



HAL
open science

Mise au point sur l'inhibition motrice d'origine centrale dans les suites d'une entorse du genou

Bertrand Sonnery-Cottet

► **To cite this version:**

Bertrand Sonnery-Cottet. Mise au point sur l'inhibition motrice d'origine centrale dans les suites d'une entorse du genou. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT : 2022TOU30254 . tel-04060143

HAL Id: tel-04060143

<https://theses.hal.science/tel-04060143>

Submitted on 6 Apr 2023

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

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



THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par
Bertrand SONNERY-COTTET

Le 9 décembre 2022

**Mise au point sur l'Inhibition Motrice d'origine Centrale dans les
suites d'une entorse du Genou**

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **ANTHROPOBIOLOGIE**

Unité de recherche :

CAGT - Centre d'Anthropobiologie et de Génomique de Toulouse

Thèse dirigée par
Etienne CAVAINAC

Jury

M. Philippe CLAVERT, Rapporteur
M. Stéphane BOISGARD, Rapporteur
M. Thomas BAUER, Examinateur
Mme Patricia THOREUX, Examinatrice
M. Christophe TROJANI, Examinateur
M. Etienne CAVAINAC, Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans le **Pr Etienne CAVAIGNAC** qui m'a guidé dans cette thèse. Je te serai éternellement reconnaissant de m'avoir permis d'accomplir ce travail qui me permet d'accéder à ce titre si prestigieux pour moi. Merci infiniment, je suis admiratif de ton dynamisme et de ta passion pour notre métier, je suis très fier de toi. Ta carrière sera magnifique. Merci encore Etienne, tu es un ami très cher.

J'adresse toute ma gratitude à **Patrice PERAN** du laboratoire de recherche Inserm Toulouse NeuroImaging Centre (ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS) pour sa gentillesse à initier un Orthopédiste à la Neuro Imagerie et pour sa compétence unique. Merci au Service de médecine physique et de réadaptation et aux Médecins du Sport du CHU de TOULOUSE, en particulier les **Drs Marc Antoine DEMARET** et **Nicolas De NEVE** pour leur implication.

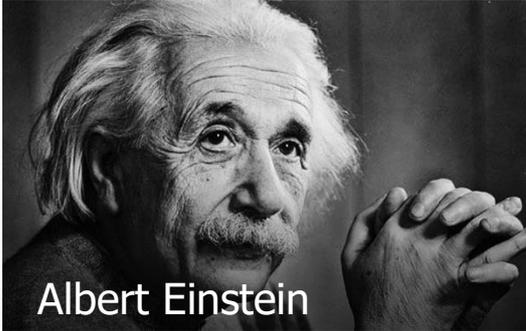
Je remercie tous les membres de mon jury de thèse qui j'espère, vont apprécier ce travail. J'ai pour vous un immense respect. Vous êtes les garants de la transmission aux générations futures de notre culture orthopédique Française si particulière.

Ce travail n'aurait pas abouti sans tous les membres et collègues du centre Orthopédique SANTY & du SANTI Study Group qui m'ont toujours accompagné dans mes travaux scientifiques. Mention particulière à **Sophie PLANTIER** pour la gestion administrative éprouvante de cette Thèse, à **Bénédicte QUELARD** et **Olivier RACHET** qui m'ont initié à cette pathologie et enfin à **Pierre CHAMBAT** et **Gilles WALCH** mes mentors.

Merci à ma famille au sens large, à tous mes frères et sœurs de la Bergerie et surtout à mes parents pour leur incroyable richesse Humaine.

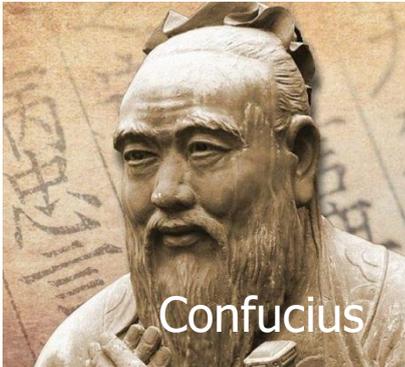
Et surtout un immense MERCI à **Mado** ma douce épouse, **Juliette et Victor**, mes enfants. Sans vous je n'en serai pas là. Je vous Aime ...

A tous mes Ami(e)s



Albert Einstein

“The only source of knowledge is experience, everything else is just information.”



Confucius

“Experience is only a candle that lights the one who carries it.”



WE Deming

“Without data, you're just another person with an opinion.”

Table des matières

1- Introduction	9
2- Historique	11
3- Etat des lieux de la littérature concernant la neuroplasticité et la rupture du ligament croisé antérieur	13
3.1- Découverte de la neuroplasticité après rupture du LCA	13
3.2- Etat des lieux des principales méthodes utilisées pour mesurer la neuroplasticité somatomotrice³⁶	13
3.3- Excitabilité du réflexe-spinal – H :M ratio (voies somatosensorielles)	16
3.4- Excitabilité corticospinale au niveau de M1- Motor threshold (voies motrices)	16
3.5- Excitabilité corticospinale au niveau du muscle – potentiel évoqué moteur (voies motrices)	17
3.6- Tâche motrice	17
3.7- Système nerveux central et connectivité corticale	18
3.8- Tâche cognitive	18
3.9- Principales conclusions des revues systématiques	18
3.9.1- Déficiences fonctionnelles du quadriceps	18
3.9.2- Diminution de l'excitabilité corticospinale au niveau de M1	18
3.9.3- Hétérogénéité de différences concernant l'H-reflex et les MEP	18
3.9.4- Changements au niveau du système nerveux central	19
3.9.5- Altération des potentiels évoqués somatosensoriels	19
3.9.6- Augmentation des activités des aires motrices et visuelles, réduction des activités somatosensorielles	20
3.9.7- Altération des circuits fronto-pariétaux	20
3.9.8- Augmentation des oscillations alpha dans les aires pariétales	20
3.9.9- Augmentation des oscillations thêta dans les aires frontales	21
3.10- Observations complémentaires hors revues systématiques	21
3.10.1- Chamboulements des connectivités corticales au sein de réseaux larges échelles	21
3.10.2- Augmentation du contrôle exécutif	22
3.10.2.1- Augmentation du bruit somatosensoriel	22
3.10.2.2- Augmentation du besoin de contrôle cognitif	22
3.10.3- Neuroplasticité : cause et/ou conséquence des ruptures du LCA	23
3.11- Points de discussion	23
3.11.1- Grande hétérogénéité des protocoles	23
3.11.2- Nombre croissant d'études et de revues mais manque de données	24
3.11.3- Dynamique des ensembles	24
4- Anatomie des voies motrices ¹⁴⁸	25

4.1- Organisation générale des voies motrices volontaires	25
4.2- Les aires corticales impliquées dans la motricité volontaire	28
5- Physiopathologie de l'AMI.....	30
6- IRM fonctionnelle Cérébrale (IRMf)	33
6.1- Principe de l'IRM fonctionnelle cérébrale ²⁵	33
6.1.1- Connectivité fonctionnelle	33
6.1.2 Connectivité structurelle.....	37
6.1.3 Connectivité effective ¹³⁸	39
7- Analyse de l'efficacité des thérapeutiques proposées dans la littérature pour la prise en charge de l'AMI ¹⁴⁴	40
8- AMI après Entorse ou Chirurgie du Genou - Proposition d'une classification ¹⁴³.....	44
9- Prise en charge thérapeutique simple de l'AMI en Consultation ²³	48
10- Reprogrammation Neuromotrice de l'AMI après entorse ou chirurgie du genou ²⁹	52
11- Incidence de l'AMI après rupture récente du LCA ¹⁴²	68
12- Etude CAMIK : Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de l'AMI dans les suites d'une rupture du LCA ¹⁴¹	82
13- Bibliographie	100
14- ANNEXES.....	112

Résumé en Français

Le genou est une articulation fréquemment atteinte chez les sportifs avec un nombre important et croissant de ruptures du ligament croisé antérieur (LCA). L'apparition de nouvelles techniques chirurgicales a permis d'obtenir ces vingt dernières années, une nette amélioration des résultats. Cependant, il existe des complications pré et post-opératoires, sources de mauvais résultats, qu'il convient de dépister et de traiter. Parmi elles, la plus fréquente et la plus redoutée est certainement le flessum du genou, dont la physiopathologie nous était jusqu'à l'heure inconnue.

De nombreuses publications ont récemment mis en évidence une modification de la plasticité cérébrale après rupture du LCA avec altération des fonctions cognitives et motrices. L'inhibition motrice, aussi appelée « *Arthrogenic Muscle Inhibition* » (AMI) est responsable de complications potentiellement sévères à court et long termes. L'AMI peut être définie comme un déficit d'extension active du genou, conséquence d'une contraction altérée du muscle quadriceps fémoral, en particulier du Vastus Medialis Oblique (VMO), d'origine réflexe centrale, souvent associé à une contracture des ischios-jambiers. Suite à une entorse du genou, les atteintes articulaires modifient la réponse des récepteurs sensoriels avec des effets profonds sur l'excitabilité au niveau du cortex moteur frontal (thêta) associés à un réflexe spinal qui produit typiquement un schéma de facilitation des fléchisseurs et d'inhibition des extenseurs. Cette physiopathologie explique le flessum antalgique après une entorse du genou.

Une revue de la littérature publiée en 2018 a montré l'efficacité, certes modérée, de la cryothérapie et des exercices physiques, dans l'amélioration de la prise en charge de l'inhibition motrice du quadriceps, dans le cadre de l'AMI après blessure ou reconstruction du LCA. Nous avons ensuite publié une prise en charge simple en consultation, qui par quelques exercices spécifiques, permet de lever cette inhibition motrice et donc de redonner une extension passive et active au patient, limitant ainsi le risque de complications en cas de nécessité d'une prise en charge chirurgicale. Cela nous a conduit à proposer une classification, publiée en 2022, car le tableau clinique de ce mécanisme réflexe central, va de l'inhibition seule du VMO à un flessum fixé par rétraction capsulaire postérieure dans les cas chroniques. Pour chaque grade de cette classification, une modalité thérapeutique est proposée. Nous avons aussi évalué un programme de reprogrammation neuromotrice largement diffusé en France chez les kinésithérapeutes et les ostéopathes.

La question importante était ensuite de savoir dans notre pratique quotidienne, quelle était l'incidence de l'AMI après une rupture récente du LCA. Nous avons ainsi réalisé une étude prospective et découvert que près de 60% des patients présentent un tableau d'AMI, réversible facilement dans près de 80% des cas avec des exercices adaptés.

Enfin, nous avons voulu déterminer pourquoi il existe une grande variabilité dans la survenue de l'AMI entre les patients, après une entorse grave du genou. L'hypothèse de notre étude était qu'une différence d'activation des aires cérébrales motrices existait entre un groupe de patients victimes d'une rupture récente du LCA avec AMI et sans AMI. Notre étude prospective non randomisée par IRM fonctionnelle cérébrale a permis de confirmer cette hypothèse.

L'ensemble de ce travail, permettant une mise au point sur ce mécanisme fréquent et méconnu d'AMI, après entorse du genou à l'origine de complications importantes, permettra de sensibiliser l'ensemble des praticiens concernés et impliqués dans la gestion de cette pathologie. Surtout, cela entraînera indéniablement des conséquences sur les modalités thérapeutiques de la prise en charge d'une entorse du genou.

Abstract

The knee is a commonly injured joint in athletes with a large and growing number of anterior cruciate ligament (ACL) ruptures occurring. The emergence of new surgical techniques has led to a clear improvement in results over the last 20 years. Despite this, complications such as stiffness and fixed flexion-deformity persist and remain a significant and frequent source of pre and post operative morbidity to the patient. Furthermore, the aetiology, assessment and treatment of flexion deformity and stiffness in the post ACL injured patient remains poorly understood.

Numerous publications have recently highlighted modification of functional brain plasticity after ACL injury with alteration of both cognitive and motor function being observed. These changes may lead to motor inhibition and dysfunction. Motor inhibition, also called "*Arthrogenic Muscle Inhibition*" (AMI), may be responsible for several short- and long-term complications observed after ACL injury.

AMI can be defined as a deficit of active knee extension, resulting from an altered contraction of the quadriceps femoris muscle, in particular the Vastus Medialis Oblique (VMO) due to a central reflex, and is often associated with a contracture of the hamstrings. Following knee injury, joint damage modifies the response of sensory receptors with profound effects on excitability in the frontal motor cortex (theta) associated with a spinal reflex that typically produces a flexor activation and extensor inhibition pattern (reference). This pathophysiology provides a pathoanatomical explanation for the extension deficit observed after knee injuries.

A review of the literature published in 2018 showed modest efficacy of cryotherapy and exercise in improving the management of quadriceps motor inhibition in AMI after ACL injury or reconstruction. We then published a simple algorithm, whereby with the use of some specific exercises that could be performed in the consultation room, this motor inhibition could be abolished. This simple treatment allowed the return of full passive and active extension, and reduced the risk of complications. These findings led us to propose a classification of AMI which was published in 2022. The classification encompasses the broad clinical presentation that AMI may present with, from inhibition of the VMO alone to a fixed extension deficit by posterior capsular retraction in chronic cases. For each grade of this classification, a therapeutic modality was proposed. Using this grading system, we were then able to evaluate a neuromotor retraining program which is widely utilized in France by physiotherapists and osteopaths (Article in Press).

Owing to the concept of AMI being poorly defined and understood, its incidence is unknown. This led us to investigate in our daily practice, what the true incidence of AMI after recent ACL rupture was. This saw us undertake a prospective study that found nearly 60% of patients present with a picture of AMI, which is easily reversible with the correct treatment in nearly 80% of cases.

Finally, we sought to determine why there was such a large variability in incidence of AMI between patients after severe knee injuries. The hypothesis of our study was that a difference in activation of the motor cortex existed between a group of patients with recent ACL rupture with AMI compared to those without AMI. Our prospective cross-sectional non-randomized controlled study by functional brain MRI confirmed our hypothesis.

All of this work, allowing a clarification of this frequent and poorly understood mechanism of AMI after knee injuries at the origin of important complications, will alert practitioners to its presence, aid their recognition of the problem and guide management of this pathology. Above all, it will ultimately result in the improvement of patient outcomes following recent knee injury who would have otherwise suffered the short and often long-term consequences associated with AMI.

1- Introduction

Le genou est une articulation fréquemment atteinte chez les sportifs avec un nombre important et croissant de ruptures du ligament croisé antérieur (LCA).¹⁸ Ainsi, en 2019, on dénombrait en France 50 333 reconstructions du LCA.⁹⁹ L'apparition de nouvelles techniques chirurgicales a permis d'obtenir, ces vingt dernières années, une nette amélioration des résultats et donc un meilleur taux de satisfaction des patients. Cependant, si l'objectif de la chirurgie est de rétablir la stabilité du genou, il existe des complications pré et post-opératoires, sources de mauvais résultats, qu'il convient de dépister et de traiter. Parmi elles, la plus fréquente et la plus redoutée est certainement le *flessum* du genou, dont la physiopathologie nous était jusqu'à l'heure inconnue.

À la suite d'une rupture du LCA, il est fréquent d'observer une inhibition motrice du quadriceps, en particulier du *Vastus Medialis Oblique* (VMO). Ce déficit, causé par une sidération « *arthrogénique* », parfois aggravé par une hypertonie réflexe des ischios-jambiers (IJ), entraîne un défaut d'extension active responsable d'une importante altération de la biomécanique du genou.^{34,55,69,84} Ces altérations ont été attribuées à un phénomène réflexe connu sous le nom d'« *Arthrogenic Muscle Inhibition* » (AMI).¹²⁷ Deux revues systématiques récentes ont confirmé une modification de la plasticité cérébrale après rupture du LCA^{105,122} avec altération des fonctions cognitives (telles que le temps de réaction, la vitesse de traitement des informations, la mémoire à court terme) et motrices, à l'origine de complications sévères à court et long termes (raideurs du genou, risque de nouvelles blessures, gonarthrose précoce).^{2,9,73,87,114,134,150,160} Nous nous limiterons au cours de cette thèse aux atteintes motrices.

Sur le plan physiopathologique, l'AMI est un réflexe présynaptique qui inhibe les muscles adjacents après un traumatisme articulaire.¹²⁷ Ce réflexe est supposé être un mécanisme de protection pour éviter d'autres dommages articulaires. Les principales influences de ces altérations neuronales réflexes restent méconnues mais nous pouvons citer parmi elles, la douleur, la distension capsulaire liée à l'hémarthrose, l'inflammation, la laxité mais aussi des lésions des mécanorécepteurs. Toutes ces atteintes vont potentiellement altérer les signaux afférents de l'articulation au système nerveux central, ce qui contribue à une réorganisation globale du système sensorimoteur.^{104,153} Compte tenu de ces altérations, trois voies spinales ont été identifiées comme pouvant contribuer à l'AMI.¹²⁷ Globalement, le réflexe de flexion, produit un schéma de facilitation des fléchisseurs et d'inhibition des extenseurs. Il entraîne une augmentation de l'excitabilité du réflexe spinal, ce qui emporte une réduction du seuil de réflexe de flexion (contractures des IJ) en parallèle, il réduit l'excitabilité de motoneurons du

quadriceps et empêche les centres supra spinaux d'activer pleinement le muscle (inhibition du VMO).¹²⁷

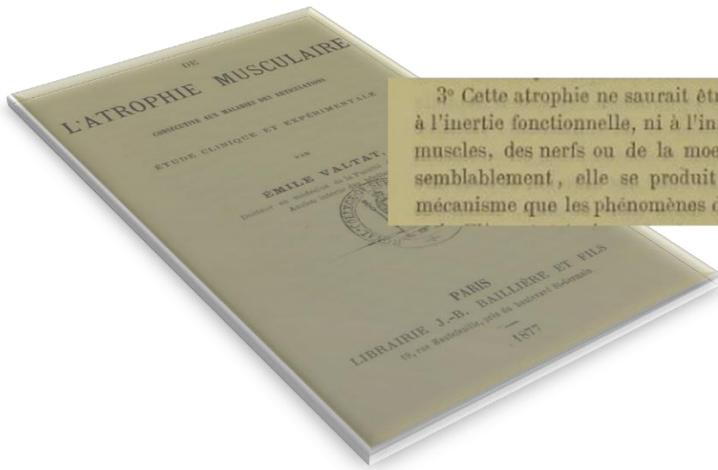
L'intérêt suscité par ce mécanisme complexe de l'AMI, nous a conduit à diriger de nombreuses études, depuis plusieurs années. D'abord une revue de la littérature, publiée en 2018, sur les différentes modalités thérapeutiques proposées, qui a montré que la prise en charge était complexe et multimodale et qu'il n'existait pas de traitement unique codifié.¹⁴⁴ La présentation clinique de l'AMI diffère d'un patient à l'autre, allant d'un défaut seul d'activation du VMO à un flessum permanent irréductible. Cela nous a incités à proposer en 2022, une classification en trois grades selon la gravité de la symptomatologie de l'AMI et de sa chronicité.¹⁴³ Pour les formes récentes, nous avons proposé, dès 2018, une prise en charge simple, précoce, en consultation, qui s'avère dans la majorité des cas, efficace dans le temps.²³ Pour les grades 3, qui correspondent aux flessums irréductibles chroniques par rétraction capsulaire, seule une arthrolyse postérieure extensive, après une véritable reprogrammation neuro-musculaire, sera efficace.¹⁴⁷ Nous avons récemment réalisé une étude prospective de 300 patients, qui nous a permis de démontrer que ce mécanisme réflexe était très fréquent après rupture récente du LCA avec une incidence de 56% dans les six premières semaines suivant la rupture.¹⁴² Enfin, et ce sera le sujet spécifique de cette thèse, nous avons effectué une étude en IRM fonctionnelle (IRMf) cérébrale pour tenter de confirmer l'origine centrale de l'AMI, chez des patients présentant une rupture du LCA.¹⁴¹

L'objectif principal de notre thèse était donc d'effectuer une mise au point sur ce mécanisme réflexe complexe d'AMI, très peu connu en orthopédie, malgré ses conséquences cliniques majeures telles que le flessum du genou pré et post opératoire. L'objectif secondaire était de déterminer pourquoi il existe une grande variabilité dans la survenue de l'AMI entre les patients, après une entorse grave du genou. L'hypothèse de notre étude était qu'une différence d'activation des aires cérébrales motrices existait entre un groupe de patients victimes d'une rupture récente du LCA avec AMI et sans AMI.

