13 2013;33(7):2837-2848.
19. Gonzalez A, Ugarte G, Restrepo C, et al. Role of the Excitability Brake Potassium Current IKD in Cold Allodynia Induced by Chronic Peripheral Nerve Injury. *J Neurosci.* Mar 22 2017;37(12):3109-3126.
20. Vandewauw I, De Clercq K, Mulier M, et al. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. *Nature.* Mar 29 2018;555(7698):662-666.
21. Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science.* Oct 1 2010;330(6000):55-60.
22. Beaulieu-Laroche L, Christin M, Donoghue A, et al. TACAN is an essential component of the mechanosensitive ion channel responsible for pain sensing. *bioRxiv.* 2018:338673.
23. Liu Q, Sikand P, Ma C, et al. Mechanisms of itch evoked by beta-alanine. *J Neurosci.* Oct 17 2012;32(42):14532-14537.

24. Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, et al. Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 2 2009;106(22):9075-9080.
25. Emery E, Ernfor P. *Neuroscience, Sensory and Motor Systems, Molecular and Cellular Systems. Dorsal Root Ganglion Neuron Types and Their Functional Specialization*: Oxford University Press; 2018.
26. Stander S, Moormann C, Schumacher M, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp Dermatol*. Mar 2004;13(3):129-139.
27. Atoyan R, Shander D, Botchkareva NV. Non-neuronal expression of transient receptor potential type A1 (TRPA1) in human skin. *J Invest Dermatol*. Sep 2009;129(9):2312-2315.
28. Baumbauer KM, DeBerry JJ, Adelman PC, et al. Keratinocytes can modulate and directly initiate nociceptive responses. *Elife*. Sep 2 2015;4.
29. Talagas M, Lebonvallet N, Leschiera R, Marcorelles P, Misery L. What about physical contacts between epidermal keratinocytes and sensory neurons? *Exp Dermatol*. Jan 2018;27(1):9-13.
30. Abdo H, Calvo-Enrique L, Lopez JM, et al. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation. *Science*. Aug 16 2019;365(6454):695-699.
31. Das V. An introduction to pain pathways and pain "targets". *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:1-30.
32. Gordon G, Grant G. Dorsolateral spinal afferents to some medullary sensory nuclei. An anatomical study in the cat. *Exp Brain Res*. 1982;46(1):12-23.
33. Cohen HS. *Neuroscience for Rehabilitation, Edition 2*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
34. College O. *Anatomy & Physiology*. Houston, Texas: Rice University; 2013.
35. Simone DA, Kajander KC. Responses of cutaneous A-fiber nociceptors to noxious cold. *J Neurophysiol*. Apr 1997;77(4):2049-2060.
36. Melzack R, Casey KL. *The Skin Senses. Chapter 20 : Sensory motivational and central control determinants of pain a new conceptual model*. Florida State University: Springfield, Ill., Thomas; 1968.
37. Tracey I, Johns E. The pain matrix: reloaded or reborn as we image tonic pain using arterial spin labelling. *Pain*. Mar 2010;148(3):359-360.
38. Lorenz J, Cross DJ, Minoshima S, Morrow TJ, Paulson PE, Casey KL. A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron*. Jul 18 2002;35(2):383-393.
39. Zambreau L, Wise RG, Brooks JC, Iannetti GD, Tracey I. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*. Apr 2005;114(3):397-407.
40. Moulton EA, Pendse G, Morris S, et al. Capsaicin-induced thermal hyperalgesia and sensitization in the human trigeminal nociceptive pathway: an fMRI study. *Neuroimage*. May 1 2007;35(4):1586-1600.
41. Seifert F, Jungfer I, Schmelz M, Maihofner C. Representation of UV-B-induced thermal and mechanical hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. Dec 2008;29(12):1327-1342.
42. Witting N, Kupers RC, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Gjedde A, Jensen TS. Experimental brush-evoked allodynia activates posterior parietal cortex. *Neurology*. Nov 27 2001;57(10):1817-1824.
43. Morton DL, Sandhu JS, Jones AK. Brain imaging of pain: state of the art. *J Pain Res*. 2016;9:613-624.
44. Maihofner C, Handwerker HO. Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. *Neuroimage*. Dec 2005;28(4):996-1006.
45. Kong J, White NS, Kwong KK, et al. Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Hum Brain Mapp*. Sep 2006;27(9):715-721.
46. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. Aug 15 1997;277(5328):968-971.

47. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, Second Edition (Revised)*: IASP Press; 2012.
48. Rivard MJ, Gingras D, Shir Y, Sandilands B. *Pain: From Suffering to Feeling Better*: Dundurn; 2014.
49. Amaya F, Izumi Y, Matsuda M, Sasaki M. Tissue injury and related mediators of pain exacerbation. *Curr Neuropharmacol*. Dec 2013;11(6):592-597.
50. Mifflin KA, Kerr BJ. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anaesth*. Feb 2014;61(2):112-122.
51. Ellis A, Bennett DL. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. Jul 2013;111(1):26-37.
52. Gangadharan V, Kuner R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Dis Model Mech*. Jul 2013;6(4):889-895.
53. Geranton SM, Tochiki KK. Regulation of gene expression and pain states by epigenetic mechanisms. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:147-183.
54. Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A. Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med*. Nov 2012;13(11):1474-1490.
55. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. Aug 2016;157(8):1599-1606.
56. Martinez V, Attal A, Bouhassira D, Lanteri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs*. 2010;11(1):3-21.
57. Fansi A, Lobè C, Hua P, Larouche K. Utilisation des neurostimulateurs médullaires dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. *ETMIS*. 2013;9(3):1-140.
58. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. Apr 2014;155(4):654-662.
59. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. Nov 2017;63(11):844-852.
60. Autie A, Montreuil M, Moulrier V, Braha S, Wojakiewicz A, Januel D. [Pain and schizophrenia: myth and reality]. *Encephale*. Sep 2009;35(4):297-303.
61. Gebhart GF, Schmidt RF. *Encyclopedia of pain*. Berlin: Springer; 2013: Accès via SpringerLink <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4>
<http://ariane.ulaval.ca/cgi-bin/recherche.cgi?qu=a2334695>.
62. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Fillingim RB, Maixner W. Idiopathic pain disorders--pathways of vulnerability. *Pain*. Aug 2006;123(3):226-230.
63. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. Jun 2015;156(6):1003-1007.
64. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. Aug 5 2015;87(3):474-491.
65. Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag*. Nov-Dec 2011;16(6):445-450.
66. Jackson T, Thomas S, Stabile V, Han X, Shotwell M, McQueen K. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Apr 27 2015;385 Suppl 2:S10.
67. Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research C, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
68. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. Mar 1994;23(2):129-138.

69. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. Mar 2005;114(1-2):29-36.
70. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. Mar 1993;31(3):247-263.
71. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976)*. Nov 15 2000;25(22):2940-2952; discussion 2952.
72. Boureau F, Luu M, Doubrere JF, Gay C. [Construction of a questionnaire for the self-evaluation of pain using a list of qualifiers. Comparison with Melzack's McGill Pain Questionnaire]. *Therapie*. Mar-Apr 1984;39(2):119-129.
73. Gruener G, Dyck PJ. Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions. *J Clin Neurophysiol*. Nov 1994;11(6):568-583.
74. Lundy-Ekman L. *Neuroscience, 5th Edition : Fundamentals for Rehabilitation. Chapter 3: Neurologic Disorders and the Neurologic Examination.*: Elsevier Health Sciences; 2017.
75. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov 1976;39(11):1071-1075.
76. Dyck PJ, Zimmerman IR, O' Brien PC, et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Annals of Neurology*. 1978;4(6):502-510.
77. Podnar S. Motor and sensory nerve conduction studies: Assessment of peripheral nerves function and structure in suspected peripheral neuropathies, 3rd Congress of the European Academy of Neurology, Amsterdam, The Netherlands. Disponible à:https://www.ean.org/amsterdam2017/fileadmin/user_upload/HoC02_01_Podnar.pdf. 2017.
78. Olney RK. Clinical trials for polyneuropathy: the role of nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and autonomic function testing. *J Clin Neurophysiol*. Mar 1998;15(2):129-137.
79. Leis A, Schenk MP. *Atlas of Nerve Conduction Studies and Electromyography*. Oxford, New York: Ocford University Press; 2013.
80. Barraza-Sandoval G, Casanova-Molla J, Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of painful neuropathies. *Expert Rev Neurother*. Nov 2012;12(11):1297-1309; quiz 1310.
81. Ahn S-W, Yoon B-N, Kim J-E, et al. Nerve conduction studies: basic principal and clinical usefulness. *Ann Clin Neurophysiol*. 7/ 2018;20(2):71-78.
82. Bromberg MB, Brownell AA. *Textbook of Peripheral Neuropathy. Chapter 9 Role of Electrodiagnosis in the Evaluatio of Peripheral Neuropathies*. New York: Demosmedical; 2012.
83. Sand T, Kvaloy MB, Wader T, Hovdal H. Evoked potential tests in clinical diagnosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. May 7 2013;133(9):960-965.
84. Hernandez A. Evoked Potentials as Neurophysiologic Tools to Evaluate Stroke. *Journal of Neurology & Stroke*. 2015;2(1):00046. DOI: 00010.15406/jnsk.02015.00002.00046.
85. Macerollo A, Brown MJN, Kilner JM, Chen R. Neurophysiological Changes Measured Using Somatosensory Evoked Potentials. *Trends Neurosci*. May 2018;41(5):294-310.
86. Mauguière F. *Niedermeyer's electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields. Chapter 48: Somatosensory-evoked potentials*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
87. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. Aug 2008;119(8):1705-1719.
88. Rage M, Van Acker N, Knaapen MW, et al. Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *J Neurol*. Oct 2011;258(10):1852-1864.
89. Bishop CB. *Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics)*. Verlag Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.

90. Serra R, Gorelick NL, Tyler B, Guarnieri M. Brain imaging: a promising biomarker for pain *Scientific & Technical Research*. 2018;6(3):1.
91. Lopez-Sola M, Woo CW, Pujol J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*. Jan 2017;158(1):34-47.
92. Liu D, Peng F, Shea A, Rudovic O, Picard R. DeepFaceLIFT: Interpretable Personalized Models for Automatic Estimation of Self-Reported Pain. *Journal of Machine Learning Research*. 2017(66):1-16.
93. Moseley GL, Vlaeyen JW. Beyond nociception: the imprecision hypothesis of chronic pain. *Pain*. Jan 2015;156(1):35-38.
94. Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet*. Jun 2012;28(6):258-266.
95. Meloto CB, Benavides R, Lichtenwalter RN, et al. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research. *Pain*. Apr 2018;159(4):749-763.
96. Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y. Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat Neurosci*. Feb 2014;17(2):183-191.
97. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. Dec 15-21 1983;306(5944):686-688.
98. Alfonso Romero-Sandoval E, Sweitzer S. Nonneuronal central mechanisms of pain: glia and immune response. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:325-358.
99. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. Dec 2013;154 Suppl 1:S10-28.
100. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. Oct 16 2009;139(2):267-284.
101. Yuan S, Burrell BD. Interaction between NMDA Receptor- and Endocannabinoid-Mediated Modulation of Nociceptive Synapses. *Sci Rep*. Feb 4 2019;9(1):1373.
102. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*. Oct 2003;97(4):1108-1116.
103. Neumann S, Braz JM, Skinner K, Llewellyn-Smith IJ, Basbaum AI. Innocuous, not noxious, input activates PKCgamma interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers. *J Neurosci*. Aug 6 2008;28(32):7936-7944.
104. Apkarian AV. The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain Manag*. Nov 1 2011;1(6):577-586.
105. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. Jul 2011;10(7):637-648.
106. Medical Advisory Secretariat. Spinal cord stimulation for neuropathic pain: an evidence based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2005;5(4).
107. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. Aug 2010;150(2):268-274.
108. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. May 2007;129(1-2):12-20.
109. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. May 2003;103(1-2):199-207.
110. Schwartzman RJ, Erwin KL, Alexander GM. The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. May 2009;25(4):273-280.
111. Vincent B, Wood C. Les syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC) de type I et II. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2008/02/01/ 2008;9(1):11-20.
112. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*. Jan 2002;95(1-2):119-124.
113. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*. Sep 2010;113(3):713-725.
114. Field J. Complex Regional Pain Syndrome: a review. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. 2013;38(6):616-626.

115. Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ. Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. *Pain*. Aug 2005;116(3):213-219.
116. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha? *Neurology*. Jul 26 2005;65(2):311-313.
117. Uceyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F, Sommer C. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain*. Nov 2007;132(1-2):195-205.
118. Birklein F, Schmelz M, Schiffer S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*. Dec 26 2001;57(12):2179-2184.
119. Blair SJ, Chinthagada M, Hoppenstedt D, Kijowski R, Fareed J. Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop Belg*. Dec 1998;64(4):448-451.
120. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. Mar-Apr 2006;22(3):235-239.
121. Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. Feb 2006;120(3):244-266.
122. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. Feb 2006;120(3):235-243.
123. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*. Mar 2001;124(Pt 3):587-599.
124. Wasner G, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. *Arch Neurol*. May 1999;56(5):613-620.
125. Harden RN, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC, Gracely RH. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain*. Dec 1994;10(4):324-330.
126. Kurvers H, Daemen M, Slaaf D, et al. Partial peripheral neuropathy and denervation induced adrenoceptor supersensitivity. Functional studies in an experimental model. *Acta Orthop Belg*. Mar 1998;64(1):64-70.
127. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. Dec 23 2003;61(12):1707-1715.
128. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*. Aug 24 2004;63(4):693-701.
129. Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, et al. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage*. Aug 15 2006;32(2):503-510.
130. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, et al. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol*. Mar 2005;57(3):425-429.
131. Truchon Rea. *Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux* Québec, Canada: Gouvernement du Québec; 2015.
132. International neuromodulation society (INS). Neuromodulation Definitions [disponible à : <http://www.neuromodulation.com/definitions>].
133. North RB, Kidd DH, Piantadosi S. Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a prospective, randomized study design. *Acta Neurochir Suppl*. 1995;64:106-108.
134. Chan CW, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med*. Apr 2011;12(4):577-606.
135. Baber Z, Erdek MA. Failed back surgery syndrome: current perspectives. *J Pain Res*. 2016;9:979-987.
136. Daniell JR, Osti OL. Failed Back Surgery Syndrome: A Review Article. *Asian Spine J*. Apr 2018;12(2):372-379.

137. Burton CV. Causes of failure of surgery on the lumbar spine: ten-year follow-up. *Mt Sinai J Med.* Mar 1991;58(2):183-187.
138. Schofferman J, Reynolds J, Herzog R, Covington E, Dreyfuss P, O'Neill C. Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation. *Spine J.* Sep-Oct 2003;3(5):400-403.
139. Nguyen TH, Randolph DC, Talmage J, Succop P, Travis R. Long-term outcomes of lumbar fusion among workers' compensation subjects: a historical cohort study. *Spine (Phila Pa 1976).* Feb 15 2011;36(4):320-331.
140. Anderson JT, Haas AR, Percy R, Woods ST, Ahn UM, Ahn NU. Clinical depression is a strong predictor of poor lumbar fusion outcomes among workers' compensation subjects. *Spine (Phila Pa 1976).* May 15 2015;40(10):748-756.
141. Voorhies RM, Jiang X, Thomas N. Predicting outcome in the surgical treatment of lumbar radiculopathy using the Pain Drawing Score, McGill Short Form Pain Questionnaire, and risk factors including psychosocial issues and axial joint pain. *Spine J.* Sep-Oct 2007;7(5):516-524.
142. Spengler DM, Freeman C, Westbrook R, Miller JW. Low-back pain following multiple lumbar spine procedures. Failure of initial selection? *Spine (Phila Pa 1976).* Jul-Aug 1980;5(4):356-360.
143. Celestin J, Edwards RR, Jamison RN. Pretreatment psychosocial variables as predictors of outcomes following lumbar surgery and spinal cord stimulation: a systematic review and literature synthesis. *Pain Med.* May-Jun 2009;10(4):639-653.
144. Mannion AF, Elfering A. Predictors of surgical outcome and their assessment. *Eur Spine J.* Jan 2006;15 Suppl 1:S93-108.
145. Carragee EJ. Psychological screening in the surgical treatment of lumbar disc herniation. *Clin J Pain.* Sep 2001;17(3):215-219.