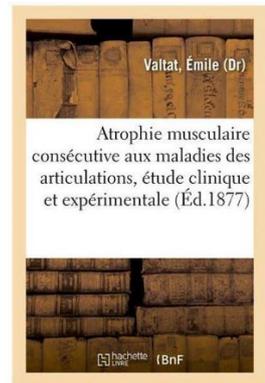
2- Historique

Le mécanisme spécifique déclenchant et contrôlant l'AMI reste flou et compliqué, y compris dans les publications récentes.^{106,149} Cliniquement, on parle d'AMI lorsqu'on observe une diminution de la capacité à contracter volontairement le muscle, suite à une blessure ou à une chirurgie articulaire. De nombreuses altérations neurocognitives associées à des réorganisations corticales et cérébelleuses semblent survenir chez les patients blessés. Cette neuroplasticité fonctionnelle, touche à la fois les versants moteurs et sensoriels.¹¹⁸ Il y a donc bien à la fois des perturbations cognitives et motrices séquellaires de cette blessure périphérique.

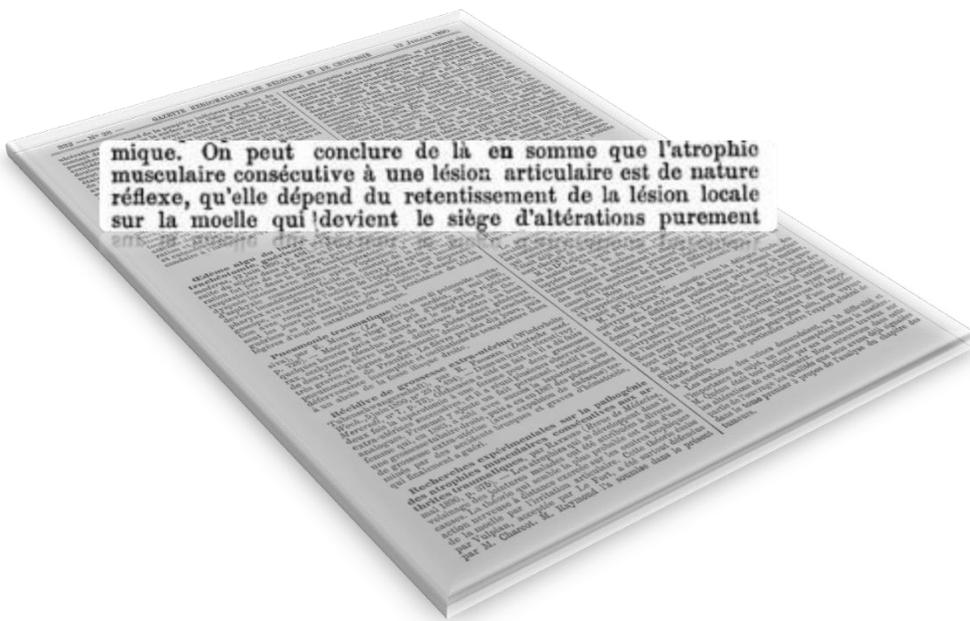
Historiquement, l'hypothèse d'une inhibition réflexe périphérique, aurait été évoquée par Galien dès 150AD,^{1,94,133,137} mais plus spécifiquement observée par Charcot et Raymond dans les années 1890.^{78,125} Depuis lors, la base neurophysiologique de cette hypothèse a été largement explorée et mieux comprise.^{12,53,64,145} Ces atteintes neuromusculaires se manifestent tôt, dès le traumatisme, et persistent pendant plusieurs années, même après une reconstruction du LCA.¹⁶¹ L'AMI ne semble pas atteindre uniquement le genou, mais a aussi été décrite dans de nombreuses autres atteintes articulaires⁴¹ telles que la hanche,³⁸ le coude,¹² l'épaule,⁵² la cheville¹¹⁰ et même les muscles du rachis lombaire.¹³¹



3° Cette atrophie ne saurait être rattachée ni à l'inertie fonctionnelle, ni à l'inflammation des muscles, des nerfs ou de la moelle. Très vraisemblablement, elle se produit par le même mécanisme que les phénomènes dits réflexes.



Valtat, Emile (Dr)
Atrophie musculaire consécutive aux maladies des articulations, étude clinique et expérimentale (Éd.1877)



3- Etat des lieux de la littérature concernant la neuroplasticité et la rupture du ligament croisé antérieur

La rupture du ligament croisé antérieur (LCA) fait partie des blessures du système musculosquelettique les plus étudiées, en particulier chez les athlètes. Pour cause, le retour au sport (*return to sport*, RTS) est particulièrement long et compliqué avec un risque important de blessure secondaire au même genou ou au genou controlatéral.³

3.1- Découverte de la neuroplasticité après rupture du LCA

Depuis une dizaine d'années et les premières recherches montrant des changements neurophysiologiques après reconstruction du LCA,^{6,7} de nombreuses études ont investigués cette neuroplasticité à différents niveaux des interactions entre le système musculosquelettique (*musculoskeletal system*, MSK) et le système nerveux central (*central nervous system*, CNS).^{21,44,105} En effet, les fonctions de locomotion, de stabilité et de proprioception dépendent des interactions et intégrations entre systèmes moteurs et somatosensoriels, dont les effecteurs se situent entre MSK et CNS.

Ces interactions se décomposent en afférences somatosensorielles des différents capteurs situés au niveau des muscles et des tendons. A noter que les mécanorécepteurs ligamentaires sont substantiellement détruits lors des ruptures du LCA.^{26,107} Ces signaux afférents transitent via la moëlle épinière (*spinal cord*, SC) pour parvenir jusqu'à l'encéphale au niveau des aires somatosensorielles primaires (S1). Les aires somatosensorielles comme les aires motrices du cortex contiennent des représentations somatotopiques des différentes parties du corps. Les réseaux somatosensoriels corticaux traitent ces signaux qui seront utilisés et intégrés avec d'autres signaux corticaux, par les régions prémotrices et motrices, pour déclencher une réponse motrice. Ce signal de sortie, en provenance de l'aire motrice primaire (M1), est convoyé via la SC jusqu'à la jonction neuro-musculaire au niveau des muscles (voie efférente).

3.2- Etat des lieux des principales méthodes utilisées pour mesurer la neuroplasticité somatomotrice³⁶

Il existe une multitude d'approches pour étudier la neuroplasticité somatomotrice à ses différents niveaux. La littérature récente a œuvré pour reproduire les mêmes méthodes

d'investigations des voies somatosensorielles et motrices, notamment à travers trois mesures que nous allons définir. Ces efforts ont abouti à la production de nombreuses revues ces cinq dernières années dont trois méta-analyses ou revues systématiques (voir table 1).

Table 1-Recensement des revues sur la neuroplasticité après blessure au LCA

FIRST AUTHOR	DOI	YEAR	REVUE_TYPE	SCOPE	PARTICIPANTS
Criss ²¹	10.1016/j.knee.2021.03.009	2021	narrative	Neuroplasticity after ACL injury	na
Rush ¹³⁰	10.1007/s40279-020-01403-8	2021	meta-analysis	Longitudinal changes after ACLR in quadriceps corticomotor and spinal reflexive excitability	n=14 studies, n=611 participants, time_injury=31,5mo
Maciel ⁴⁴	10.1177/19417381211041289	2021	narrative	How could neuronal changes after ACLR alter effort perception	na
Rodriguez ¹²⁹	10.1016/j.jshs.2020.07.005	2020	systematic	Spinal reflex and corticospinal excitability changes of the quadriceps after ACLR	n=13 studies, participants: H-M ratio: 330, MT: 304, MEP: 115
Wilke ¹⁵⁹	10.3390/ijerph17207481	2020	systematic	Link between perceptual cognitive functions and unplanned movements task safety	n=5 studies
Neto ¹⁰⁵	10.1155/2019/3480512	2019	scoping	Neuroplasticity after ACL injury	n=24 studies, n=629 participants, yo=24,5, time_injury=30 mo
Needle ¹⁰⁴	10.1007/s40279-016-0666-y	2017	pseudo-scoping	Overview of methods to measure neuroplasticity in joint instability and primary findings	na
Anderson ³	10.1177/2325967116634074	2016	systematic	Multi-topics systematic review of systematic reviews on ACL	n=240 systematic reviews
Ward ¹⁵⁵	10.1002/mus.24463	2015	narrative	PJI as a neurophysiological dysfunction	na

3.3- Excitabilité du réflexe-spinal – H :M ratio (voies somatosensorielles)

Le réflexe d'Hoffmann (H-reflex) est la technique la plus utilisée pour mesurer l'intégrité des circuits spinaux.¹¹¹ En effet, le principe est de stimuler électriquement les fibres afférentes de gros diamètres (Ia) au niveau des nerfs innervant le muscle cible. Cette stimulation déclenche la propagation de potentiels d'actions jusqu'aux motoneurones alpha, au niveau de la SC, dont les axones se projettent au niveau de la jonction neuro-musculaire, entraînant par conséquent une réponse musculaire enregistrable (appelée H-wave). A plus haute intensité, les stimulations excitent les fibres de plus faibles diamètres - dont les motoneurones alpha directement cette fois - entraînant par conséquent une réponse musculaire ne passant pas par les fibres afférentes (appelée M-wave pour muscle response). Du fait du recrutement de différentes fibres, les amplitudes des réponses musculaires H et M, mesurées par EMG, dépendent de l'intensité des stimulations. La manière la plus commune de normaliser ces mesures consiste à établir le ratio H:M entre les amplitudes maximales obtenues pour H et M.

Bien que couramment utilisée de manière exclusive pour mesurer l'excitabilité des motoneurones de la SC, il convient de prendre du recul sur cette méthode. En effet, la connectivité la motoneurone alpha dépend également de neuromodulation présynaptique.

Un des avantages du H-reflex est de provoquer une afférence ne mettant pas en jeu les fuseaux musculaires, qui sont normalement à l'origine de ce signal. Ces fuseaux sont endommagés en cas de rupture du LCA, cette méthode ne parvient donc pas à estimer le niveau de cette altération d'un point de vue fonctionnel. Du reste, la stimulation est très éloignée d'un contexte naturel. Enfin, la mesure en elle-même est sujette à de nombreuses variations de protocoles mais également de biais.

3.4- Excitabilité corticospinale au niveau de M1- Motor threshold (voies motrices)

Le seuil moteur (*motor threshold*, MT) est une mesure de l'intensité des stimulations requises au niveau de M1 pour provoquer une réponse musculaire. Il mesure donc la physiologie efférente. Dans un cadre physiologique, les stimulations sont les inputs des traitements prémoteurs sur M1. Dans un cadre expérimental, ces stimulations de M1 sont provoquées par des stimulations magnétiques transcrâniennes (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) qui reposent sur l'application d'un champ magnétique au niveau du scalp du sujet, indolore et non invasif. Ce champ magnétique a pour effet de stimuler l'activité des populations de neurones se trouvant exposées. Plusieurs paramètres tels que la puissance, la durée et la fréquence sont

ajustables. La mesure est le niveau minimal de stimulation requis pour provoquer la réponse musculaire, autrement dit il s'agit d'un proxy du seuil d'excitabilité de M1. Comme ce seuil varie suivant l'état du muscle cible, il est courant de mesurer le seuil au repos (*resting motor threshold*, RMT) et lorsque le muscle est contracté dans une proportion définie de la contraction volontaire maximale du sujet (*active motor threshold*, AMT).

3.5- Excitabilité corticospinale au niveau du muscle – potentiel évoqué moteur (voies motrices)

Le potentiel évoqué moteur (*motor evoked potential*, MEP) mesure l'amplitude de la réponse motrice (mesurée par EMG) provoquée par une stimulation définie de M1 (une proportion de l'AMT, en général 120%). Il s'agit donc d'un proxy de l'efficacité des efférences de M1 jusqu'au muscle.

Ainsi les deux principales méthodes d'investigations des voies efférentes reposent sur la TMS et l'EMG. Un des principaux inconvénients de la TMS réside dans le fait que son mécanisme de fonctionnement précis n'est pas connu et que son champ d'action est relativement large et aspécifique. De fait, il s'agit d'une méthode éloignée des conditions physiologiques. De plus, il existe une variété de paramètres de TMS donnant lieu à une large diversité de protocoles utilisés.

En adéquation avec les déficits fonctionnels et cliniques,¹³² ces méthodes ciblent principalement les muscles du quadriceps délaissant par conséquent d'autres cibles pouvant s'avérer pertinentes comme les ischio-jambiers.

3.6- Tâche motrice

Les études utilisent principalement des tâches de contractions isométriques du genou dont les performances sont mesurées en termes de force ou de reproduction d'une force donnée. Ces mesures sont relatives à la contraction isométrique volontaire maximale du sujet (*maximum voluntary isometric contraction*, MVIC).

3.7- Système nerveux central et connectivité corticale

Devant l'émergence du domaine, il n'y a pas encore de méthode préférée pour investiguer la neuroplasticité au niveau du CNS. Les premières études utilisent l'IRM fonctionnel (fMRI) ou l'EEG. Ces deux approches ont en commun de mesurer des activités à large échelle avec une résolution spatiale relativement faible. Alors que l'EEG est une mesure électrophysiologique à bonne résolution temporelle (échelle de la ms), l'fMRI est un proxy du métabolisme neuronal à faible résolution temporelle (échelle de la s). Des méthodes dérivées de ces premières permettent d'étudier la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux neuronaux.

3.8- Tâche cognitive

Des études ont commencé à implémenter des composantes cognitives, notamment visuo-spatiales aux tâches motrices classiques. Bien que prometteur, il y a, à l'heure actuelle, trop d'hétérogénéité des tâches utilisées. Une revue systématique a récemment été publiée, ne pouvant inclure que cinq études dont la totalité utilisait des tâches cognitives visuo-spatiales différentes¹⁵⁹, rendant toute interprétation difficile, si ce n'est de conclure que les tâches cognitives ont potentiellement une influence sur les traitements somatomoteurs.

3.9- Principales conclusions des revues systématiques

3.9.1- Déficits fonctionnels du quadriceps

Trois revues systématiques ont mis en évidence une réduction bilatérale de l'activation volontaire du quadriceps ainsi que des déficits de force.^{58,88,129}

3.9.2- Diminution de l'excitabilité corticospinale au niveau de M1

Trois revues systématiques présentées dans la table 1 s'accordent sur l'augmentation des MTs dénotant une diminution de l'excitabilité corticospinale au niveau de M1.^{105,129,130} Ces diminutions sont bilatérales par rapport à des sujets contrôles, et plus fortes du côté blessé.

3.9.3- Hétérogénéité de différences concernant l'H-reflex et les MEP

Rush et al.¹³⁰ n'ont pas trouvé de différences* de H:M ratio tandis que Rodriguez et al.¹²⁹ soulignent une augmentation bilatérale de ce ratio après rupture du LCA. L'augmentation du

ratio indique une augmentation de l'excitabilité des voies somatosensorielles, Rodriguez et al.¹²⁹ suggèrent qu'il s'agirait de phénomènes compensatoires.

* une augmentation à la limite statistique est indiquée au-delà de 24 mois du côté blessé

Rush et al.¹³⁰ sont les premiers à analyser la chronologie de ces phénomènes par rapport à la blessure/chirurgie. Dans les 24 premiers mois, les MEPs sont augmentés tandis qu'ils sont diminués au-delà de 24 mois. Ces résultats suggèrent une adaptation du recrutement de motoneurons au cours de la récupération et des changements somatomoteurs. Il est cependant surprenant que ces changements semblent décorrélés de la chronologie des changements des MTs.

Quoiqu'il en soit, l'hétérogénéité de ces résultats soulignent l'hétérogénéité encore plus importante des études considérées lors de ces revues systématiques. A la source de ces hétérogénéités résident des différences de protocoles et de mesures, ainsi que de nombreuses variables possiblement confondantes non étudiées ni reportées de manière systématique. Ces variables sont principalement celles de la chronologie de la blessure, de la rééducation, de la douleur, de la fonction ainsi que des variables motivationnelles.⁴⁴

3.9.4- Changements au niveau du système nerveux central

Une seule revue systématique sur ces changements.¹⁰⁵ En cause, peu d'études et une grande variabilité méthodologique. Quoiqu'il en soit ces données préliminaires témoignent non seulement de changements d'activité au sein des aires somatomotrices mais surtout de réorganisation des circuits neuronaux à plus large échelle.

3.9.5- Altération des potentiels évoqués somatosensoriels

Neto et al.¹⁰⁵ recensent sept études mesurant les potentiels évoqués somatosensoriels (*somatosensory evoked potentials*, SEP) avec une certaine hétérogénéité. Néanmoins, les évidences convergent vers une plus grande difficulté à évoquer des SEP chez les patients avec reconstruction ou rupture du LCA. La technique employée consiste à stimuler électriquement les nerfs afférents et à mesurer les potentiels que les stimulations évoquent au niveau de S1. Il s'agit d'une mesure importante des voies afférentes et malheureusement rarement utilisée en complément du H :M ratio. Il est donc difficile de postuler sur la localisation précise d'un

potentiel déficit si ce n'est de conclure qu'il y a une altération des voies afférentes chez les ACLR et ACLD.

3.9.6- Augmentation des activités des aires motrices et visuelles, réduction des activités somatosensorielles

Augmentation des activités des aires motrices et visuelles ainsi que réduction des activités somatosensorielles mesurées par fMRI chez les patients après rupture du LCA.¹⁰⁵ Ces effets sont plus grands dans l'hémisphère contenant les représentations de la jambe blessée. Ces données suggérant un recrutement plus important des populations neuronales des aires motrices sont en accord avec la diminution de l'excitabilité corticospinale relevée au niveau de M1. Ceci indique que les traitements au niveau de M1 devant déclencher un message afférent sont moins efficaces et plus bruités. Il peut s'agir d'altération des aires motrices à proprement parlé, mais il semble plus probable qu'il s'agisse de déficits en amont de M1.

3.9.7- Altération des circuits fronto-pariétaux

Dans cette même revue systématique, il est rapporté des différences d'activités électrophysiologiques, au niveau des circuits fronto-pariétaux, chez les sujets victimes d'une rupture du LCA.¹⁰⁵ Les circuits fronto-pariétaux, parfois dénommés réseaux exécutifs centraux, sont, comme leur nom l'indique, des réseaux larges échelles supportant des fonctions exécutives, notamment de traitement attentionnel, visuospatial et d'intégrations de haut niveau de commandes prémotrices.

3.9.8- Augmentation des oscillations alpha dans les aires pariétales

Chez les sujets présentant une rupture du LCA, ce sont en particulier les oscillations alpha qui sont augmentées au niveau pariétal. Ces rythmes alpha jouent un rôle important dans l'attention sélective. Plus particulièrement, ces oscillations semblent liées au guidage des traitements sensoriels afin d'éviter les distracteurs et signaux non pertinents.³⁷ L'augmentation de ces rythmes pariétaux chez ces patients pourrait être un mécanisme adaptatif en réponse à l'augmentation du bruit somatosensoriel.

3.9.9- Augmentation des oscillations thêta dans les aires frontales

Au niveau des aires frontales, Neto et al.¹⁰⁵ relèvent l'augmentation des oscillations thêta mesurées par EEG. Les rythmes thêta frontaux semblent constituer un marqueur du signalement par ces régions frontales du besoin d'implémenter un certain niveau de contrôle cognitif.¹⁶ Le contrôle cognitif repose sur la constatation que des traitements intégrés de plus en plus abstraits sont effectués au sein de la hiérarchie corticale, notamment au niveau frontal. Ces traitements consommant du temps et des ressources, il semble que le CNS ait implémenté un moyen de signaler et de moduler le niveau de contrôle à adopter suivant le contexte. Ainsi, des forts indicateurs du niveau de contrôle cognitif sont mesurés lors de tâches particulièrement complexes de planification, de mémoire de travail, multi-demandes ou encore conflictuelles. L'augmentation des marqueurs du contrôle cognitif chez les ACLR indiquent que le CNS signale un besoin de contrôle multimodal intense, dans des situations qui ne le demandent pas habituellement.

3.10- Observations complémentaires hors revues systématiques

3.10.1- Chamboulements des connectivités corticales au sein de réseaux larges échelles

L'agencement, autrement dit les connectivités anatomo-fonctionnelles, entre réseaux corticaux constituent la véritable ossature fonctionnelle du CNS. Récemment, Flanagan et al.³⁵ ont mis en évidence d'importantes réorganisations de connectivités anatomiques (mesurées par DTI) des réseaux sensorimoteurs, avec notamment la mise en retrait des représentations sensorielles de la jambe. De plus, les étendues de ces réorganisations sont corrélées à l'étendue des déficits fonctionnels musculosquelettiques (asymétrie, activités musculaires).

L'fMRI et les rythmes alpha indiquent une augmentation de connectivité fonctionnelle au sein des réseaux fronto-pariétaux.^{21,79} En particulier, cette connectivité alpha est plus importante lorsque les sujets ayant une rupture du LCA se tiennent sur leur jambe blessée lors d'exercices posturaux, et ce en l'absence de différence de balancement entre les jambes. Les sujets sains eux, ne présentent pas de différence de connectivité alpha fronto-pariétale entre leurs deux jambes. Ces résultats soulignent l'adaptation fonctionnelle du système exécutif après rupture du LCA.

3.10.2- Augmentation du contrôle exécutif

3.10.2.1- Augmentation du bruit somatosensoriel

Les résultats précédents ainsi que ceux détaillés dans la section « *Changements au niveau du système nerveux central* » soulignent une augmentation des marqueurs du contrôle exécutif. En particulier, les rythmes alpha pariétaux semblent souligner un submergement du système d'attention sensorielle. Une étude récente semble corroborer cette hypothèse. Dans cette étude les chercheurs ont mesuré les variations des rythmes alpha pariétaux, dans une tâche motrice incluant ou non un feedback visuel sur ses performances. Tandis que les oscillations alpha sont plus fortes chez les sujets sains dans la condition visuelle, conformément au rôle de support attentionnel, elles sont plus fortes dans la condition non-visuelle après rupture du LCA.⁶⁵ Ceci semble indiquer que le système de guidage attentionnel sensoriel est déjà submergé de distracteurs et de bruits chez les patients avec rupture du LCA, ce qui est probablement causé par des afférences bruitées. A noter que cette étude ne quantifie malheureusement pas ce que font les sujets lors des différentes conditions. En particulier, les marqueurs oculométriques pourraient corroborer l'hypothèse selon laquelle les patients ayant une rupture du LCA auraient du mal à intégrer les informations visuelles, étant déjà submergés de bruits sensoriels.

3.10.2.2- Augmentation du besoin de contrôle cognitif

Plus haut dans la hiérarchie du traitement sensorimoteur, les études soulignent le recrutement des réseaux cérébraux liés au contrôle cognitif. Des résultats comportementaux indiquent des performances diminuées avec l'augmentation des temps de traitement et la diminution de la mémoire de travail lors des tests neurocognitifs.¹⁴⁶ Les performances motrices dans les tâches de side stepping sont également détériorées, après rupture du LCA (de plus de 40 ans), lorsque l'exécution est guidée tardivement et doit donc être planifiée rapidement.¹⁵ Autant de fonctions qui sont supportées par les réseaux frontaux impliqués dans le contrôle cognitif. Ces baisses de performances pourraient ainsi être expliquées par un recrutement basal déjà important de ces réseaux en cas de rupture du LCA, du fait de signaux présynaptiques indiquant un besoin accru de contrôle. D'un point de vue biomécanique, il y a un lien entre planification des mouvements et risques de blessures puisque les mouvements planifiés tardivement provoquent de plus fortes abductions du genou et moments de rotation tibiale interne.⁴⁶

3.10.3- Neuroplasticité : cause et/ou conséquence des ruptures du LCA

Un ensemble de facteurs biomécaniques, dont des déficits de coordinations, sont à l'origine des ruptures du LCA en absence de contact.¹³ Au niveau du CNS, les patterns de connectivité fonctionnelle des réseaux fronto-pariétaux chez les athlètes mesurés en pré-saison semblent être prédictifs du risque de blessure plus tard dans la saison.⁵¹ Les paramètres socio-démographiques et en particulier l'âge et le genre sont également des prédispositions aux blessures. D'un point de vue génétique, des ensembles de gènes encodant notamment des protéoglycanes semblent également être des facteurs de risques.⁹³ Chez le chien, qui est un modèle intéressant de rupture du LCA, le risque de rupture est porté par un ensemble complexe polygénique.⁵

Cependant les données sont manquantes pour conclure sur le lien entre ces prédispositions et la neuroplasticité mesurée, notamment d'un point de vue de la chronologie. De même, les études longitudinales manquent et ne permettent donc pas de suivre précisément la neuroplasticité.

3.11- Points de discussion

3.11.1- Grande hétérogénéité des protocoles

La principale difficulté de synthèse des éléments de la littérature réside dans la grande hétérogénéité des protocoles utilisés. Cet argument est commun à toutes les revues présentées dans la Table 1 et justifie pour certaines leur format narratif. Quelques méthodes sont en passe d'être utilisées de manière systématique (H:M ratio, MT, MEP). Les méthodologies demeurent imprécises à leur sujet en particulier concernant la localisation précise des différents outils. Le quadriceps est souvent le muscle cible, mais il n'est pas toujours spécifié à quel endroit, de plus cette sélection délaisse les autres groupes musculaires potentiellement d'intérêt comme les ischio-jambiers.

La diversité est d'autant plus forte pour le peu d'études approchant l'aspect cognitif et CNS. Ce défaut suggère fortement le besoin d'amorcer des collaborations transversales avec des neuroscientifiques.

3.11.2- Nombre croissant d'études et de revues mais manque de données

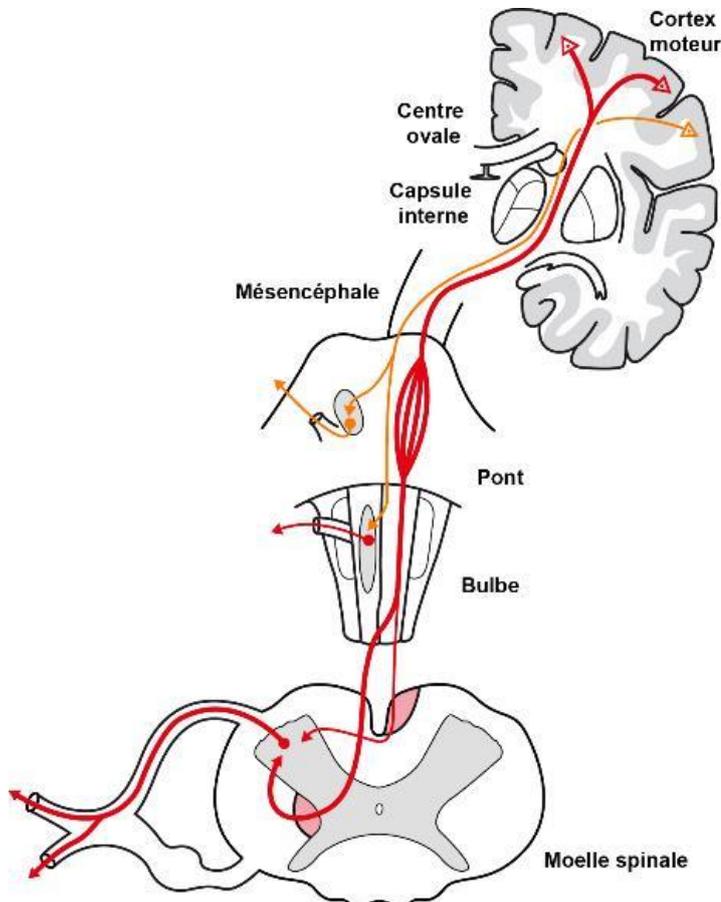
Il y a un paradoxe entre le nombre croissant d'études et de revues recensées et le manque de données. En particulier concernant des précisions importantes qui pourraient permettre de mener des analyses associatives. A savoir :

- Variables liées aux rechutes, si oui ou non, quand, rang de l'épisode, etc.
- Type de greffe
- Protocoles et chronologie de rééducation
- Retour au sport et variables le quantifiant
- Données socio-démographiques
- Données psychologiques et motivationnelles
- Performances dans des tâches cognitives
- Chronologie des évènements
- Performances avant blessure
- Physiologie avant blessure

3.11.3- Dynamique des ensembles

Les études et méthodes employées ont en commun de n'aborder ni la neuroplasticité, ni les performances motrices dans leur aspect dynamique. Les méthodes sont éloignées d'un contexte physiologique écologique (stimulations) et à une résolution temporelle plusieurs ordres de grandeur supérieurs à la durée des traitements supposément mesurés. En effet, le temps d'acquisition de l'fMRI est d'environ 1s, tandis que le temps complet, depuis les traitements sensoriels complexes jusqu'à la sélection et exécution des réponses motrices adaptées, prend une centaine de ms. Dès lors, ces méthodes ne permettent pas de quantifier les possibles altérations de recrutement des différents effecteurs, lors des diverses étapes de traitement. Similairement, H :M ratio, MT et MEP ne quantifient pas les composantes temporelles. Or, les différents systèmes mis en jeu forment un ensemble fonctionnel cohérent dynamique dont il conviendrait d'estimer l'intégrité chez les patients ayant une rupture du LCA.

4- Anatomie des voies motrices ¹⁴⁸



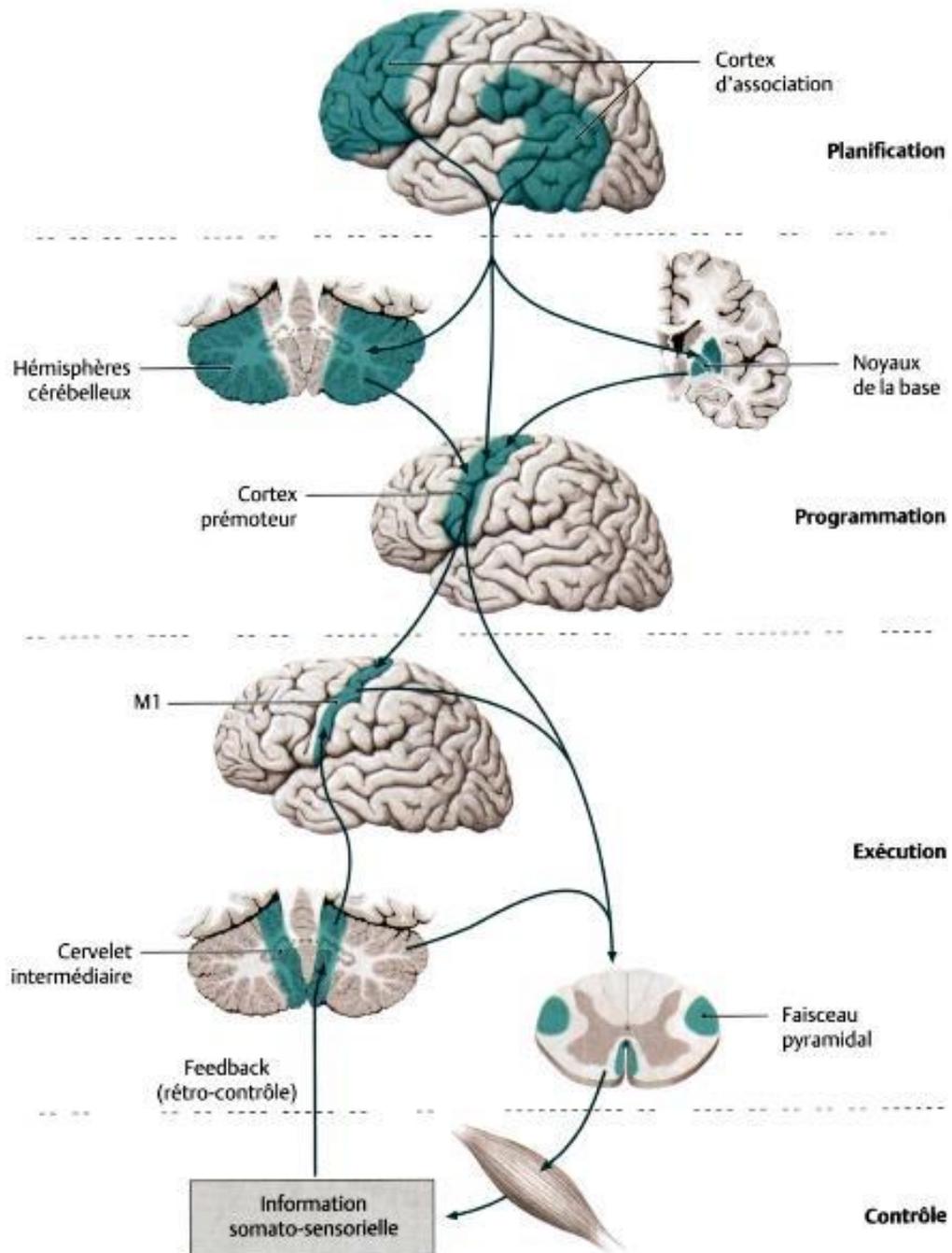
4.1- Organisation générale des voies motrices volontaires

Les corps cellulaires des premiers neurones des voies motrices volontaires sont majoritairement situés dans le gyrus précentral.

Les axones des premiers neurones traversent le centre ovale de l'hémisphère cérébral et constituent progressivement le faisceau corticospinal (rouge) et le faisceau corticonucléaire (orange). Après avoir traversé la capsule interne, les deux faisceaux pénètrent dans le tronc cérébral par le mésencéphale.

À la partie inférieure du bulbe, environ 80 % des axones décussent pour former le tractus corticospinal latéral (faisceau corticospinal croisé) dans le cordon latéral de la moelle spinale. Les autres axones ne croisent pas la ligne médiane au niveau du bulbe et forment le tractus corticospinal ventral (faisceau corticospinal direct) dans le cordon ventral de la moelle spinale.

Les axones du tractus corticospinal latéral font relais avec le deuxième neurone moteur dans la corne ventrale de la moelle spinale. Ceux du tractus corticospinal ventral décussent à chaque niveau segmentaire pour également faire relais avec le deuxième neurone moteur dans la corne ventrale de la moelle spinale. L'axone du deuxième neurone moteur emprunte la racine ventrale du nerf spinal, puis le nerf spinal et ses branches ventrales et dorsales pour innover les muscles des membres et du tronc. Les axones constituant le faisceau corticonucléaire décussent à différents niveaux du tronc cérébral pour rejoindre les noyaux moteurs controlatéraux des nerfs crâniens. Ils font relais avec le deuxième neurone moteur, dont les axones empruntent les nerfs crâniens, pour innover les muscles à commande volontaire de l'extrémité cervico- céphalique. Le faisceau corticonucléaire s'amenuise progressivement dans la traversée du tronc cérébral pour finalement disparaître au niveau bulbaire.



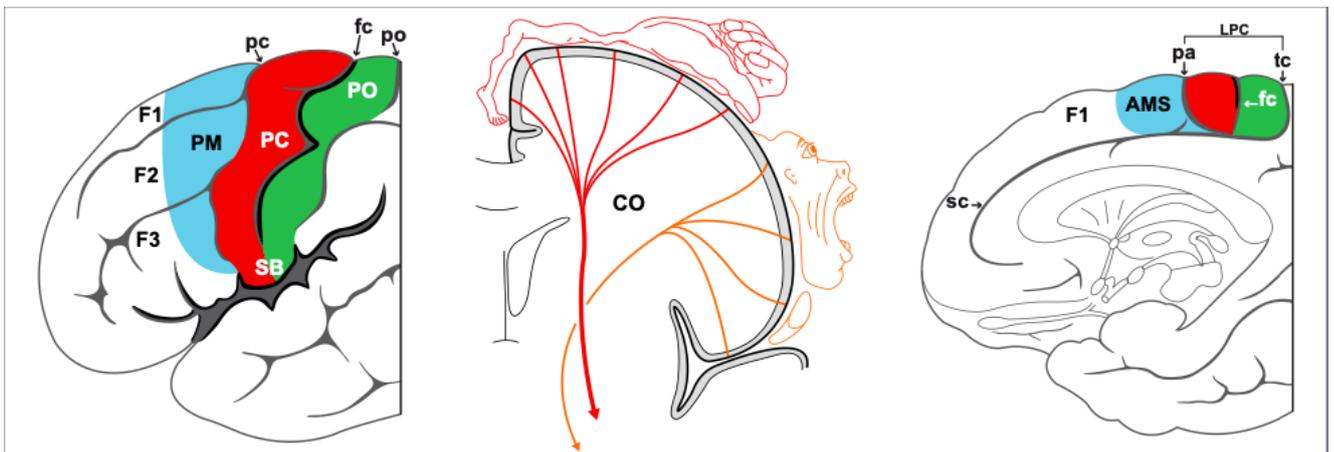
Anatomie des voies de la motricité volontaire

Les voies de la motricité volontaire regroupent deux faisceaux : le faisceau corticospinal (anciennement dénommé “*faisceau pyramidal*”) et le faisceau corticonucléaire (appelé précédemment “*faisceau géniculé*”). Elles correspondent à des voies simples, croisées, formées de deux neurones qui relient les centres corticaux de la motricité volontaire et le système musculaire.

Le faisceau corticospinal transite par les cornes ventrales de la moelle spinale pour la commande des muscles des membres et du tronc. Le faisceau corticonucléaire relaie dans les noyaux moteurs des nerfs crâniens pour la commande volontaire des muscles de l'extrémité cervicocéphalique.

Ces deux faisceaux ne constituent que la partie exécutive d'une organisation plus complexe de la motricité volontaire qui inclut également les ganglions de la base et le cortex prémoteur pour la planification, le cervelet intermédiaire pour le contrôle du mouvement en cours et le cervelet latéral pour la programmation du mouvement suivant.

Les faisceaux de la motricité volontaire traversent le système nerveux central : le centre ovale, la capsule interne, le tronc cérébral et, pour le faisceau cortico- spinal, la moelle spinale.



PM : aires prémotrices

CO : centre ovale

LPC : lobule paracentral

PC : gyrus précentral

pa : sillon paracentral

PO : gyrus post-central

tc : fin du sillon cingulaire

SB : gyrus subcentral

SC : sillon cingulaire

fc : fissure centrale

pc : sillon précentral

4.2- Les aires corticales impliquées dans la motricité volontaire

Les corps cellulaires des premiers neurones des voies corticospinale et corticonucléaire se placent majoritairement dans le gyrus précentral (PC), aire motrice primaire et, à un moindre degré, dans le gyrus post- central (PO) et les aires prémotrices (PM).

Le gyrus précentral (PC) se place verticalement entre la fissure centrale (fc) en arrière et le sillon précentral (pc) en avant. Il se poursuit à l'extrémité inférieure de la fissure centrale (fc) par le gyrus subcentral (SB). Il s'étend également vers la face médiale de l'hémisphère.