146. Waguespack A, Schofferman J, Slosar P, Reynolds J. Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. *Pain Med.* Mar 2002;3(1):18-22.
147. Krishna M, Pollock RD, Bhatia C. Incidence, etiology, classification, and management of neuralgia after posterior lumbar interbody fusion surgery in 226 patients. *Spine J.* Mar-Apr 2008;8(2):374-379.
148. Arts MP, Kols NI, Onderwater SM, Peul WC. Clinical outcome of instrumented fusion for the treatment of failed back surgery syndrome: a case series of 100 patients. *Acta Neurochir (Wien).* Jul 2012;154(7):1213-1217.
149. Rigoard P, Blond S, David R, Mertens P. Pathophysiological characterisation of back pain generators in failed back surgery syndrome (part B). *Neurochirurgie.* Mar 2015;61 Suppl 1:S35-44.
150. Slipman CW, Shin CH, Patel RK, et al. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med.* Sep 2002;3(3):200-214; discussion 214-207.
151. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, Heithoff KB. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res.* Jun 1981(157):191-199.
152. Kornelsen J, Sboto-Frankensteen U, McIver T, et al. Default mode network functional connectivity altered in failed back surgery syndrome. *J Pain.* May 2013;14(5):483-491.
153. Kolesar TA, Bilevicius E, Kornelsen J. Salience, central executive, and sensorimotor network functional connectivity alterations in failed back surgery syndrome. *Scand J Pain.* Jul 2017;16:10-14.
154. Finlayson Rea. *Algorithme de prise en charge de la douleur lombaire.* Québec, Canada: Gouvernement du Québec; 2015.
155. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* Nov 19 1965;150(3699):971-979.
156. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg.* Jul-Aug 1967;46(4):489-491.
157. Shealy CN, Taslitz N, Mortimer JT, Becker DP. Electrical inhibition of pain: experimental evaluation. *Anesth Analg.* May-Jun 1967;46(3):299-305.
158. Gildenberg PL. History of Electrical Neuromodulation for Chronic Pain. *Pain Medicine.* 2006;7(suppl_1):S7-S13.
159. Shealy CN, Mortimer JT, Hagfors NR. Dorsal column electroanalgesia. *J Neurosurg.* May 1970;32(5):560-564.

160. Medtronic Inc, 2012. Stimulation médullaire et douleur neuropathique. France. Disponible à : https://www.docvadis.fr/files/all/3BTa-ivDpgmd0FQbbOJejA/stimulation_m_dullaire_fr_pain_patientbrochure.pdf/
161. Krabbenbos IP, Van Dongen EPA, Nijhuis HJA, Liem AL. Chapter 5 : Mechanisms of Spinal Cord Stimulation in Neuropathic Pain. In: Carrillo-Ruiz J, ed. *Topics in Neuromodulation Treatment*: IntechOpen; 2012.
162. Zhang TC, Janik JJ, Grill WM. Mechanisms and models of spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Brain Res*. Jun 20 2014;1569:19-31.
163. Mammis A. *Spinal Cord Stimulation: Principles and Practice*: Nova Science Publishers, Incorporated; 2016.
164. Ahmed S, Yearwood T, De Ridder D, Vanneste S. Burst and high frequency stimulation: underlying mechanism of action. *Expert Rev Med Devices*. Jan 2018;15(1):61-70.
165. Hsu ES. Medication Overuse in Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep*. Jan 2017;21(1):2.
166. Linderth B, Foreman RD. Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. *Neuromodulation*. Aug 2017;20(6):525-533.
167. Lempka SF, Patil PG. Innovations in spinal cord stimulation for pain. *Curr Opin Biomed Eng*. Dec 2018;8:51-60.
168. Thomson S. International Neuromodulation Society, 2013. Spinal Cord Stimulation's Role in Managing Chronic Disease Symptoms. [Available at : http://www.neuromodulation.com/assets/documents/Fact_Sheets/fact_sheet_spinal_cord_stimulation.pdf]. 2016.
169. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2013. Utilisation des neurostimulateurs médullaires dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Vol.9: N°3. 116p. .
170. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(2).
171. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. Mar 25 2009;9:13.
172. Kumar K, Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med*. Nov 2013;14(11):1631-1649.
173. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, et al. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract*. Apr 2017;17(4):533-545.
174. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg*. Feb 2008;108(2):292-298.
175. Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ. Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *Pain Pract*. Jul 2014;14(6):489-505.
176. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005;56(1):98-106; discussion 106-107.
177. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. Nov 2007;132(1-2):179-188.
178. Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Med*. Feb 2016;17(2):325-336.
179. Villavicencio AT, Burneikiene S. Elements of the Pre-Operative Workup, Case Examples. *Pain Medicine*. 2006;7(suppl_1):S35-S46.
180. Block AR, Ohnmeiss DD, Guyer RD, Rashbaum RF, Hochschuler SH. The use of presurgical psychological screening to predict the outcome of spine surgery. *Spine J*. Jul-Aug 2001;1(4):274-282.

181. Kupers RC, Van den Oever R, Van Houdenhove B, et al. Spinal cord stimulation in Belgium: a nation-wide survey on the incidence, indications and therapeutic efficacy by the health insurer. *Pain*. Feb 1994;56(2):211-216.
182. Foreman RD, Beall JE, Coulter JD, Willis WD. Effects of dorsal column stimulation on primate spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol*. May 1976;39(3):534-546.
183. Yakhnitsa V, Linderroth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. Feb 1999;79(2-3):223-233.
184. Guan Y, Wacnik PW, Yang F, et al. Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology*. Dec 2010;113(6):1392-1405.
185. Yang F, Carteret AF, Wacnik PW, et al. Bipolar spinal cord stimulation attenuates mechanical hypersensitivity at an intensity that activates a small portion of A-fiber afferents in spinal nerve-injured rats. *Neuroscience*. Dec 29 2011;199:470-480.
186. Buonocore M, Bonezzi C, Barolat G. Neurophysiological evidence of antidromic activation of large myelinated fibres in lower limbs during spinal cord stimulation. *Spine (Phila Pa 1976)*. Feb 15 2008;33(4):E90-93.
187. Wolter T, Winkelmuller M. Continuous versus intermittent spinal cord stimulation: an analysis of factors influencing clinical efficacy. *Neuromodulation*. Jan-Feb 2012;15(1):13-19; discussion 20.
188. Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain*. Sep 1975;1(3):257-270.
189. Larson SJ, Sances A, Jr., Riegel DH, Meyer GA, Dallmann DE, Swiontek T. Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg*. Aug 1974;41(2):217-223.
190. Atkinson L, Sundaraj SR, Brooker C, et al. Recommendations for patient selection in spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci*. Oct 2011;18(10):1295-1302.
191. Society BP. Spinal cord stimulation for the management of pain: Recommendations for best clinical practice. Londres, Angleterre. Disponible à : http://www.britishpainsociety.org/book_scs_main.pdf. 2009.
192. Guan Y. Spinal cord stimulation: neurophysiological and neurochemical mechanisms of action. *Curr Pain Headache Rep*. Jun 2012;16(3):217-225.
193. Schechtmann G, Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderroth B. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain*. Sep 30 2008;139(1):136-145.
194. Levin BE, Hubschmann OR. Dorsal column stimulation: Effect on human cerebrospinal fluid and plasma catecholamines. *Neurology*. Jan 1980;30(1):65-71.
195. Linderroth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery*. Aug 1992;31(2):289-296; discussion 296-287.
196. Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderroth B. Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. Dec 15 2009;147(1-3):241-248.
197. Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderroth B. Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: role of the locus coeruleus. *Neuroscience*. Dec 3 2013;253:426-434.
198. Sdrulla AD, Xu Q, He SQ, et al. Electrical stimulation of low-threshold afferent fibers induces a prolonged synaptic depression in lamina II dorsal horn neurons to high-threshold afferent inputs in mice. *Pain*. Jun 2015;156(6):1008-1017.
199. Hugon M. *Exteroceptive Reflexes to Stimulation of the Sural Nerve in Normal Man*. Vol 3. Basel: Karger; 1973.
200. Blair RD, Lee RG, Vanderlinden G. Dorsal column stimulation. Its effect on the somatosensory evoked response. *Arch Neurol*. Dec 1975;32(12):826-829.
201. Theuvenet PJ, Dunajski Z, Peters MJ, van Ree JM. Responses to median and tibial nerve stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Brain Topogr*. Summer 1999;11(4):305-313.

202. Polacek H, Kozak J, Vrba I, Vrana J, Stancak A. Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clin Neurophysiol.* Jun 2007;118(6):1291-1302.
203. Stancak A, Kozak J, Vrba I, et al. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain.* Feb 2008;12(2):137-148.
204. Kiriakopoulos ET, Tasker RR, Nicosia S, Wood ML, Mikulis DJ. Functional magnetic resonance imaging: a potential tool for the evaluation of spinal cord stimulation: technical case report. *Neurosurgery.* Aug 1997;41(2):501-504.
205. De Groote S, De Jaeger M, Van Schuerbeek P, et al. Functional magnetic resonance imaging: cerebral function alterations in subthreshold and suprathreshold spinal cord stimulation. *J Pain Res.* 2018;11:2517-2526.
206. Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, et al. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)15O PET study. *Neuroimage.* Feb 1 2010;49(3):2564-2569.
207. Hautvast RW, Ter Horst GJ, DeJong BM, et al. Relative changes in regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris. *Eur J Neurosci.* Jun 1997;9(6):1178-1183.
208. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery.* Mar 1993;32(3):384-394; discussion 394-385.
209. von Baeyer CL, Spagrud LJ, McCormick JC, Choo E, Neville K, Connelly MA. Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity. *PAIN®.* 2009/06/01/ 2009;143(3):223-227.
210. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Manage.* Dec 1999;18(6):438-446.
211. Williams AC, Davies HT, Chadury Y. Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain.* Apr 2000;85(3):457-463.
212. Daoust R. *Validation de deux méthodes d'évaluation de la douleur aiguë en médecine d'urgence.* Montréal, Canada: Sciences biomédicales, Université de Montréal; 2007.
213. Beaulieu P. *Pharmacologie de la douleur.* Québec, Canada: Les Presses de l'Université de Montréal; 2005.
214. Halfaker DA, Akeson ST, Hathcock DR, Mattson C, Wunderlich TL. Chapter 3 : Psychological Aspects of Pain. In: Lennard TA, Walkowski S, Singla AK, Vivian DG, eds. *Pain Procedures in Clinical Practice (Third Edition).* Saint Louis: Hanley & Belfus; 2011:13-22.
215. Daoust R, Beaulieu P, Manzini C, Chauny JM, Lavigne G. Estimation of pain intensity in emergency medicine: a validation study. *Pain.* Sep 15 2008;138(3):565-570.
216. Leblanc N, Audet M-H, Lebrasseur I, Trépanier A. Développement et validation de l'Échelle d'autoévaluation de la qualité de la douleur chez l'enfant au Centre mère-enfant du CHUL. *Perspective infirmière.* 2010;7(3):33-36.