Le cortex moteur du gyrus précentral (PC) est le siège d'une somatotopie. Chaque région de l'hémicorps controlatéral est représentée sur ce gyrus. Les régions du corps avec une grande densité d'innervation musculaire, comme la main ou la langue, ont une plus grande représentation corticale que les régions avec une plus faible densité d'innervation, comme le tronc. Cette représentation disproportionnée est appelée "*homonculus moteur de Penfield*".

Les aires corticales prémotrices (PM) s'étendent sur la face latérale des circonvolutions frontales supérieures (F1), moyennes (F2) et inférieures (F3). Elles interviennent dans la préparation du mouvement et dans le mouvement spécifique de certaines parties du corps comme le tronc ou les globes oculaires.

Le gyrus post central (PO), point de départ d'un faible contingent des voies motrices volontaires, se place en arrière de la fissure centrale (fc) et en avant du sillon post central (po).

La fissure centrale (fc) et les gyrus précentral (pc) et post central (po) se poursuivent sur la face médiale de l'hémisphère en formant le lobule paracentral (LPC). Ce lobule est délimité en avant par le sillon paracentral (pa), en arrière par la partie terminale (tc) du sillon cingulaire et, en bas, par le sillon cingulaire (sc) lui-même. Le lobule paracentral (LPC) correspond à la représentation somatotopique motrice et sensitive du membre inférieur.

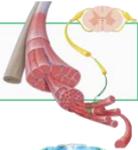
Les aires prémotrices (PM) se terminent également sur la face médiale de l'hémisphère en avant du lobule paracentral (LPC) en formant l'aire motrice supplémentaire (AMS) impliquée dans la planification du mouvement et dans la coordination des mouvements complexes des membres.

5- Physiopathologie de l'AMI

Comme expliqué dans le chapitre précédent, de nombreuses publications ont démontré une neuroplasticité fonctionnelle du cerveau après lésion du LCA, qui se situe principalement dans les zones sensorielles et motrices du cortex.⁶⁸ Une rupture du LCA semble ainsi entraîner une réorganisation du système nerveux central, ce qui suggère qu'une telle blessure peut être considérée comme un dysfonctionnement neurophysiologique, et non comme une simple lésion musculosquelettique périphérique. Cela pourrait expliquer les symptômes cliniques qui accompagnent ce type de blessure et conduisent à un dysfonctionnement grave du membre inférieur concerné. La compréhension de ce schéma d'activation cérébrale après rupture du LCA conduit évidemment à de nouvelles normes en matière de rééducation, d'apprentissage du contrôle moteur et cognitif mais aussi concernant le retour au sport.⁶⁸ En détails, les patients présentant une rupture du LCA présentent une activation diminuée dans plusieurs zones corticales sensorimotrices et une activation accrue dans trois zones par rapport à un groupe témoin : l'aire motrice présupplémentaire, l'aire somatosensorielle secondaire postérieure et le gyrus temporal inférieur postérieur.

L'AMI est une cause fréquente mais méconnue de déficit d'extension après une rupture du LCA. Ce mécanisme réflexe est probablement causé par une modification de la réponse des récepteurs sensoriels articulaires due à des facteurs tels que l'épanchement, l'inflammation, la laxité articulaire et les lésions des afférences articulaires (Local Factors). Les voies réflexes spinales qui contribuent probablement à l'AMI comprennent la voie inhibitrice non réciproque (Ib) du groupe I, le réflexe de flexion et la boucle gamma (Spinal Reflexes Pathways) (Figure1). Des données préliminaires suggèrent que les voies supraspinales pourraient également jouer un rôle important (Supraspinal Influences).¹²⁷ L'AMI est donc un processus dans lequel l'inhibition neuronale, suite à une entorse ou une chirurgie articulaire, le genou dans ce cadre, entraîne un défaut d'activation du quadriceps souvent associé à un déficit d'extension du genou. Sa gravité peut varier en fonction du degré de l'atteinte articulaire et du temps écoulé depuis la blessure.

Arthrogenique Muscle Inhibition

- Local factors 
- Spinal Reflex Pathways 
- Supraspinal Influences 

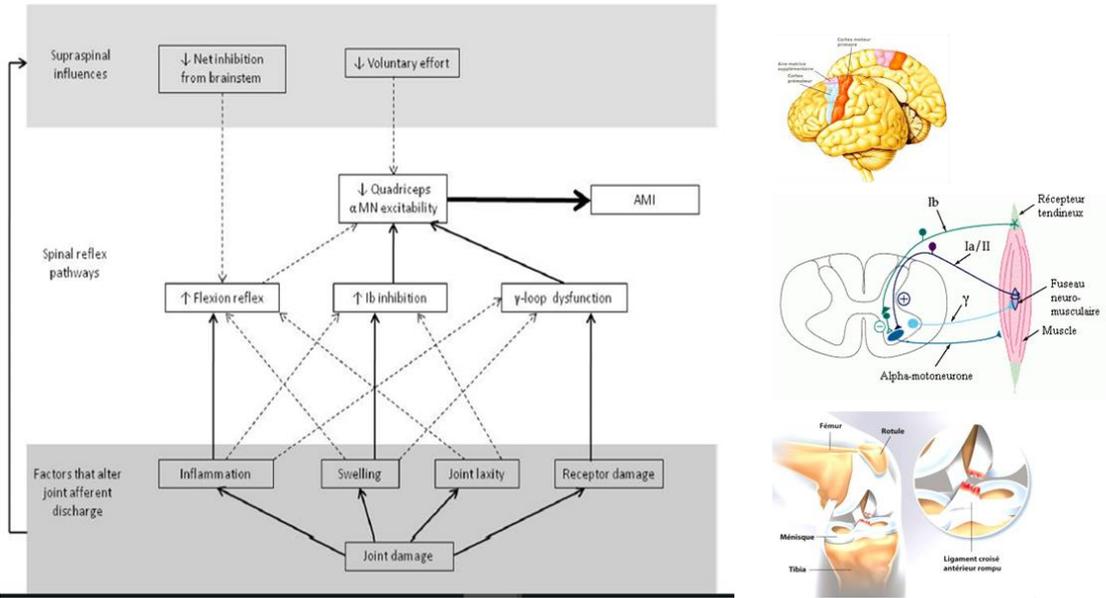
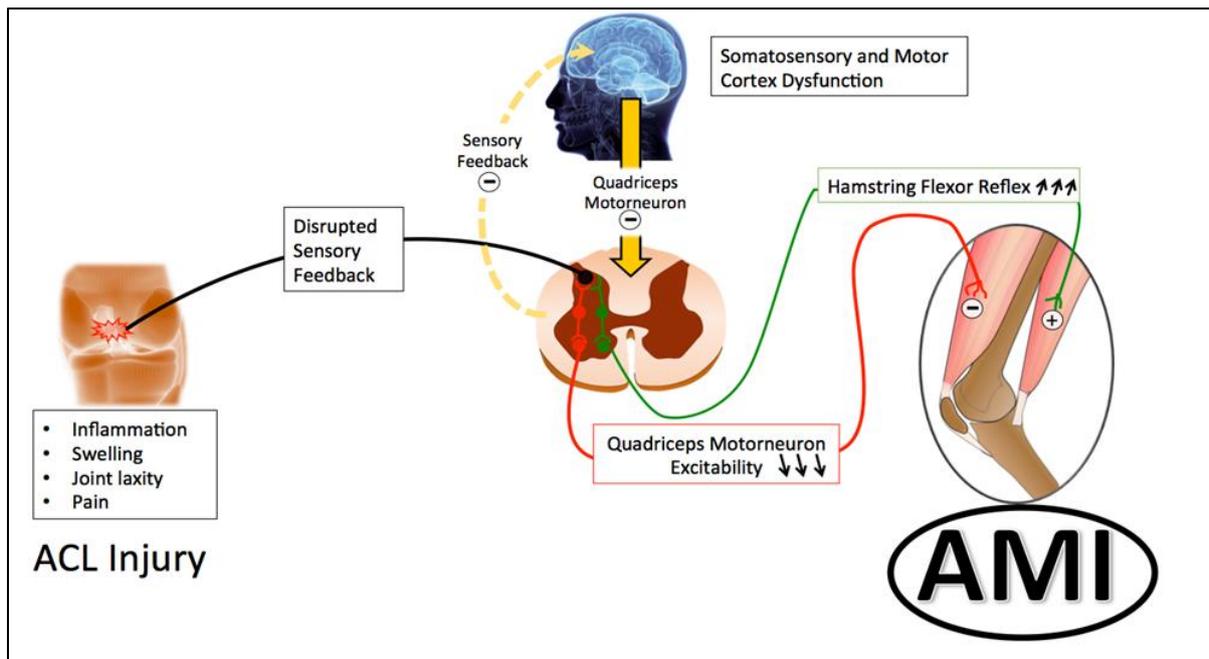


Figure 1 : Physiopathologie du mécanisme réflexe d'AMI selon Rice et al. ¹²⁷

Pour des raisons de simplification, nous avons proposé en 2020, dans un article sur les cyclopes, un résumé de la physiopathologie de l'AMI proposé par Rice.^{24,127}



L'AMI peut être définie comme un déficit d'extension active du genou, conséquence d'une contraction altérée du muscle quadriceps fémoral, en particulier du VMO d'origine réflexe central, souvent associé à une contracture des ischios-jambiers. Suite à une entorse du genou, les atteintes articulaires (épanchement, douleur, lésions des mécanorécepteurs) modifient la réponse des récepteurs sensoriels, avec des effets profonds sur l'excitabilité au niveau du cortex moteur frontal (thêta), à l'origine d'une inhibition du pool de motoneurones du quadriceps associée à un réflexe spinal qui produit typiquement un schéma de facilitation des fléchisseurs et d'inhibition des extenseurs. Cette physiopathologie explique le flessum antalgique après une entorse du genou.²⁴

6- IRM fonctionnelle Cérébrale (IRMf)

A l'heure actuelle, aucune étude n'explique pourquoi certains patients présentent un tableau d'AMI après entorse grave du genou avec lésion du LCA, alors que d'autres non. Si plusieurs moyens d'explorations neurophysiologiques ont été utilisés, l'électroencéphalographie (EEG),^{6,7} les potentiels évoqués somesthésiques (PES),^{103,135} ou la stimulation magnétique transcrânienne (TMS),¹⁵⁶ peu d'articles ont décrit l'utilisation de l'IRM fonctionnelle cérébrale (IRMf). Ces derniers ont pourtant mis en évidence une réorganisation fonctionnelle des zones cérébrales après ruptures du LCA, que les patients aient été opérés^{50,51} ou non.^{27,68,102} L'aspect original de notre thèse réside dans l'utilisation de l'IRM fonctionnelle cérébrale pour comparer les patients souffrant d'une rupture récente du LCA avec ou sans AMI.

6.1- Principe de l'IRM fonctionnelle cérébrale²⁵

Le développement de la neuro-imagerie structurelle - et surtout de l'IRM fonctionnelle - a permis d'accélérer depuis plus de vingt-cinq ans l'acquisition des connaissances disponibles dans l'étude de la motricité et de la plasticité cérébrales. Il nous semble nécessaire de présenter dans cette partie les principes généraux de l'IRM fonctionnelle appliquée au cerveau afin de percevoir au mieux les possibilités et les limites de cette méthode.

Trois types de connectivité

Avec le même appareil d'imagerie, il est possible de réaliser à la fois une imagerie anatomique (aussi appelée « structurelle ») et une imagerie fonctionnelle. A l'heure actuelle, on dénombre trois types de connectivité cérébrale^{60,61,138} : la connectivité structurelle, la connectivité fonctionnelle, et la connectivité effective. Nous nous attarderons sur la connectivité fonctionnelle, puisqu'elle est celle sur laquelle se focalise notre étude.

6.1.1- Connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle peut être étudiée selon différents types de modalités électrophysiologiques : l'électroencéphalographie, la magnétoencéphalographie, la tomographie par émissions de positons (TEP) et par IRMf. Nous nous concentrons ici sur l'IRMf. Cette IRMf permet de localiser des activations et d'étudier la force des connexions entre les différentes localisations actives. On parle alors de connectivité fonctionnelle lorsque

l'on étudie la cohérence des activations dans le temps entre deux aires qui doivent travailler ensemble, s'activer et se désactiver de façon synchrone. L'IRMf peut se réaliser soit au repos « *resting-state fMRI* », soit lors d'une tâche (par exemple, une tâche motrice). Il est important de noter dès à présent qu'il existe un paradigme en IRMf, selon lequel la visualisation d'une activation cérébrale dans une zone précise est observée à travers la variation locale du débit sanguin cérébral, et non à travers la visualisation directe d'une activité neuronale.

L'hémoglobine comme agent de contraste endogène

L'hémoglobine possède des propriétés magnétiques différentes en fonction de son degré d'oxydation, ce qui en fait donc un agent de contraste idéal puisqu'elle est déjà présente dans l'organisme. En effet, en séquence écho de gradient, l'oxyhémoglobine est diamagnétique alors que la désoxyhémoglobine est paramagnétique. Il convient de différencier ces deux propriétés :

- Une molécule paramagnétique est une molécule ne possédant pas d'aimantation spontanée mais qui, dans un champ magnétique, acquiert une aimantation dirigée dans le même sens que ce champ d'excitation ;
- Une molécule diamagnétique est une molécule qui, lorsqu'elle est soumise à un champ magnétique, possède une très faible aimantation opposée au champ extérieur, et donc génère un champ magnétique opposé au champ extérieur.

Ainsi, la présence de désoxyhémoglobine entraîne une diminution de signal recueilli en résonance magnétique nucléaire. L'hémoglobine seule - mais surtout le rapport oxyhémoglobine / désoxyhémoglobine - sont donc des outils parfaits pour être utilisés comme agents de contraste endogène.

Activation cérébrale et effet BOLD

Un des grands autres principes de l'IRMf repose sur l'effet BOLD (« blood-oxygen-level-dependent »). Il est directement en lien avec ce qui a été énoncé plus haut, à savoir qu'en IRMf l'activation cérébrale est interprétée au travers des variations du débit sanguin cérébral et non par la mesure directe d'une activité neuronale.

Cet effet est lié à la modification du flux sanguin cérébral induit par l'activation cérébrale d'une zone du cerveau. Prenons l'exemple d'une tâche motrice simple générant des potentiels d'action, lesquels entraînent alors une demande supplémentaire en substrats énergétiques

(oxygène et glucose) de l'ordre de 5%. Pour répondre à ce besoin, le cerveau déclenche alors une augmentation du flux sanguin cérébral, d'environ 50%.

Effet **B**lood **O**xxygen **L**evel **D**ependant (BOLD)

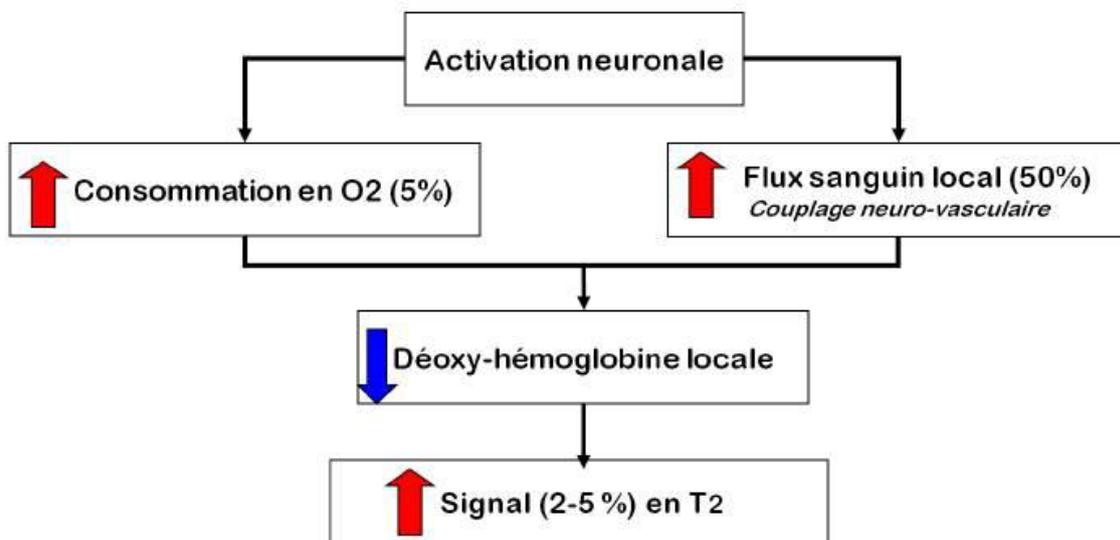


Figure 1 : Représentation schématique de l'effet BOLD, issue du travail de Dinomais²⁸

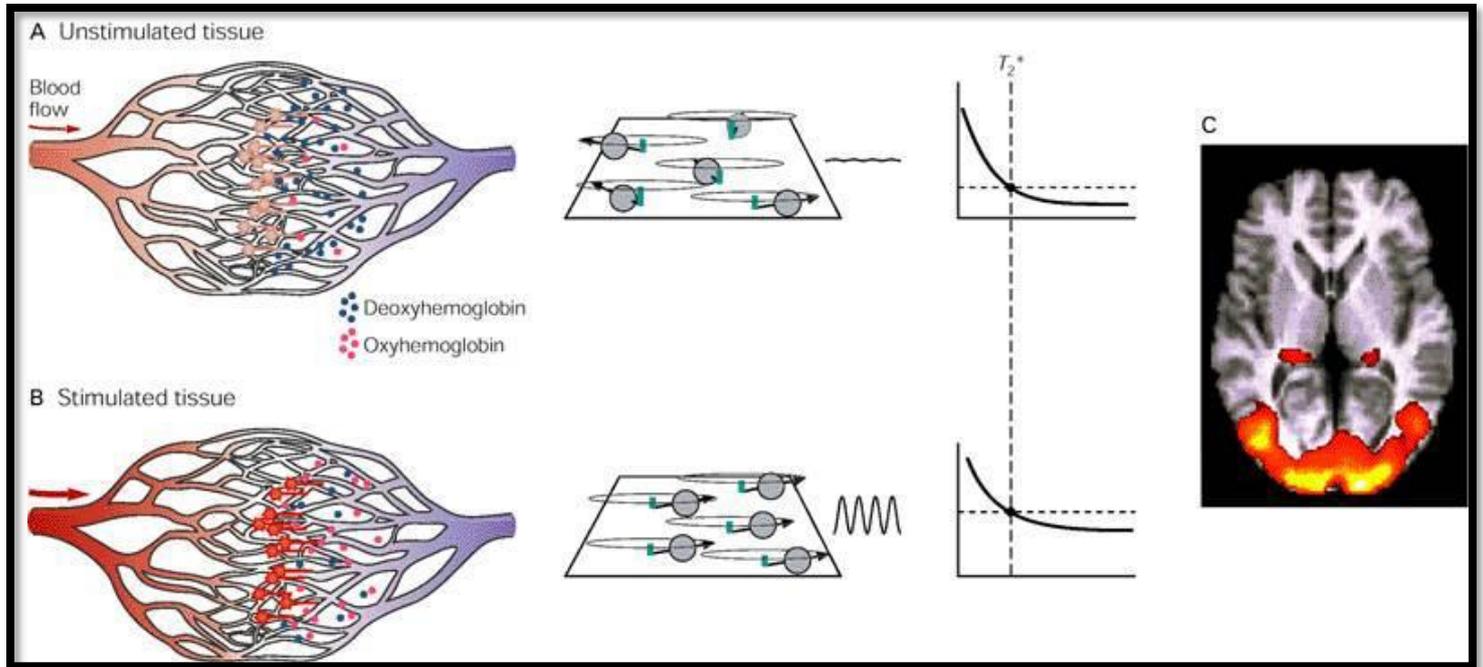


Figure 2 : Illustration du principe de base de l'IRMf, se basant sur la modification du flux sanguin cérébral et du contenu en oxyhémoglobine (effet BOLD). Figure issue de *Principles of Neuroscience*.⁶⁷

Cette réponse hémodynamique n'est pas instantanée, et atteint son pic après 4 à 6 secondes du début de la tâche. Dans le même temps, la fraction d'extraction de l'oxygène diminue. Ces deux phénomènes ont pour conséquence d'augmenter la concentration en oxyhémoglobine de façon importante, alors que la concentration en désoxyhémoglobine chute notamment dans les territoires de drainage de la zone activée, pour se stabiliser ensuite en plateau pendant 8 à 10 secondes ; puis après dix secondes, les quantités respectives de désoxyhémoglobine et oxyhémoglobine retournent progressivement à leur état basal, conjointement à un retour à l'état antérieur du débit sanguin cérébral.

La modification du rapport oxyhémoglobine / désoxyhémoglobine au cours de cette séquence permet de l'utiliser comme agent de contraste endogène. L'interprétation de ce signal IRM, en utilisant des séquences de type « *echoplanar imaging* », permet de détecter l'effet BOLD, et de visualiser les zones du cerveau activées.

Il convient toutefois de préciser que la corrélation temporelle entre l'activité neuronale et les changements hémodynamiques et métaboliques n'est pas encore complètement comprise.

L'IRMf «de repos » (« resting state »)

Il est possible de réaliser une analyse de la connectivité fonctionnelle du cerveau au repos afin d'apprécier les connexions et réseaux neuronaux.¹⁹ Cette technique est appelée « *resting state fMRI* ». L'absence de tâche cognitive spécifique fait que ce mode d'IRM est donc facilement « *standardisable* » et ne dépend pas du niveau de performance du sujet.

Les intérêts sont multiples afin d'étudier les modifications éventuelles de la connectivité au repos de zones fonctionnellement liées lors de la survenue d'un évènement extérieur (dans notre cas, l'AMI). C'est pourquoi cette technique est fréquemment utilisée dans les études de neuro-imagerie.

Pré-traitement des données IRMf

Le rehaussement du signal IRM lors d'une tâche motrice comparativement à l'état de repos reste modeste, de l'ordre de 2 à 5 %. La bonne interprétation de ce signal passe donc irrémédiablement par une phase de pré-traitement. Les données brutes IRM acquises sont aussi prétraitées afin de corriger les principaux artefacts d'acquisition (recalage temporel des données et correction des mouvements de la tête par exemple).

6.1.2 Connectivité structurelle

L'étude de la connectivité structurelle repose sur le principe de la tractographie. Ce principe consiste en la reproduction probabiliste des faisceaux.

En IRM, l'analyse anatomique permet d'analyser la substance grise en séquence T1. Il est également possible d'analyser la substance blanche (myéline) en imagerie tenseur de diffusion (séquence « DTI »), qui consiste à exciter dans un premier temps les molécules d'eau, puis analyser dans quelles directions ces molécules excitées diffusent. Plusieurs cas de figure existent alors :

- les molécules diffusent librement, sans direction prédominante : on parle alors d'isotropie, ce qui sous-entend que les molécules d'eau ne sont pas guidées dans une direction particulière, et qu'aucun substratum anatomique (telles des fibres corticomotrices) ne vient guider leur direction de relâchement.
- les molécules diffusent selon une direction préférentielle, renseignant alors sur le fait

qu'elles sont « *engainées* » dans un même substratum anatomique. Généralement, dans la mise en évidence d'une fibre, ces molécules peuvent diffuser soit dans le sens antérograde, soit dans le sens rétrograde de cette dernière. Les fibres sont alors précisées selon le degré d'anisotropie.

La tractographie s'affaire alors, par le biais de matrices et d'algorithmes mathématiques, à recréer de façon probabiliste les différentes fibres et leur organisation en faisceaux.

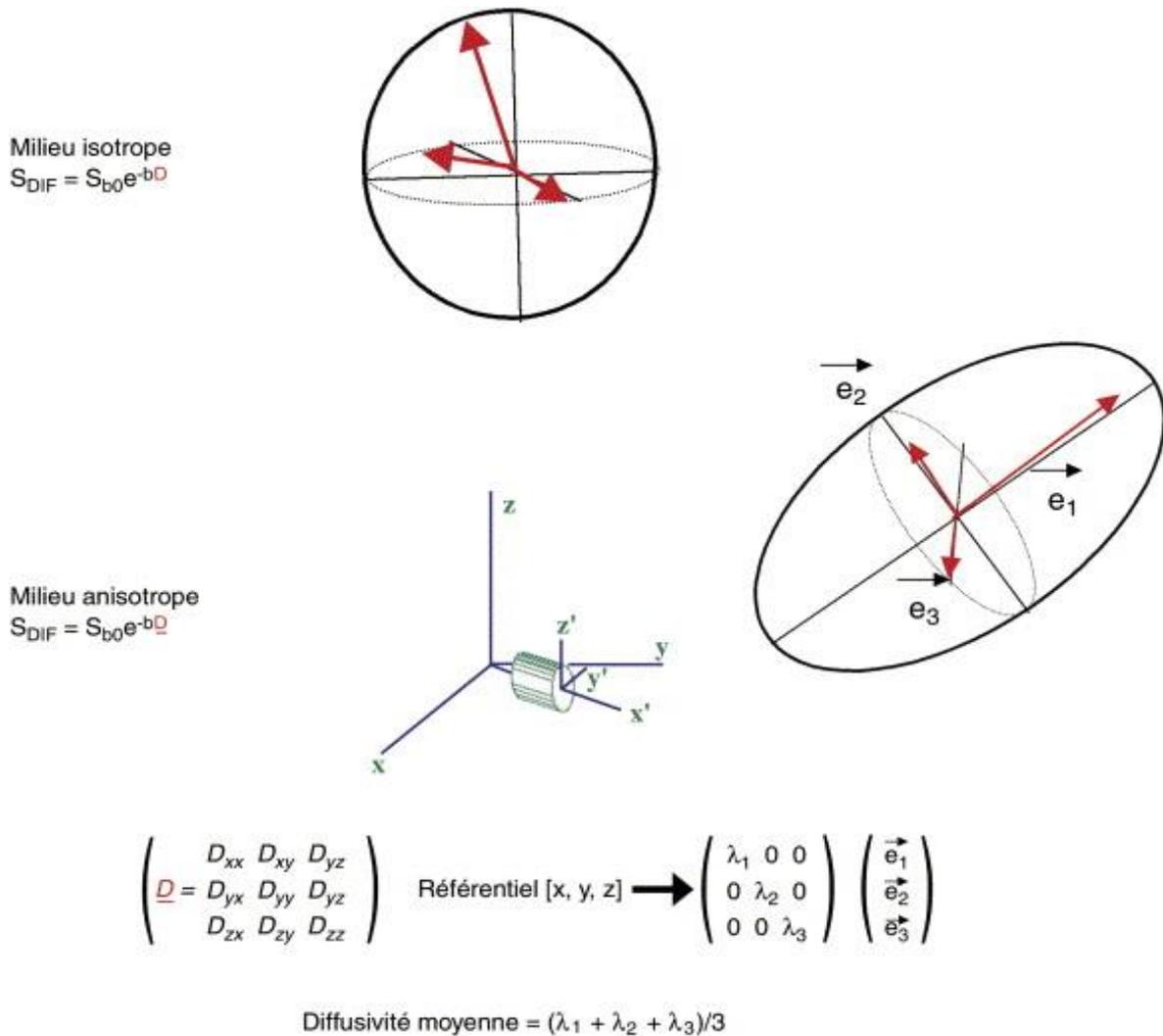


Figure 3: Représentation schématique d'un milieu isotrope et d'un milieu anisotrope, accompagnés de la matrice de calcul.⁶⁷

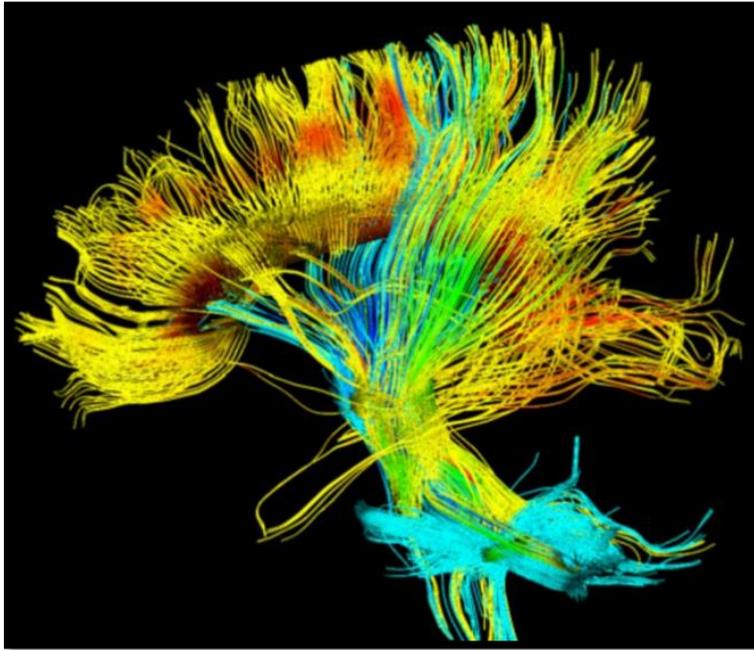


Figure 4 : Exemple d'utilisation de la technique tenseur de diffusion (DTI) pour réaliser une tractographie ¹⁹

6.1.3 Connectivité effective ¹³⁸

La connectivité effective est une notion plus précise de l'interaction entre les aires cérébrales. Elle est définie comme l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre, directement ou indirectement. Au-delà de la simple corrélation d'activité fonctionnelle entre des régions cérébrales, elle permet donc de tester le sens de circulation de l'information et de déterminer la hiérarchie d'influence et de dépendance pour des aires cérébrales connectées. Les principales techniques permettant cette analyse sont la modélisation en équations structurelles (« *Structural Equation Modeling* »)⁹⁷ et les modèles causaux dynamiques (« *Dynamic Causal Modeling* »).⁴⁰

7- Analyse de l'efficacité des thérapeutiques proposées dans la littérature pour la prise en charge de l'AMI ¹⁴⁴

Si nous avons été sensibilisés, il y a très longtemps, sur ces déficits musculaires et ces contractures réflexes, après une entorse où une chirurgie du genou, par les rééducateurs du Centre Interdépartemental d'Hauteville-Lompnes (Ain), il nous a fallu de nombreuses années pour trouver le « *Mot-Clé* » responsable de ce mécanisme réflexe complexe. C'est en 2016, lors de l'écriture d'un article sur le lien entre la contracture réflexe post-opératoire des IJ après une reconstruction du LCA et du Syndrome de cyclope¹²¹ que nous avons découvert les travaux de Rice et al¹²⁷ et le terme « *Arthrogenic Muscle Inhibition* ». Cela nous a permis de bien mieux comprendre les bases physiopathologiques de ce mécanisme réflexe central. Il nous a dès lors semblé pertinent, dès 2016, de faire une analyse de la littérature sur les différentes modalités thérapeutiques proposées pour lutter contre cette pathologie.

Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: a scoping review of the efficacy of interventions.¹⁴⁴

Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, Daggett M, Borade A, Ouanezar H, Thauinat M, Blakeney WG.

From the Centre Orthopédique Santy, FIFA Médical Center of Excellence, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay, Lyon, France

***ARTICLE PUBLIE**

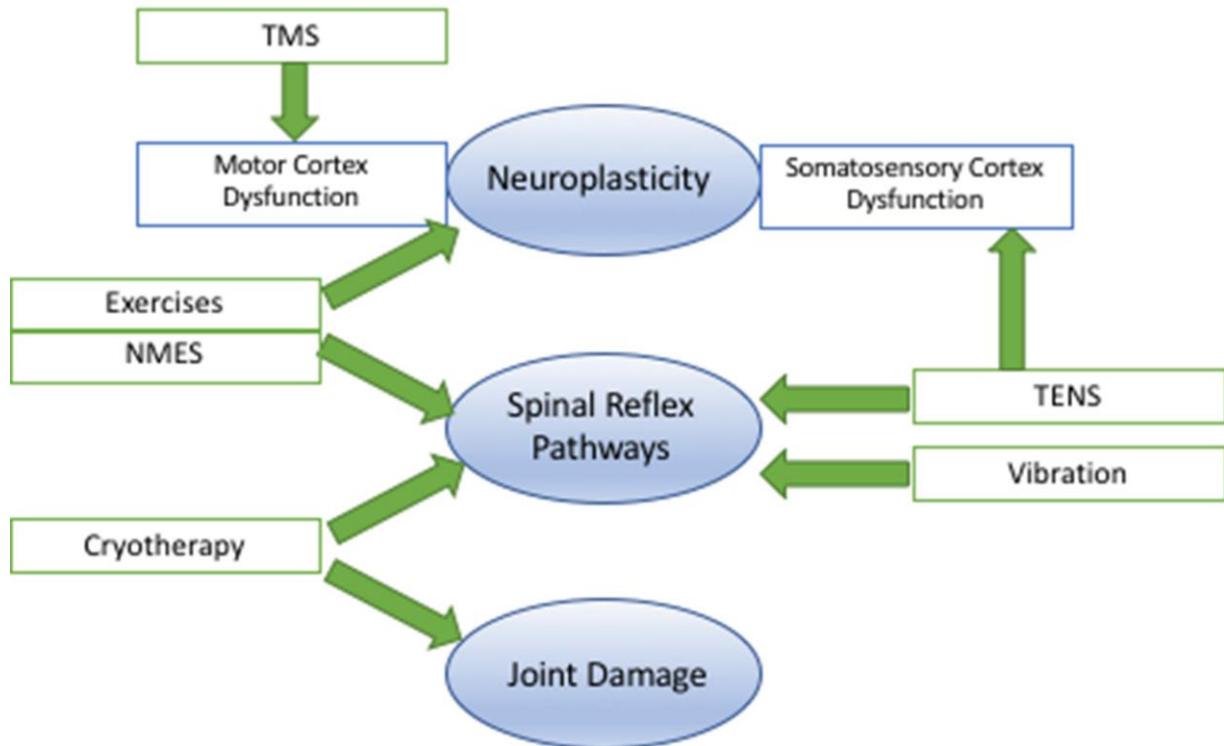
Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, Daggett M, Borade A, Ouanezar H, Thauinat M, Blakeney WG. Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: a scoping review of the efficacy of interventions. Br J Sports Med. 2019 Mar;53(5):289-298. doi: 10.1136/bjsports-2017-098401. Epub 2018 Sep 7. Erratum in: Br J Sports Med. 2019 Dec;53(23):e8

Résumé

- L'objectif de notre étude était de déterminer si les diverses thérapeutiques rapportées dans la littérature, concernant la prise en charge de l'AMI, chez les patients atteints d'une rupture ou après reconstruction du LCA, étaient efficaces pour améliorer l'inhibition motrice du VMO par rapport à une thérapie standard dans un groupe contrôle.
- Méthode : Une revue de l'efficacité des interventions a été menée conformément au cadre méthodologique d'Arksey et O'Malley et aux directives Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

- Les termes de la recherche comprenaient "*inhibition musculaire arthrogène*", "*activation du quadriceps après une blessure au genou*", "*croisé antérieur*" ou "*genou*" combiné à "*activation du quadriceps*", "*inhibition du quadriceps*", "*corticomoteur*", "*arthrogène*", "*activation cérébrale*" et "*neuroplasticité*". Les articles ont été évalués s'agissant du risque de biais en utilisant les critères de PEDro (Physiotherapy Evidence Database). La qualité globale des preuves pour chaque intervention a été évaluée en utilisant le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).
- Sources des données : bases de données PubMed, EMBASE et Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.
- Critères d'admissibilité pour la sélection des études : Les rapports de cas isolés et les articles faisant état de résultats chez des patients souffrant de maladies chroniques ou de traumatismes majeurs ont été exclus. Tous les autres articles de recherche originaux ont été inclus.
- Résultats : 780 articles potentiels ont été identifiés. 20 répondaient aux critères d'inclusion. Ces études ont fourni des preuves de qualité modérée pour soutenir l'efficacité de la cryothérapie et des exercices physiques dans la gestion de l'AMI. Les preuves de l'efficacité de la stimulation électrique neuromusculaire (NMES) et de la stimulation électrique transcutanée des nerfs (TENS) étaient de faible qualité, et celles de l'efficacité des ultrasons et des vibrations étaient de très faible qualité.
- Conclusions : Cette revue de la littérature a démontré des preuves, certes de qualité modérée, de l'efficacité de la cryothérapie et des exercices physiques dans l'amélioration de la prise en charge de l'inhibition motrice du quadriceps dans le cadre de l'AMI après une blessure ou une reconstruction du LCA. Ces modalités thérapeutiques sont donc recommandées dans la gestion de l'AMI.

Therapeutic Interventions- Level of Action



Therapeutic interventions for arthrogenic muscle inhibition and their level of action.

NMES, neuromuscular electrical stimulation;

TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation;

TMS, transcranial magnetic stimulation.

Qu'est-ce qui est déjà connu dans la prise en charge de l'AMI ?

►► Un déficit d'extension actif du genou avec une inhibition motrice du VMO, après une reconstruction du LCA, est connue sous le nom d'AMI.

►► L'AMI est associée à des troubles de la marche, une amyotrophie du quadriceps, une instabilité dynamique persistante, des douleurs antérieures, des risques importants de raideurs et enfin à un risque d'arthrose précoce.

Quelles sont les conclusions de cette revue de la littérature ?

►► La cryothérapie et les exercices physiques semblent efficaces dans la prise en charge de l'AMI.

▶▶ Les exercices devraient inclure des exercices classiques de réveil du quadriceps et des ischio-jambiers en chaîne ouverte avec résistance, des exercices de renforcement en chaîne fermée ainsi que des exercices spécifiques de fatigue des ischio-jambiers permettant leur relâchement en cas de contractions réflexes.

▶▶ Il existe des preuves de faible niveau pour soutenir la stimulation électrique neuromusculaire (NMES) et la stimulation électrique transcutanée (TENS).

▶▶ Il existe des preuves très faibles pour soutenir la thérapie par ultrasons et les vibrations.

▶▶ Le taping, l'attelle, l'application de chaleur et la libération des tissus mous sont des stratégies qui ont démontré un bénéfice minimal ou nul dans la gestion de l'AMI.

8- AMI après Entorse ou Chirurgie du Genou - Proposition d'une classification ¹⁴³

Afin de tous parler de la même chose, de rendre la recherche transposable et surtout de proposer dans le futur des thérapeutiques en fonction du niveau d'atteinte des patients et de la chronicité de leurs déficits, nous avons récemment proposé une classification avec description vidéo des quatre grades¹⁴³.

Arthrogenic Muscle Inhibition Following Knee Injury or Surgery: Pathophysiology, Classification, and Treatment.¹⁴³

Sonnery-Cottet B, Hopper GP, Gousopoulos L, Vieira TD, Thaunat M, Fayard JM, Freychet B, Ouanezar H, Cavaignac E, Saithna A

From the Centre Orthopédique Santy, FIFA Medical Center of Excellence, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay, Lyon, France

***ARTICLE PUBLIE**

Sonnery-Cottet B, Hopper GP, Gousopoulos L, et al. Arthrogenic Muscle Inhibition Following Knee Injury or Surgery: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Video Journal of Sports Medicine*. 2022;2(3):263502542210862. DOI: [10.1177/26350254221086295](https://doi.org/10.1177/26350254221086295)

Classification de l'AMI :

- Le **Grade 0** correspond à une contraction normale du VMO :



Une contraction volontaire du quadriceps entraîne une ascension de la rotule qui permet une élévation du talon du plan de la table d'examen

- Le **Grade 1** correspond à une inhibition motrice du VMO



Soit la contraction volontaire du VMO est impossible, soit la contraction entraîne une ascension de la rotule, mais ne permet pas une élévation du talon du plan de la table d'examen. On observe fréquemment une contraction préférentielle du Rectus Femoris associé à une co-contraction du Tibialis Anterior.