217. Brewster R, LLC d. Paint.net. Disponible à <https://www.getpaint.net/download.html>.
218. Gescheider AG. *Psychophysics The Fundamentals, 3rd Edition.* New York: Psychology Press; 2013.
219. Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain.* Sep 2013;154(9):1807-1819.
220. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve.* Feb 1997;20(2):198-204.
221. Thaisethawatkul P. *Chapter 11: Quantitative Sensory Testing, from Neuromuscular Disorders in Clinical Practice.* New York: Springer Science+Business Media; 2014.
222. Coste J, Voisin DL, Luccarini P, Dallel R. A role for wind-up in trigeminal sensory processing: intensity coding of nociceptive stimuli in the rat. *Cephalalgia.* Jun 2008;28(6):631-639.
223. Ferland CE, Villemure C, Michon P-E, et al. Multicenter assessment of quantitative sensory testing (QST) for the detection of neuropathic-like pain responses using the topical capsaicin model. *Canadian Journal of Pain.* 2018/01/01 2018;2(1):266-279.

224. Medoc. TSA-II - NeuroSensory Analyzer for Sensory Testing, St. Ramat Yishai, Israel. Date de consultation : 2014-03-17 [disponible à : <http://www.medoc-web.com/products/tsa-ii>].
225. Geber C, Klein T, Azad S, et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*. Mar 2011;152(3):548-556.
226. Nothnagel H, Puta C, Lehmann T, et al. How stable are quantitative sensory testing measurements over time? Report on 10-week reliability and agreement of results in healthy volunteers. *J Pain Res*. 2017;10:2067-2078.
227. Meier K, Nikolajsen L, Sorensen JC, Jensen TS. Effect of Spinal Cord Stimulation on Sensory Characteristics: A Randomized, Blinded Crossover Study. *Clin J Pain*. Aug 12 2014.
228. Li DP, Chen SR, Pan YZ, Levey AI, Pan HL. Role of presynaptic muscarinic and GABA(B) receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats. *J Physiol*. Sep 15 2002;543(Pt 3):807-818.
229. Zhang HM, Li DP, Chen SR, Pan HL. M2, M3, and M4 receptor subtypes contribute to muscarinic potentiation of GABAergic inputs to spinal dorsal horn neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. May 2005;313(2):697-704.
230. Chen SR, Pan HL. Spinal GABAB receptors mediate antinociceptive actions of cholinergic agents in normal and diabetic rats. *Brain Res*. Mar 7 2003;965(1-2):67-74.
231. Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkuhler J. Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain*. Sep 2009;145(1-2):204-210.
232. Baba H, Goldstein PA, Okamoto M, et al. Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (part 2): effects on somatodendritic sites of GABAergic neurons. *Anesthesiology*. Feb 2000;92(2):485-492.
233. Lu Y, Perl ER. Selective action of noradrenaline and serotonin on neurones of the spinal superficial dorsal horn in the rat. *J Physiol*. Jul 1 2007;582(Pt 1):127-136.
234. Song Z, Meyerson BA, Linderöth B. Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Pain*. Jul 2011;152(7):1666-1673.
235. Song Z, Meyerson BA, Linderöth B. The interaction between antidepressant drugs and the pain-relieving effect of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Anesth Analg*. Nov 2011;113(5):1260-1265.
236. Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery*. Jul 2010;67(1):173-181.
237. Lind G, Schechtmann G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain*. Jan 2008;12(1):132-136.
238. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderöth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery*. Aug 1996;39(2):367-374; discussion 374-365.
239. Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderöth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain*. Oct 1997;73(1):87-95.
240. Tonelli L, Setti T, Falasca A, et al. Investigation on cerebrospinal fluid opioids and neurotransmitters related to spinal cord stimulation. *Appl Neurophysiol*. 1988;51(6):324-332.
241. Lind AL, Emami Khoonsari P, Sjödin M, et al. Spinal Cord Stimulation Alters Protein Levels in the Cerebrospinal Fluid of Neuropathic Pain Patients: A Proteomic Mass Spectrometric Analysis. *Neuromodulation*. Aug 2016;19(6):549-562.
242. McCarthy KF, Connor TJ, McCrory C. Cerebrospinal fluid levels of vascular endothelial growth factor correlate with reported pain and are reduced by spinal cord stimulation in patients with failed back surgery syndrome. *Neuromodulation*. Nov-Dec 2013;16(6):519-522; discussion 522.

243. McCarthy KF, McCrory C. Cerebrospinal fluid levels of glial cell-derived neurotrophic factor correlate with spinal cord stimulation frequency in patients with neuropathic pain: a preliminary report. *Spinal Cord*. Aug 2014;52 Suppl 2:S8-10.
244. Tilley DM, Vallejo R, Kelley CA, Benyamin R, Cedeno DL. A continuous spinal cord stimulation model attenuates pain-related behavior in vivo following induction of a peripheral nerve injury. *Neuromodulation*. Apr 2015;18(3):171-176.
245. Li D, Yang H, Meyerson BA, Linderorth B. Response to spinal cord stimulation in variants of the spared nerve injury pain model. *Neurosci Lett*. May 29 2006;400(1-2):115-120.
246. Garcia-Larrea L, Sindou M, Mauguier F. Nociceptive flexion reflexes during analgesic neurostimulation in man. *Pain*. Nov 1989;39(2):145-156.
247. de Andrade DC, Bendib B, Hattou M, Keravel Y, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain*. Sep 2010;150(3):485-491.