- Le **Grade 1A** correspond à une inhibition motrice du VMO réversible grâce à des exercices simples effectués en consultation.
 - Le **Grade 1B** nécessite un programme spécifique plus long de rééducation pour lever cette inhibition motrice (stade fréquemment rencontré après subluxation ou luxation de la rotule).
- Le **Grade 2** correspond à une inhibition motrice du VMO accompagnée d'un déficit d'extension dû à une contracture réflexe des ischio-jambiers.



Le patient est en « *flessum antalgique* » de la jambe droite. La contraction volontaire VMO est soit impossible, soit prédominante au niveau du Rectus Femoris sans ascension efficace de la rotule.



En décubitus ventral l'extension du genou n'est pas possible en raison d'une contracture réflexe des ischio-jambiers.

- Le **Grade 2A** correspond à une inhibition motrice du VMO accompagnée d'une contracture réflexe des ischio-jambiers réversible par des exercices simples en consultation qui seront expliqués dans un prochain chapitre²³.
 - Le **Grade 2B** est réfractaire aux exercices simples et des programmes de rééducation plus longs et plus spécifiques sont nécessaires.
- Le **Grade 3** est un déficit passif chronique irréductible d'extension nécessitant une arthrolyse postérieure extensive.



La patiente est en « *flessum* » de la jambe droite depuis de longs mois. La contraction volontaire du VMO est impossible. En décubitus ventral, l'extension du genou n'est pas possible en raison d'une rétraction capsulaire postérieure sans contracture des ischio-jambiers. La seule solution est alors une arthrolyse postérieure extensive¹⁴⁷.

9- Prise en charge thérapeutique simple de l'AMI en Consultation ²³

Comment supprimer rapidement le déficit d'extension du genou après une entorse ou une intervention chirurgicale ?

How to Rapidly Abolish Knee Extension Deficit After Injury or Surgery: A Practice-Changing Video Pearl From the Scientific Anterior Cruciate Ligament Network International (SANTI) Study Group.²³

Delaloye JR, Murar J, Sánchez MG, Saithna A, Ouanezar H, Thaunat M, Vieira TD, Sonnery-Cottet B.

From the Centre Orthopédique Santy, FIFA Médical Center of Excellence, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay, Lyon, France

***ARTICLE PUBLIE**

Delaloye JR, Murar J, Sánchez MG, Saithna A, Ouanezar H, Thaunat M, Vieira TD, Sonnery-Cottet B. How to Rapidly Abolish Knee Extension Deficit After Injury or Surgery: A Practice-Changing Video Pearl From the Scientific Anterior Cruciate Ligament Network International (SANTI) Study Group. Arthrosc Tech. 2018 May 7;7(6):e601-e605. doi:10.1016/j.eats.2018.02.006.²³

Lorsqu'on observe en consultation un patient qui présente, en préopératoire, un AMI Grade 1 ou 2, il faut impérativement essayer de réduire ce mécanisme réflexe qui ne pourra que s'aggraver en postopératoire et être responsable de nombreuses complications, en particulier d'une augmentation du risque de raideurs.

La première observation est de savoir de quel grade il s'agit, d'un Grade 1, inhibition motrice du VMO, ou d'un Grade 2, qui associe en plus un flessum antalgique par contracture réflexe des ischio-jambiers. En cas de Grade 2, la prise en charge consiste d'abord en une réduction de ce flessum antalgique en décubitus ventral en effectuant des exercices de contracter-relâcher des ischio-jambiers, qui par fatigue, permettra leurs relâchements.



Exercice de fatigue des ischio-jambiers en décubitus ventral. On demande au patient de contracter de manière répétitive contre une résistance et de relâcher ses ischio-jambiers. Pour aider à détendre complètement les ischio-jambiers (IJ), le praticien doit soutenir le pied lors de sa descente vers la table d'examen pour ne pas stimuler de nouveau les IJ. L'extension est obtenue généralement en quelques minutes. Il faut alors s'assurer par la palpation du complet relâchement des IJ.

Une fois que le patient est de nouveau en extension complète et en décubitus dorsal, il conviendra d'être attentif à l'existence d'une hémarthrose, dont nous savons maintenant qu'elle peut être la cause du déclenchement ou de la persistance de l'AMI, probablement par distension ou irritation capsulaire. Nous préconisons alors une ponction de l'hémarthrose qui a un effet immédiat, d'une part une diminution de la douleur intra articulaire et d'autre part une levée de l'inhibition motrice observée à l'arrivée du patient.



Après ponction d'une éventuelle hémarthrose, nous sommes dans le cadre d'un AMI Grade 1. Il faut alors impérativement lever l'inhibition motrice du quadriceps et en particulier du VMO. Si ce n'est pas le cas, toujours dans le cadre de ce mécanisme réflexe central de protection, le patient sera de nouveau en flessum antalgique avec un défaut d'extension après quelques pas. Cela explique l'échec de ces manœuvres simples, la levée de l'inhibition motrice du VMO n'étant pas faite ou pas effectuée convenablement.



Il est demandé au patient de faire une élévation du talon (flèche) en effectuant une extension du genou. Le praticien peut faciliter le mouvement en tenant le gros orteil. Au départ, les contractions musculaires isométriques actives du quadriceps sont souvent facilitées par la mise en place d'un petit coussin sous le genou, ainsi que par une petite pression au doigt sur le pôle supérieur de la rotule. Le patient doit contracter le quadriceps et en particulier le VMO sans soulever le talon. Pour vérifier que la contraction du muscle est correcte, le praticien doit palper le pôle supérieur de la rotule pour sentir sa migration proximale. En fin d'exercice, l'extension complète du genou est rétablie ainsi que les contractions isométriques du VMO.

Vidéo : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019855/#appsec1>

Ce qui distingue dans notre classification les Grades A des B, est le caractère réductible ou non de l'anomalie observée, inhibition motrice du quadriceps +/- flessum antalgique par contracture réflexe des IJ. Les Grades 1A et 2A sont facilement réductibles et réversibles pendant la consultation par les exercices cités précédemment. Au contraire, les Grades 1B et 2B vont nécessiter une prise en charge plus longue et plus spécifique en rééducation.

Même si nous n'en sommes qu'au début de la compréhension de ce mécanisme central réflexe, nous avons vu que la cryothérapie et les exercices physiques semblent avoir une action modérée, mais intéressante sur l'AMI¹⁴⁴. Par expérience, depuis que nous nous intéressons à cette pathologie, et suite aux conseils des rééducateurs du Centre Inter départemental d'Hauteville-Lompnes (Ain), l'utilisation d'un appareil d'électrostimulation couplée à un

Biofeedback (très utilisé en rééducation uro-gynécologique) semble très prometteuse par son action centrale, via le contrôle visuel, mais n'a pas encore été évaluée scientifiquement dans cette pathologie. L'électrostimulation classique utilisée dans tous les cabinets de kinésithérapie est totalement inefficace puisqu'elle n'a qu'une action périphérique locale. Pire, l'écrase coussin, technique de base enseignée dans les écoles de kinésithérapie pour le réveil quadricipital est à bannir puisqu'elle pérennise la co-contraction contre laquelle nous luttons.

Parmi les nouveautés de cette prise en charge de l'AMI, des programmes de véritable reprogrammation neuro-musculaire dont nous parlerons dans le prochain chapitre, sont en cours de développement et d'évaluation²⁹.

10- Reprogrammation Neuromotrice de l'AMI après entorse ou chirurgie du genou ²⁹

Un programme de reprogrammation neuromotrice (@Allyane) basé sur l'utilisation de sensations proprioceptives associées à de l'imagerie motrice et aux sons basse fréquence est actuellement largement diffusé en France chez les kinésithérapeutes et les ostéopathes. Même si les résultats sont parfois stupéfiants, il faut rester prudent dans son utilisation qui manque cruellement de rigueur scientifique et pour laquelle les indications sont encore très mal définies. Ainsi, nous avons voulu évaluer objectivement cette technique sur 30 patients en AMI et en échec d'une prise en charge par rééducation standard et classique. Notre article est actuellement en révision dans le journal Sports Health.²⁹

Neuromotor Treatment of Arthrogenic Muscle Inhibition Following Knee Injury or Surgery ²⁹

Dos Anjos T, Gabriel F, Vieira TD, Hopper GP, Sonnery-Cottet B.

Centre Orthopédique Santy, Centre d'excellence médicale de la FIFA, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay, Lyon, France.

***ARTICLE EN REVISION**

Dos Anjos T, Gabriel F, Vieira TD, Hopper GP, Sonnery-Cottet B.

Neuromotor Treatment of Arthrogenic Muscle Inhibition Following Knee Injury or Surgery. *Sports Health*. 2022 Revision

Résumé

Contexte : L'inhibition motrice du quadriceps ainsi que le déficit d'extension consécutif à une entorse du genou sont dus à des altérations de l'excitabilité neuronale, un processus connu sous le nom d'inhibition musculaire arthrogène (AMI). Les effets d'un nouveau traitement de reprogrammation neuromotrice (RN), basé sur l'utilisation de sensations proprioceptives associées à de l'imagerie mentale et aux sons de basse fréquence, n'ont pas encore été étudiés dans cette pathologie.

Objectif/hypothèse : Cette étude, visait à évaluer chez les personnes victimes d'une entorse du genou avec AMI, l'efficacité d'une session de traitement par RN, avec des mesures électromyographiques (EMG) du quadriceps et du déficit d'extension. L'hypothèse était que la séance de RN levait l'inhibition motrice du quadriceps et améliorerait le déficit d'extension.

Conception de l'étude : Série de cas

Niveau de preuve : Niveau IV

Méthodes: Entre mai 2021 et février 2022, les patients victimes d'une entorse grave du genou ou opérés d'une chirurgie ligamentaire et présentant un déficit supérieur à 30% du vastus medialis oblique (VMO) à l'électromyogramme (EMG) par rapport au membre controlatéral,

après leur rééducation initiale ont été inclus dans l'étude. La contraction isométrique volontaire maximale du VMO mesurée par EMG, le déficit d'extension du genou (distance entre le talon et la table pendant la contraction) et la valeur simple du genou (SKV) ont été évalués avant et immédiatement après la fin d'une session de traitement RN.

Résultats: 30 patients d'un âge moyen de $34,6 \pm 10,1$ ans (14-50 ans) ont été inclus dans l'étude. Après la séance de RN, l'activation du VMO a augmenté en moyenne de 45% ($P < 0,001$). De même, le déficit d'extension du genou s'est significativement amélioré, passant de $4,03 \pm 0,69$ cm avant le traitement à $1,93 \pm 0,68$ après le traitement ($p < 0,001$). Le SKV était de $50 \pm 5,43$ % avant le traitement et $67,5 \pm 4,09$ % après le traitement ($p < 0,001$).

Conclusions: Notre étude a démontré que cette méthode innovante de reprogrammation neuromotrice peut améliorer l'activation du VMO et diminuer le déficit d'extension chez les patients atteints d'AMI après entorse ou chirurgie du genou.

Mots clés : Genou, inhibition musculaire arthrogène, inhibition motrice, ligament croisé antérieur, reprogrammation neuromotrice.

Introduction

Le genou est l'articulation la plus fréquemment blessée chez les jeunes sportifs¹⁸. À la suite d'une entorse ou d'une intervention chirurgicale, il est fréquent d'observer un déficit de la force du quadriceps (par inhibition motrice) souvent associée à un déficit d'extension, entraînant une modification de la biomécanique du genou^{34,55,69,81}. La persistance de ces déficits, après une rééducation initiale, peut augmenter le risque de nouvelle blessure du genou^{114,150,160}. Ces effets ont été attribués à un mécanisme réflexe connu sous le nom d'inhibition musculaire arthrogène (AMI), définie comme l'incapacité du patient à contracter son muscle de façon maximale¹²⁷.

L'AMI est un réflexe présynaptique qui inhibe la musculature environnante après un traumatisme articulaire. On suppose qu'il s'agit d'un mécanisme de protection visant à éviter d'autres lésions articulaires. Les principales influences de ces altérations neuronales à court terme sont la douleur, l'épanchement articulaire, l'inflammation et les lésions des mécanorécepteurs qui modifient la signalisation afférente de l'articulation au système nerveux central. À plus long terme, il existe des preuves que l'AMI engendre une faiblesse musculaire qui limite ensuite l'efficacité des protocoles de rééducation¹²⁷.

La plupart des programmes de rééducation sont conçus pour renforcer les muscles mais sont inefficaces en cas d'AMI. Récemment, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées pour lever cette inhibition motrice. Parmi elles, la cryothérapie, la stimulation électrique transcutanée, le biofeedback, la stimulation magnétique transcrânienne et la stimulation électrique neuromusculaire peuvent être bénéfiques^{14,76,84,119,120,126}. Malgré des améliorations de la force du quadriceps (force d'extension du genou, activation du quadriceps et activité électromyographique), des déficits persistent, témoins de l'échec des stratégies de traitement actuelles^{14,56,89,143,149}. En effet, les revues récentes de Sonnery-Cottet et al et Tayfur et al ont conclu à l'existence de preuves de qualité faible à modérée de l'efficacité des interventions thérapeutiques et à l'absence de résolution des déficits d'activation motrice à long terme^{144,149}.

L'efficacité d'un nouveau traitement de reprogrammation neuromotrice (RN), basé sur l'utilisation de sensations proprioceptives associées à l'imagerie mentale et aux sons de basse fréquence, n'a jamais été étudiée dans l'AMI^{83,139}. Cette méthode, basée sur le trépied (proprioception, imagerie mentale et sons de basse fréquence), utilise comme soutien un programme préalablement appris et stocké du système nerveux central (mémoire motrice)¹³⁹.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'activité électromyographique (EMG) de surface du quadriceps, lors d'une contraction volontaire maximale chez des personnes souffrant d'AMI,

à la suite d'une entorse ou d'une chirurgie du genou et ayant suivi une session de reprogrammation neuromotrice après échec d'une rééducation standard. Nous avons émis l'hypothèse que la session de RN activerait le quadriceps et améliorerait le déficit d'extension.

Matériel et méthodes

Conception de l'étude et participants

Cette étude rétrospective a été approuvée par un comité d'examen institutionnel (numéro d'IRB en aveugle pour l'examen du journal). Entre mai 2021 et février 2022, tous les patients en AMI après entorse ou chirurgie du genou ont été inclus dans l'étude. Les critères d'inclusion étaient, tous patients présentant un déficit supérieur à 30% à l'EMG en comparaison avec le membre controlatéral, du vaste médial oblique (VMO) après la rééducation initiale. Les critères d'exclusion étaient les patients souffrant de troubles cognitifs graves ainsi que les patients souffrant de troubles auditifs.

Technique de reprogrammation neuromotrice (RN) et résultats cliniques

Avant la séance de RN, la marche à reculons et les contractions isométriques volontaires du VMO de tous les patients ont été enregistrées sur vidéo, permettant au patient d'être conscient de son mouvement avant la séance. Le patient était placé confortablement en décubitus dorsal sur la table d'examen avec le genou atteint en extension maximale. Les contractions isométriques volontaires maximales du VMO ont été mesurées avant et immédiatement après la séance de RN, à l'aide du dispositif EMG NeuroTrac Simplex Plus (Verity Medical Ltd, Wexford, Irlande), en utilisant des paires d'électrodes de surface (30 mm de diamètre, auto-adhésives, 0,2 à 2000 mV avec une sensibilité de 0,1 mV en moyenne quadratique). Les électrodes ont été placées sur le renflement le plus proéminent du muscle VMO sur les deux genoux, en un point situé à 80 % d'une ligne entre l'épine iliaque antéro-supérieure et l'interligne articulaire devant le bord antérieur du ligament médial, conformément aux recommandations européennes pour l'EMG de surface⁵⁹. Les participants ont ensuite été invités à effectuer trois contractions isométriques volontaires maximales pendant six secondes, séparées les unes des autres par une période de récupération de 10 secondes. Ces contractions ont été effectuées successivement pour le membre droit puis le membre gauche avant la séance. Après chaque contraction volontaire maximale, l'écran du dispositif EMG affichait automatiquement l'amplitude EMG moyenne de l'activité musculaire de la surface du VMO, calculée pour une contraction de six secondes. La mesure était lue et enregistrée au mV près. Une procédure identique a été effectuée immédiatement après la session RN.

Le déficit d'extension du genou a été estimé à l'aide de mesures pendant la contraction musculaire statique et le mouvement actif. Pendant la contraction musculaire statique, les sujets ont reçu pour instruction de maintenir une posture debout droite, l'omoplate et le talon contre le mur. Des mesures bilatérales ont ensuite été prises pour déterminer la distance entre leur fosse poplitée et le mur (DPW), alors qu'ils étaient au repos (Figure 1B). Pendant le mouvement actif, le praticien a soulevé le talon du patient en maintenant le gros orteil²³. Il a demandé au patient de maintenir cette phase, en se concentrant sur les contractions isométriques du quadriceps pendant quelques secondes. Pendant la contraction, le praticien vérifiait la bonne contraction du muscle en recherchant la migration de la rotule et l'absence de co-contraction du quadriceps et des ischio-jambiers (Figure 1A). La distance entre le talon et la table (DHT) a été mesurée pendant la contraction (0 cm: le patient n'est pas capable de maintenir la contraction isométrique du quadriceps ; 4 cm: le patient est capable de soulever et de maintenir le talon à 4 cm au-dessus de la table). Pour évaluer la fonction du genou avant et après l'intervention, on a utilisé la valeur simple du genou (SKV), qui demande au participant : "*Comment évaluez-vous la fonction de votre genou aujourd'hui en pourcentage de la normale (échelle de 0 à 100 %, 100 % étant normal) ?*"⁹⁵.



Figure 1. Technique de mesure du déficit d'extension du genou.

A: Distance entre le talon et la table (DHT) pendant la contraction du VMO et le maintien du talon en position haute (flèche noire). B: Distance entre le creux poplité et le mur (DPW) pendant la position debout (flèche blanche).

Depuis longtemps, il est établi que l'entraînement proprioceptif et l'imagerie motrice peuvent apporter des améliorations significatives de la fonction motrice. Il existe aussi des preuves d'un lien entre les systèmes auditifs et moteurs du cerveau qui justifient l'utilisation de sons de basse fréquence.¹

L'Alphabox® (Allyane, France) fournit deux types de sons de basse fréquence (LFS) à travers un casque. Le premier type de son, appelé "sons pulsés", varie de 200 Hz à 400 Hz. Le second type de sons, appelé "sons associés", a été choisi par le patient lors de la séance de RN (de 50 à 150 Hz) pour assurer son confort d'écoute. La technique RN est composée de quatre sessions différentes impliquant la pratique de l'imagerie motrice, la proprioception et l'écoute de sons de basse fréquence (Figure 2). Les participants ont reçu pour instruction de simuler mentalement une contraction isométrique volontaire maximale du VMO sans exécution manifeste, ce qui correspond à la pratique de l'imagerie motrice. En se basant sur les modalités kinesthésiques, proprioceptives et visuelles, le patient devait répéter la représentation dynamique du mouvement et être concentré pendant la session. Certaines sessions étaient associées à des sons de basse fréquence, comme la mise en relation d'un stimulus avec un état mental dynamique particulier, ce qui peut permettre un meilleur apprentissage associatif. Les instructions détaillées pour chaque session sont présentées dans l'annexe A (voir annexe A)."

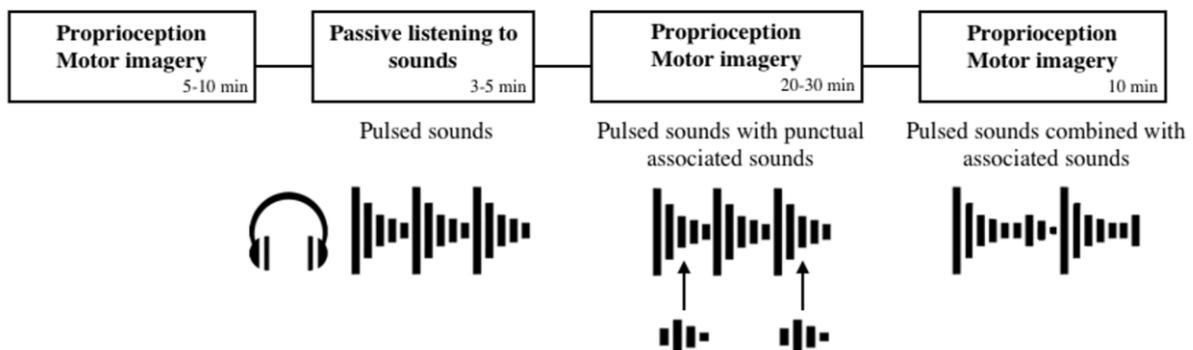


Figure 2. Description de la reprogrammation neuromotrice (RN).

Analyses statistiques

Des statistiques descriptives ont été calculées pour résumer les caractéristiques démographiques et cliniques et elles ont été décrites à l'aide des moyennes et de l'écart-type. Après avoir passé le test de normalité de Shapiro-Wilk, des tests t appariés sur les différences de tous les scores obtenus avant et après les séances ont été utilisés pour comparer les résultats avant et après la reprogrammation neuromotrice. Si la condition de normalité n'était pas remplie, le test de rang de signe de Wilcoxon était utilisé pour les échantillons appariés. Le niveau de signification a été fixé à $p < 0,05$ pour tous les tests statistiques. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique R (version 3.6.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). La taille d'effet de Cohen a été utilisée pour étudier la taille d'effet.

Résultats

Données démographiques sur les patients

Un total de 30 patients a été inclus dans l'étude. 26 patients étaient en AMI après une reconstruction du ligament croisé antérieur (ACLR) (87%) et quatre patients après une entorse du genou (13%). 13 patients étaient des hommes (43 %) et 14 AMI concernaient le genou droit (47 %). L'âge moyen des patients était de $34,6 \pm 10,1$ ans (14-50 ans). D'après les tests de distance (DHT, DPW), quatre patients ne présentaient pas de déficit d'extension (13%). Le délai moyen d'évaluation était de $1,6 \pm 0,43$ mois (1-2 mois) à partir de l'entorse du genou et de $11,18 \pm 10,3$ mois (0,5-36,5 mois) à partir de la chirurgie.

Résultats cliniques

Aucune différence significative n'a été observée dans les valeurs de l'activité VMO du membre sain au départ et après la séance de RN ($p=0,66$, $d=0,08$). L'activation du VMO du membre blessé après le RN était significativement plus élevée qu'avant la séance ($p < .001$, $d=1.10$). La différence de l'EMG du VMO entre le pré-RN et le post-RN est illustrée dans la figure 3. À l'exception d'un sujet (-13,8 %), la différence moyenne de l'EMG du VMO pour le membre blessé a augmenté, variant de 5,3 % à 164,4 %. Le changement moyen après une séance de RN était de 45 % (-13,8;-164,4 %) pour le membre blessé, contre 3 % (-43,16;-32,51 %) pour le membre indemne.

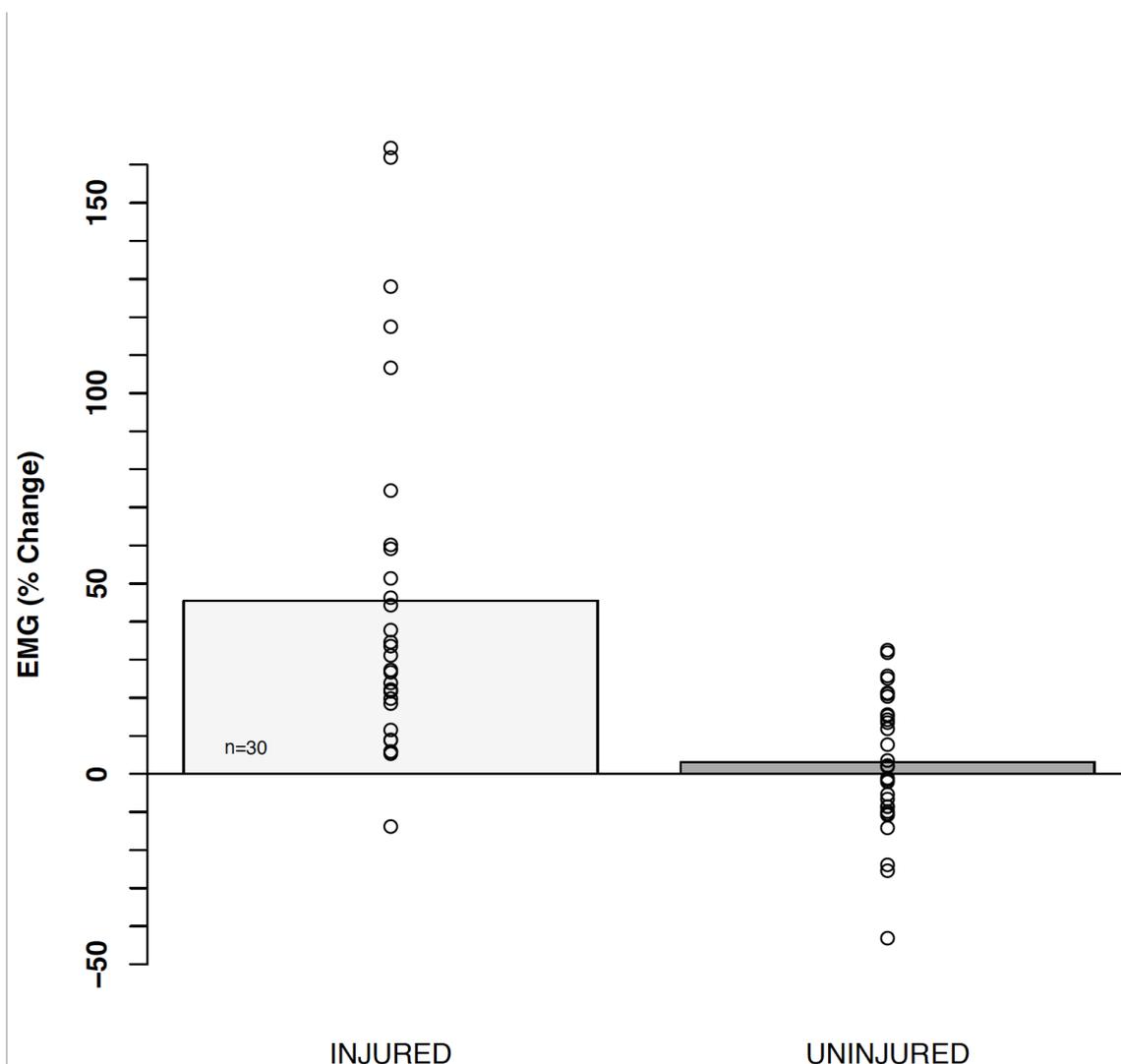


Figure 3. Variation moyenne de l'EMG du membre blessé et du membre non blessé (%) pendant la contraction isométrique volontaire maximale. Remarque : les valeurs positives indiquent une augmentation de l'activité de l'EMG après l'intervention, par rapport à la ligne de base.

Le déficit d'extension du genou a été estimé par deux mesures. D'abord, la distance en cm entre le talon et la table tout en maintenant le pied au-dessus de la table en position couchée (DHT) pour évaluer le mouvement actif. Ensuite, la distance en cm entre le creux poplité et le mur en position debout, les omoplates et les fesses touchant le mur (DPW) pour mesurer la contraction musculaire statique. Sur la base des mesures de DHT et de DPW entre les membres, 87% des patients présentaient un déficit d'extension avant l'intervention. Après la séance, le DHT du membre blessé s'est amélioré de manière significative ($p < 0.001$; +2,1cm ; $d=1,21$; Figure 4A). De plus, le DPW du membre blessé était significativement plus bas ($p < 0.01$; $d=1,21$) en position droite, indiquant une amélioration de l'extension du genou (+2,21cm ; Figure 4B).

Les mesures d'extension du déficit du membre non blessé ont révélé une différence significative par rapport à la ligne de base après la session RN pour le DPW ($p=0.047$; $-0,31$ cm ; $d=0,44$; Figure 4B) mais aucune différence significative pour le DHT ($p=0.399$, $d=0,13$; Figure 4A).

Les scores SKV avant et après la séance ont montré des améliorations significatives concernant la fonction du genou du membre blessé après une séance de RN ($p < 0.001$, $d=1,71$; figure 5). Les patients ont évalué la fonctionnalité de leur genou à 50% par rapport à un genou sain avant la séance et à 67,5% après la séance (+17,5%).

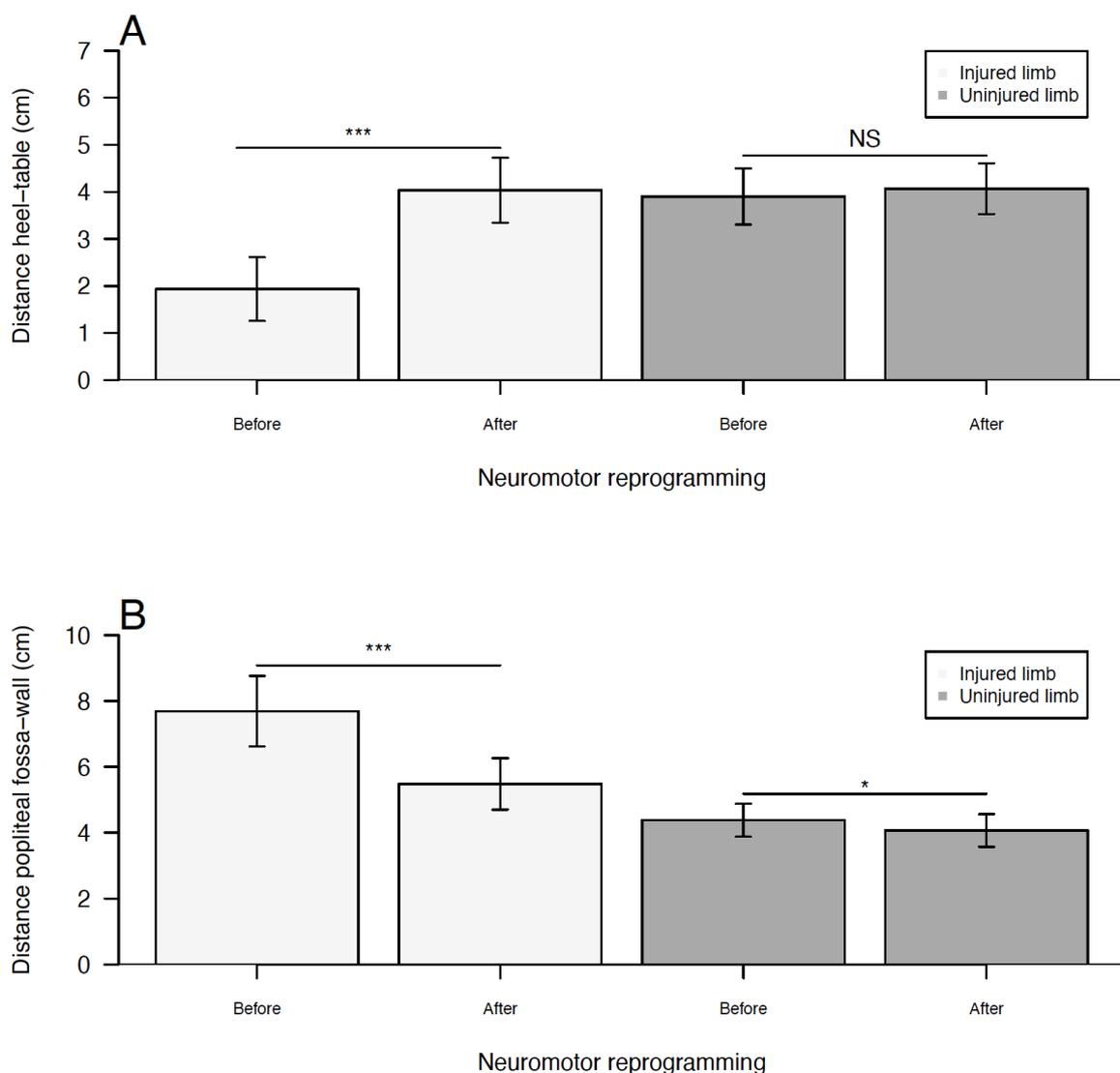


Figure 4. Diagramme à barres avec intervalles de confiance à 95 % des mesures du déficit d'extension avant et après la reprogrammation neuromotrice.

A: Distance entre le talon et la table pendant la contraction du VMO et le maintien du talon en position haute (DHT). B: Distance entre le creux poplité et le mur pendant la position debout (DPW). NS : Non statistiquement significatif. * : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$.

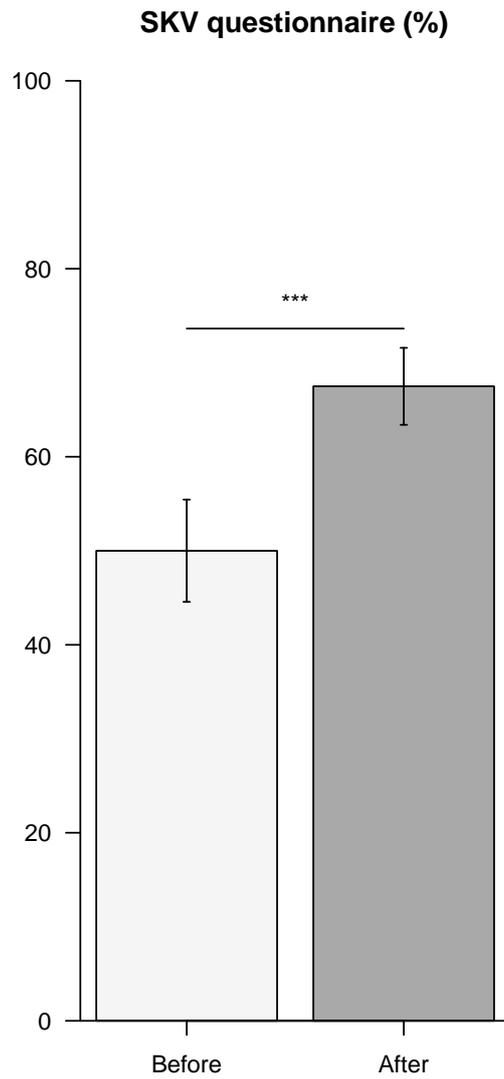


Figure 5. Scores d'auto-évaluation de la fonction du genou (SKV) avant et après la séance de reprogrammation neuromotrice. Les barres d'erreur indiquent l'intervalle de confiance à 95 % $p < 0.001$.

Discussion

La principale conclusion de cette étude est qu'une seule séance de RN est efficace pour activer le VMO et améliorer le déficit d'extension. Ces résultats suggèrent que cette approche thérapeutique pour traiter l'AMI avec un traitement non invasif, en complément de la rééducation normale, semble efficace.

Nos résultats concordent avec plusieurs publications qui ont montré une modification des schémas d'activation du VMO, identifiés par EMG, à la suite d'une lésion du ligament croisé antérieur et de sa prise en charge chirurgicale^{30,42,80,98}. Dans notre étude, l'amplitude de l'EMG du membre blessé restait significativement réduite par rapport au membre indemne s'agissant de la contraction du VMO. Ceci n'est pas surprenant puisque la faiblesse musculaire, après une lésion du ligament croisé antérieur, peut persister de 3 mois à 20 ans^{120,150}. Conformément à nos résultats, des études publiées ont suggéré que la diminution de l'activation volontaire du VMO pourrait s'expliquer par des altérations de l'excitabilité corticospinale, également appelées AMI.²⁰

Il a été démontré que l'AMI contribue aux déficits post-traumatiques du genou, notamment par amyotrophie et par déficit d'extension, ce qui limite fortement les progrès pendant la rééducation.^{32,82} Dans la gestion de l'AMI, la plupart des cliniciens basent leurs programmes sur la minimisation de l'atrophie et la récupération de la force musculaire complète. Plus précisément, les exercices de fatigue des ischio-jambiers peuvent améliorer l'activation du quadriceps, mais ne permettent pas de surmonter l'inhibition musculaire.⁷⁶ Récemment, des études ont mis en évidence des différences d'excitabilité neuronale et de réorganisation corticale chez les personnes blessées, en particulier chez les patients souffrant de rupture du ligament croisé antérieur, par rapport aux sujets non blessés.^{83,106} Ces études ont mis en évidence à la fois l'exigence de programmes d'entraînement spéciaux autres que les activités physiques régulières et la nécessité d'identifier des interventions visant à influencer sur l'aspect neurologique de la faiblesse du quadriceps.

Bien que notre étude ait porté sur les effets cliniques à court terme de la RN, qui combinait l'utilisation de l'imagerie motrice, de la proprioception et de l'écoute de sons à basse fréquence, il existe des preuves suggérant que les techniques d'imagerie motrice pourraient être efficaces pour réduire les conséquences post-blessure.^{106,117} En effet, l'imagerie motrice peut influencer la modulation neuronale, fournir un meilleur biofeedback des articulations et des muscles, et faciliter l'excitabilité motrice.^{124,77} Il est intéressant de noter que certaines études ont démontré que la facilitation corticospinale pendant l'imagerie motrice est associée à la proprioception, ce qui suggère que la rétroaction afférente affecte les processus centraux d'imagerie motrice^{101,154}.

En outre, il y a lieu de relever que l'écoute de la musique en rééducation postopératoire améliore son efficacité après une arthroplastie totale du genou, ce qui démontre le lien entre les systèmes auditifs et moteurs dans le cerveau.⁶³

Notre étude rapporte que la séance de RN a entraîné une amélioration de l'activité EMG du membre blessé estimée à 45 %, tandis que le membre indemne présentait une augmentation de 3 % en moyenne après une intervention d'une heure (figure 3). À la connaissance des auteurs, les études portant sur les changements d'amplitude de l'EMG après une séance, pour le membre blessé subissant une reconstruction du LCA ou souffrant d'une entorse du genou, n'ont pas rapporté à la fois une amélioration supérieure et une taille d'effet pour l'intervention (c'est-à-dire des tailles d'effet moyennes pour le traitement par cryothérapie sur les déficits d'activation du VMO indexés à partir des mesures EMG^{89,126}). Néanmoins, même si ces résultats suggèrent que les séances de RN pourraient augmenter la disponibilité des motoneurones inhibés (responsables de la faiblesse du VMO) pour l'articulation du genou blessée à court terme, ces résultats et l'absence de groupe témoin ne fournissent pas suffisamment de preuves pour considérer cette technique comme efficace à elle seule.

En effet, l'objectif de l'utilisation du RN est de permettre un meilleur recrutement des unités motrices afin d'optimiser les effets de l'exercice physique lors de la rééducation du genou. Alors que la majorité des études portant sur la prise en charge de l'AMI concernent ses effets biomécaniques, ces résultats illustrent l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire, comme dans le cas du RN, pour agir sur les influences neurologiques.