248. Morgan MM. Direct comparison of heat-evoked activity of nociceptive neurons in the dorsal horn with the hindpaw withdrawal reflex in the rat. *J Neurophysiol*. Jan 1998;79(1):174-180.
249. Sankarasubramanian V, Harte SE, Chiravuri S, et al. Objective Measures to Characterize the Physiological Effects of Spinal Cord Stimulation in Neuropathic Pain: A Literature Review. *Neuromodulation*. Feb 2019;22(2):127-148.
250. Buonocore M, Demartini L. Inhibition of Somatosensory Evoked Potentials During Different Modalities of Spinal Cord Stimulation: A Case Report. *Neuromodulation*. Dec 2016;19(8):882-884.
251. Buonocore M, Bodini A, Demartini L, Bonezzi C. Inhibition of somatosensory evoked potentials during spinal cord stimulation and its possible role in the comprehension of antalgic mechanisms of neurostimulation for neuropathic pain. *Minerva Anesthesiol*. Mar 2012;78(3):297-302.
252. Wolter T, Kieselbach K, Sircar R, Gierthmuehlen M. Spinal cord stimulation inhibits cortical somatosensory evoked potentials significantly stronger than transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain Physician*. Jul-Aug 2013;16(4):405-414.
253. Deogaonkar M, Sharma M, Oluigbo C, et al. Spinal Cord Stimulation (SCS) and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Modulation of Cortical Connectivity With Therapeutic SCS. *Neuromodulation*. Feb 2016;19(2):142-153.
254. Moens M, Sunaert S, Marien P, et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study. *Neuroradiology*. Dec 2012;54(12):1399-1407.
255. Sufianov AA, Shapkin AG, Sufianova GZ, et al. Functional and metabolic changes in the brain in neuropathic pain syndrome against the background of chronic epidural electrostimulation of the spinal cord. *Bull Exp Biol Med*. Aug 2014;157(4):462-465.
256. Nagamachi S, Fujita S, Nishii R, et al. Alteration of regional cerebral blood flow in patients with chronic pain--evaluation before and after epidural spinal cord stimulation. *Ann Nucl Med*. May 2006;20(4):303-310.
257. Kunitake A, Iwasaki T, Hidaka N, et al. The effects of spinal cord stimulation on the neuronal activity of the brain in patients with chronic neuropathic pain. *PAIN RESEARCH*. 2005;20(3):117-125.
258. Hosobuchi Y. Electrical stimulation of the cervical spinal cord increases cerebral blood flow in humans. *Appl Neurophysiol*. 1985;48(1-6):372-376.
259. Meglio M, Cioni B, Visocchi M. Cerebral hemodynamics during spinal cord stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. Jan 1991;14(1):127-130.
260. Mazzone P, Pisani R, Pizio N, Arrigo A, Nobili F. Cerebral blood flow and somatosensory evoked response changes induced by spinal cord stimulation: preliminary follow-up observations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):179-185.
261. Moens M, Marien P, Brouns R, et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral neurobiology: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroradiology*. Aug 2013;55(8):1039-1047.
262. Bentley LD, Duarte RV, Furlong PL, Ashford RL, Raphael JH. Brain activity modifications following spinal cord stimulation for chronic neuropathic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. Apr 2016;20(4):499-511.

263. Tanaka S, Komori N, Barron KW, Chandler MJ, Linderorth B, Foreman RD. Mechanisms of sustained cutaneous vasodilation induced by spinal cord stimulation. *Auton Neurosci*. Jul 30 2004;114(1-2):55-60.
264. Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, Barron KW. Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol*. Feb 1997;272(2 Pt 2):H950-957.
265. Tanaka S, Barron KW, Chandler MJ, Linderorth B, Foreman RD. Low intensity spinal cord stimulation may induce cutaneous vasodilation via CGRP release. *Brain Res*. Mar 30 2001;896(1-2):183-187.
266. Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, Koss MC, Barron KW. Role of nitric oxide in cutaneous blood flow increases in the rat hindpaw during dorsal column stimulation. *Neurosurgery*. Mar 1997;40(3):565-570; discussion 571.
267. Wu M, Komori N, Qin C, Farber JP, Linderorth B, Foreman RD. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) and protein kinase B (AKT) pathways involved in spinal cord stimulation (SCS)-induced vasodilation. *Brain Res*. May 1 2008;1207:73-83.
268. Crossman DC, Dashwood MR, Brain SD, McEwan J, Pearson JD. Action of calcitonin gene-related peptide upon bovine vascular endothelial and smooth muscle cells grown in isolation and co-culture. *Br J Pharmacol*. Jan 1990;99(1):71-76.
269. Devulder J, Dumoulin K, De Laat M, Rolly G. Infra-red thermographic evaluation of spinal cord electrostimulation in patients with chronic pain after failed back surgery. *Br J Neurosurg*. Aug 1996;10(4):379-383.
270. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, Egbrink MG. Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. *Anesthesiology*. Jun 2000;92(6):1653-1660.
271. Ather M, Di Vadi P, Light D, Wedley JR, Hamann WC. Spinal cord stimulation does not change peripheral skin blood flow in patients with neuropathic pain. *Eur J Anaesthesiol*. Sep 2003;20(9):736-739.
272. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract*. Nov 2018;18(8):1048-1067.
273. Jensen MP, Brownstone RM. Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain: Still in the dark after 50 years. *Eur J Pain*. Apr 2019;23(4):652-659.
274. Grudt TJ, Perl ER. Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn. *J Physiol*. Apr 1 2002;540(Pt 1):189-207.
275. Mellor H, Parker PJ. The extended protein kinase C superfamily. *Biochem J*. Jun 1 1998;332 (Pt 2):281-292.
276. Mori M, Kose A, Tsujino T, Tanaka C. Immunocytochemical localization of protein kinase C subspecies in the rat spinal cord: light and electron microscopic study. *J Comp Neurol*. Sep 8 1990;299(2):167-177.
277. Miraucourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKCgamma interneurons. *PLoS One*. Nov 7 2007;2(11):e1116.
278. Petitjean H, Pawlowski SA, Fraine SL, et al. Dorsal Horn Parvalbumin Neurons Are Gate-Keepers of Touch-Evoked Pain after Nerve Injury. *Cell Rep*. Nov 10 2015;13(6):1246-1257.
279. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKCgamma. *Science*. Oct 10 1997;278(5336):279-283.
280. Williams KA, Gonzalez-Fernandez M, Hamzehzadeh S, et al. A multi-center analysis evaluating factors associated with spinal cord stimulation outcome in chronic pain patients. *Pain Med*. Aug 2011;12(8):1142-1153.
281. van Beek M, Hermes D, Honig WM, et al. Long-Term Spinal Cord Stimulation Alleviates Mechanical Hypersensitivity and Increases Peripheral Cutaneous Blood Perfusion in Experimental Painful Diabetic Polyneuropathy. *Neuromodulation*. Jul 2018;21(5):472-479.
282. Meuwissen KPV, Gu JW, Zhang TC, Joosten EAJ. Conventional-SCS vs. Burst-SCS and the Behavioral Effect on Mechanical Hypersensitivity in a Rat Model of Chronic Neuropathic Pain: Effect of Amplitude. *Neuromodulation*. Jan 2018;21(1):19-30.

283. Crosby ND, Weisshaar CL, Smith JR, Zeeman ME, Goodman-Keiser MD, Winkelstein BA. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Differentially Activate GABAergic Mechanisms to Attenuate Pain in a Rat Model of Cervical Radiculopathy. *IEEE Trans Biomed Eng.* Jun 2015;62(6):1604-1613.
284. Treede RD, Baron R. How to detect a sensory abnormality. *Eur J Pain.* May 2008;12(4):395-396.
285. Leocani L, Martinelli V, Natali-Sora MG, Rovaris M, Comi G. Somatosensory evoked potentials and sensory involvement in multiple sclerosis: comparison with clinical findings and quantitative sensory tests. *Mult Scler.* Jun 2003;9(3):275-279.
286. Landmann G, Berger MF, Stockinger L, Opsommer E. Usefulness of laser-evoked potentials and quantitative sensory testing in the diagnosis of neuropathic spinal cord injury pain: a multiple case study. *Spinal Cord.* Jun 2017;55(6):575-582.
287. Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Mar 2004;75(3):417-422.
288. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Paul L. Evidence for central sensitization in chronic whiplash: a systematic literature review. *Eur J Pain.* Mar 2013;17(3):299-312.
289. Goubert D, Danneels L, Cagnie B, et al. Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. *Pain Pract.* Nov 2015;15(8):765-777.
290. Kaya S, Hermans L, Willems T, Roussel N, Meeus M. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: a systematic literature review. *Pain Physician.* Jul-Aug 2013;16(4):291-308.
291. Plinsinga ML, Brink MS, Vicenzino B, van Wilgen CP. Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther.* Nov 2015;45(11):864-875.
292. Tousignant-Laflamme Y, Page S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res.* Sep 16 2008;1230:73-79.
293. Willer JC, Le Bars D, De Broucker T. Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *Eur J Pharmacol.* Jul 3 1990;182(2):347-355.
294. Villanueva L, Le Bars D. Indirect effects of intrathecal morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) in the rat. *Pain.* Aug 1986;26(2):233-243.
295. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain.* Jun 1979;6(3):305-327.
296. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain.* Jun 1979;6(3):283-304.
297. Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Van Loo M, Cras P. Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study. *Clin Rheumatol.* Jan 2013;32(1):23-31.
298. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain.* Mar 2005;114(1-2):295-302.
299. King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL, 3rd. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain.* Jun 2009;143(3):172-178.
300. Meeus M, Nijs J, Van de Wauwer N, Toeback L, Truijen S. Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain.* Oct 15 2008;139(2):439-448.
301. Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini AP, Nappi G. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia.* Jul 2006;26(7):782-789.
302. Marcuzzi A, Chakiath RJ, Siddall PJ, et al. Conditioned Pain Modulation (CPM) is Reduced in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of CPM and the Role of Psychological Factors. *J Clin Gastroenterol.* Feb 5 2019.
303. Ramaswamy S, Wodehouse T, Langford R, Thomson S, Taylor R, Mehta V. Characterizing the Somatosensory Profile of Patients With Failed Back Surgery Syndrome With Unilateral Lumbar

- Radiculopathy Undergoing Spinal Cord Stimulation: A Single Center Prospective Pilot Study. *Neuromodulation*. Apr 2019;22(3):333-340.
- 304.** Heyvaert M, Maes B, Onghena P. Mixed methods research synthesis: definition, framework, and potential. *Quality & Quantity*. 2013;47(2):659.
- 305.** Pluye P, Hong QN. Combining the power of stories and the power of numbers: mixed methods research and mixed studies reviews. *Annu Rev Public Health*. 2014;35:29-45.
- 306.** Maxwell JA. Expanding the History and Range of Mixed Methods Research. *Journal of Mixed Methods Research*. 2016;10(1):12-27.