De manière surprenante, bien que la séance de RN soit une pratique mentale unilatérale, la modification de l'amplitude de l'EMG du VMO par rapport au membre non blessé après l'intervention peut être estimée à 3%. Comme cela a déjà été rapporté dans les enquêtes sur l'éducation croisée^{4,33,92} les très faibles quantités d'activation d'EMG (entre 1 et 6 %) après un entraînement unilatéral sont trop faibles pour être considérées comme significatives. Néanmoins, nos résultats démontrent le même taux de changement d'EMG pour le membre indemne après un entraînement mental unilatéral.

Cette étude comporte certaines limites qu'il convient de prendre en compte. Premièrement, les mesures de l'activation du VMO pourraient différer du moment de la blessure, ce qui limite la conclusion de nos résultats. Deuxièmement, nos résultats sont basés sur des données EMG fournissant des mesures indirectes de l'activation musculaire, soutenant la nécessité de

techniques directes dans de futures études contrôlées randomisées. En outre, d'autres études sont nécessaires pour examiner les effets à long terme de cette séance de reprogrammation neuromotrice, afin de confirmer ces résultats et de comparer cette intervention à un groupe témoin.

Conclusion

Cette étude a démontré que cette nouvelle modalité de traitement peut améliorer l'activation du VMO et diminuer le déficit d'extension chez des patients souffrant d'AMI après une entorse ou une chirurgie du genou. Si ces résultats doivent être confirmés par une étude clinique randomisée, notre recherche fournit une justification de l'utilisation de cette technique de reprogrammation neuromotrice non invasive chez les patients atteints d'AMI.

ANNEXE A

Les quatre sessions composant la reprogrammation neuromotrice se sont déroulées dans une pièce calme.

Session 1 : proprioception et imagerie motrice

L'objectif principal de cette séance était de permettre au patient de se concentrer sur les sensations corporelles pendant la contraction de l'OMV. Les patients étaient allongés sur la table et effectuaient, successivement dans le membre indemne et le membre blessé, une série de contractions isométriques de l'OMV. Les instructions étaient les suivantes : "*Observez attentivement la contraction musculaire et concentrez-vous sur les sensations qui y sont associées*". La séance se terminait lorsque le patient était capable de reproduire mentalement les sensations visuelles et kinesthésiques qui découlent du mouvement. Le temps consacré à la séance variait de 3 à 5 minutes en fonction de la capacité individuelle à ressentir et à caractériser la contraction de l'OMV.

Session 2 : écoute passive des sons pulsés

Cette session a commencé par des ajustements du niveau sonore au moyen d'un casque pour le confort du patient. Les patients ont été invités à se détendre et à écouter les sons pulsés.

Session 3 : proprioception et imagerie motrice pendant les sons pulsés et les sons associés ponctuels

Pour la troisième session, les instructions suivantes ont été diffusées aux patients : "*Essayez de ressentir la sensation que vous avez dans votre membre sain lorsque vous contractez votre muscle, sans bouger. Commencez à créer mentalement la contraction visuelle et les sensations qui y sont associées. Maintenant, dans votre imagination, transférez ces sensations et ces composantes visuelles à votre membre controlatéral. Répétez l'exercice et levez la main chaque fois que vous percevez une représentation mentale claire et nette de la contraction de votre membre controlatéral.*" Chaque fois que les patients levaient la main, le praticien appuyait sur un bouton qui envoyait un son associé ponctuel.

Session 4 : proprioception et imagerie motrice lors de sons pulsés combinés à des sons associés

On a demandé aux patients d'effectuer de manière répétée une imagerie motrice sur leur membre blessé, comme lors de la session précédente, mais sans lever la main. La séance se terminait par 10 minutes d'écoute de sons pulsés combinés à des sons associés.

11- Incidence de l'AMI après rupture récente du LCA ¹⁴²

La question importante était ensuite d'identifier dans notre pratique quotidienne, quelle était l'incidence de l'AMI après rupture récente du LCA. Nous avons ainsi réalisé une étude prospective portant sur 300 patients vus en consultation au cours des six premières semaines suivant leur rupture du LCA.

Incidence of Arthrogenic Muscle Inhibition Following Acute Anterior Cruciate Ligament Injuries: A Cross Sectional Study and Analysis of Associated Factors From the SANTI Study Group ¹⁴²

Bertrand Sonnery-Cottet, Graeme P Hopper, Lampros Gousopoulos, Thais Dutra Vieira, Mathieu Thauinat, Jean-Marie Fayard, Benjamin Freychet, Etienne Cavaignac, Adnan Saithna

Du Centre Orthopédique Santy, Centre d'excellence médicale de la FIFA, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay, Lyon, France.

***ARTICLE SOUMIS**

Sonnery-Cottet B, Hopper GP, Gousopoulos L, Vieira TD, Thauinat M, Fayard JM, Freychet B, Cavaignac E, Saithna A. Incidence of Arthrogenic Muscle Inhibition Following Acute Anterior Cruciate Ligament Injuries: A Cross Sectional Study and Analysis of Associated Factors From the SANTI Study Group. *Br J Sports Med.* 2022 Submitted

Résumé

Objectifs : L'inhibition musculaire arthrogène (AMI) est un processus dans lequel l'inhibition neuronale motrice consécutive à une blessure ou à une intervention chirurgicale du genou, entraîne un défaut d'activation du quadriceps et un déficit d'extension du genou. Les séquelles potentielles de l'AMI sont multiples et comprennent des anomalies de la marche, une amyotrophie persistante du quadriceps, des risques de raideur articulaire, des douleurs chroniques jusqu'à un risque d'arthrose précoce. Les études sur l'épidémiologie et les facteurs de risque d'AMI sont très rares dans la littérature. L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'incidence et le niveau de gravité de l'AMI après une entorse grave du genou avec rupture du ligament croisé antérieur (LCA). L'objectif secondaire était de déterminer les facteurs de risque de survenue d'AMI.

Méthodes : Une série consécutive de patients victimes d'une entorse récente du genou avec une rupture du LCA entre octobre 2021 et février 2022 ont été inclus dans l'étude. L'examen clinique initial s'appuyant sur une classification récemment publiée comprenait une évaluation de l'inhibition motrice du quadriceps et l'identification de tout déficit d'extension. Lorsque des déficits étaient présents, la réversibilité par des exercices simples en consultation était également évaluée.

Résultats : Une série consécutive de 300 patients présentant une rupture récente (<6sem) du LCA ont été inclus dans l'étude. 170 patients (56,7 %) présentaient un tableau d'AMI. Les patients avec AMI avaient des scores de Lysholm, IKDC, SKV et KOOS significativement inférieurs à ceux sans AMI ($P < 0.0001$). L'analyse multivariée a révélé que la présence d'une hémarthrose, de lésions associées à la rupture du LCA et d'un score EVA de douleur élevé, étaient associés à un risque significativement plus élevé d'AMI. D'autres associations, telles qu'un délai court entre l'accident et la consultation, l'utilisation de béquilles et d'un oreiller sous le genou la nuit étaient également associés à un risque d'AMI. En revanche, un antécédent de reconstruction du LCA était associé à un risque significativement plus faible d'AMI (OR : 0,025, IC 95% [0 à 0,2], $P = 0.0140$).

Conclusion : Notre étude a démontré que plus de la moitié des patients victimes d'une rupture récente du LCA présentaient un tableau d'AMI. Cependant, dans près de 80% de cas, il s'agissait d'AMI facilement réversibles (Grades 1a ou 2a) grâce à des exercices spécifiques. Plusieurs facteurs associés à l'AMI ont été identifiés et devraient permettre d'initier, dès la première consultation, un traitement approprié de cette complication grave.

Ce que l'on sait déjà sur ce sujet : Après une rupture du LCA, il est fréquent d'observer un déficit de la force musculaire du quadriceps souvent aggravé par une hypertonie réflexe des ischio-jambiers, ce qui conduit à un déficit d'extension et à une altération ultérieure de la biomécanique du genou, il s'agit du redouté flessum du genou. Ces altérations ont été attribuées à un phénomène réflexe connu sous le nom d'inhibition musculaire arthrogène (AMI). Récemment, une classification en 4 grades a été proposée pour l'AMI. Cette classification décrit les différentes présentations de l'AMI et peut être utilisée pour guider la prise en charge.

Ce que cette étude apporte : A notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'incidence, les facteurs de risque et la réversibilité de l'AMI après une entorse récente du genou avec une rupture du LCA.

Introduction

L'inhibition musculaire arthrogène (AMI) est une cause fréquente mais méconnue de flessum après une entorse ou une chirurgie du genou¹⁴⁴. Elle correspond à une inhibition motrice du quadriceps associée à un déficit d'extension du genou^{34,55,69,84} d'origine centrale^{6,7,104,153}. Bien que l'AMI soit considérée comme un mécanisme de protection, elle peut également constituer un obstacle majeur à une rééducation efficace et entraîner à court et long termes une morbidité importante^{58,62,83,115}. Les séquelles de l'AMI sont les suivantes : anomalie de la démarche, amyotrophie et faiblesse du quadriceps, instabilité dynamique du genou, risque de raideur, syndrome du cyclope, douleur chronique du genou, déficits proprioceptifs, altération de la coordination motrice, modification des schémas de mouvement et arthrose précoce^{2,9,24,71,83,86,87,114,127,134,150,160}. Une récente revue de la littérature a démontré que les moyens thérapeutiques publiés dans la littérature pour lutter contre cette complication étaient globalement inefficaces hormis les exercices physiques et la cryothérapie¹⁴⁴. Cela suggère que la morbidité de l'AMI pourrait être réduite en améliorant la connaissance de cette affection et en proposant des moyens thérapeutiques adaptés. La première étape pour y parvenir serait de bien dépister cette pathologie dès la 1^{ère} consultation après une entorse du genou et de mieux comprendre les facteurs de risque de développement de l'AMI. Cependant, à la connaissance des auteurs, la littérature sur l'épidémiologie et les facteurs de risque de survenue de l'AMI est pauvre. La plupart des publications sur ce sujet ont cherché à mieux comprendre les mécanismes de l'AMI. L'épanchement intra articulaire et la douleur consécutifs à une entorse semblent entraîner des modifications du signal des récepteurs sensoriels articulaires et des signaux inhibiteurs au niveau de la moelle épinière, ce qui se traduit par une altération de l'excitabilité des réflexes spinaux (affectant la voie inhibitrice du groupe I (Ib), le réflexe de flexion et la boucle gamma (γ)), une altération des seuils moteurs de repos des muscles, et une activité corticale anormale (inhibition intra corticale et besoin d'une plus grande puissance thêta du cortex frontal dans les tâches de détection des mouvements de base et de la position des articulations) entraînant une diminution de l'excitabilité des motoneurons du quadriceps et une augmentation du réflexe de flexion des ischio-jambiers (Fig 1).^{74,91,127} Bien que ces informations soient d'une importance capitale pour comprendre la physiopathologie, ces altérations ne sont pas faciles à mesurer ou à évaluer dans la pratique clinique quotidienne, ce qui peut également conduire à une sous-reconnaissance et par conséquent, à un traitement inadapté de l'AMI.

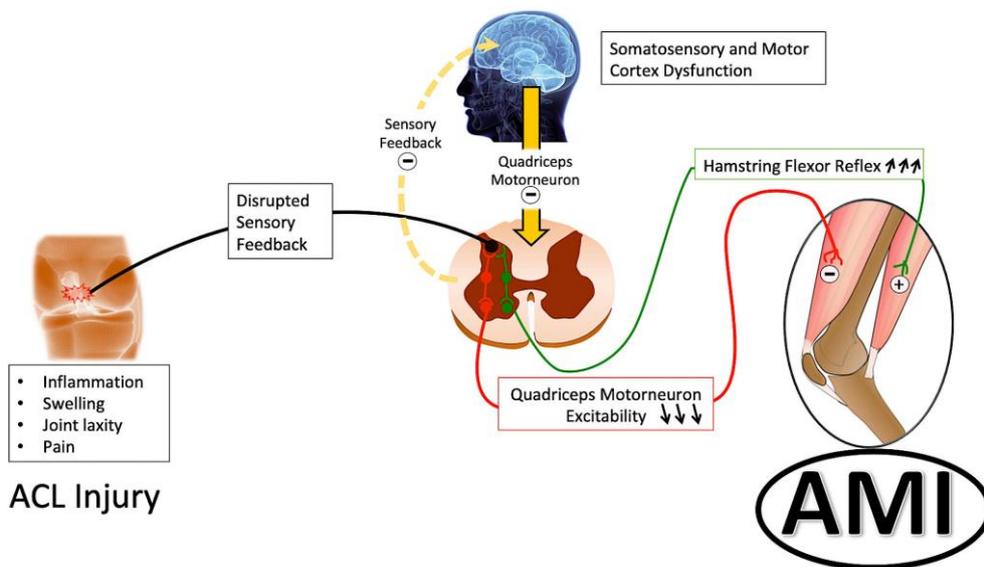


Figure supplémentaire en ligne 1. Processus physiopathologique conduisant à l'inhibition musculaire arthro-gène (AMI). LCA : ligament croisé antérieur.²⁴

L'objectif de cette étude était double. Premièrement, utiliser la classification clinique de l'AMI¹⁴³ récemment publiée par Sonnery-Cottet et al. pour déterminer l'incidence de l'AMI après rupture récente du ligament croisé antérieur (LCA). Deuxièmement, étudier les facteurs de risques cliniques associés à la présence d'AMI. Les hypothèses étaient que l'AMI est fréquente après une rupture récente du LCA, mais facilement réversible dans la plupart des cas. En outre, des scores de douleurs élevés, la présence d'un épanchement intra articulaire et des lésions associées à la rupture du LCA augmenteraient le risque d'AMI.

Matériaux et méthodes

Conception de l'étude et participants

Cette étude de cohorte prospective a été approuvée (IRB en aveugle). Les patients victimes d'une rupture récente (< 6 semaines) du LCA natif ou reconstruit ont été inclus dans l'étude entre octobre 2021 et février 2022 si l'examen physique et l'IRM confirmaient cette rupture. Les patients n'étaient exclus que s'ils refusaient de participer à l'étude.

Collecte des données

Tous les patients inclus ont fait l'objet d'un examen clinique standardisé (initiales en aveugle) et ont rempli les formulaires classiques (score de la douleur par EVA, score IKDC subjectif, score de Lysholm, KOOS Score, SKV et niveau d'activité Tegner avant la blessure). L'examen

physique comprenait un examen standard du genou, une évaluation de la laxité différentielle par un Rolimeter (Aircast Europa, Neubeuern, Allemagne) et une évaluation de l'AMI selon la classification.²³ La réversibilité de l'AMI pour les Grades 1a et 2a a été définie par la restauration de la contraction volontaire du VMO symétrique au côté controlatéral, et par la disparition du déficit d'extension après la réalisation d'exercices simples visant à abolir l'AMI lors du premier rendez-vous en consultation.

Classification de l'AMI¹⁴³ :

- Grade 0, contraction normale du VMO
- Grade 1a, la contraction du VMO est inhibée sans déficit d'extension, mais l'échec de l'activation est réversible en quelques minutes après la réalisation d'exercices simples d'extension assistée.
- Grade 1b, similaire au Grade 1a mais résistant aux exercices simples d'extension assistée et qui nécessite un programme spécifique de rééducation.
- Grade 2a, la contraction du VMO est inhibée avec un déficit d'extension associé secondaire à une contracture des ischio-jambiers. L'inhibition motrice du VMO est réversible en quelques minutes après avoir fatigué les ischio-jambiers et commencé des exercices simples d'extension assistée.
- Grade 2b, similaire au Grade 2a mais réfractaire aux exercices de fatigue des ischio-jambiers et/ou à des exercices simples d'extension assistée active, nécessitant des programmes de rééducation plus longs et spécifiques.
- Grade 3, déficit d'extension chronique passif dû à une rétraction capsulaire postérieure.

Analyse statistique

Une analyse descriptive des données a été réalisée en fonction de la nature des critères considérés. Pour les données qualitatives, elle comprenait le nombre de données remplies et manquantes et, pour chaque modalité, la fréquence et le pourcentage (concernant les données remplies). Les proportions ont été estimées avec leurs IC à 95 % exacts, le cas échéant. Les comparaisons de données ont été effectuées à l'aide du test du chi carré ou du test exact de Fisher, en fonction des valeurs attendues sous l'hypothèse d'indépendance. Pour les données quantitatives, cela comprenait le nombre de données remplies et manquantes, la moyenne arithmétique, l'écart-type, la médiane, les 1^{er} et 3^e quartiles, le minimum et le maximum. Les comparaisons de données ont été effectuées à l'aide d'un test de Student ou d'un test de Mann-Whitney-Wilcoxon en fonction de la distribution de la variable d'intérêt.

Les données démographiques des patients, les lésions associées à la rupture du LCA, les facteurs favorisants potentiellement importants ont été étudiés pour déterminer leur association avec la présence d'un AMI à l'aide d'un modèle de régression logistique pénalisé de Firth. La probabilité d'avoir un AMI a été modélisée à l'aide des facteurs suivants :

- Critères démographiques (âge, sexe et indice de masse corporelle (IMC))
- Délai entre l'entorse et le premier rendez-vous de consultation.
- Rupture antérieure itérative du LCA ou controlatéral.
- Importance de la laxité différentielle.
- Présence/absence d'un épanchement du genou le jour de l'accident et au moment de l'évaluation clinique
- Score de la douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA) au moment de la première consultation.
- Patient utilisant des béquilles lors du premier rendez-vous.
- Le patient a déclaré avoir utilisé un oreiller sous le genou pendant son sommeil après l'entorse.
- Participation ou non à des séances de rééducation avant la consultation.
- Ponction de l'hémarthrose du genou avant le premier rendez-vous en consultation.
- Présence/absence de lésions concomitantes au LCA mises en évidence par l'IRM.

Les variables ont été incluses dans le modèle multivarié initial si elles étaient significativement associées à la variable dépendante (statut AMI) à un niveau de signification de $p=0,20$ ou si elles étaient considérées comme des facteurs pronostiques potentiellement importants sur la base de la littérature existante. Le modèle final était le résultat d'une sélection manuelle rétrograde par étapes des variables avec un niveau de signification de $p=0,05$. Le facteur de confusion a été testé. Toutes les comparaisons ont été effectuées au niveau de la signification statistique fixée à $p < 0,05$. Tous les calculs ont été effectués avec SAS pour Windows (v 9.4 ; SAS Institute Inc).

Résultats

300 patients consécutifs ont été inscrits de manière prospective dans l'étude. 56,7 % (n=170) de la population étudiée présentaient des caractéristiques d'AMI. Le spectre et l'incidence des différents grades d'AMI, stratifiés selon la classification de Sonnery-Cottet, sont présentés dans le tableau 1.

AMI	N (%)	IC À 95
0	130 (43.3)	[37.7;48.9]
1A	73 (24.3)	[35.5;50.4]
1B	13 (4.3)	[3.7;11.6]
2A	62 (20.8)	[29.2;43.7]
2B	22 (7.3)	[7.9;18.0]

Tableau 1. Incidence de l'AMI. Les données sont présentées en n (%) ou [IC 95 %]
AMI : Inhibition musculaire arthro-gène.

Les données démographiques, stratifiées selon la présence ou l'absence d'AMI, sont rapportées dans le tableau 2. En résumé, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne l'âge, la répartition par sexe, l'IMC, le côté de la blessure ou le niveau d'activité Tegner avant la blessure.

	Grade 0 (pas d'IAM) (N=130)	Classes 1-2 (AMI) (N=170)	Population analysée (N=300)	Valeur P
Âge (en années)	28.6 11.1	29.8 11.4	29.3 11.3	0,3789 (Student)
Sexe masculin	85 (65.4)	100 (58.8)	185 (61.7)	0,2468 (Chi ²)
IMC (kg/m ²)	24.0 0.5	24.0 0.4	24.0 0.4	0.9680 (Student)
Genou droit	62 (47.7)	77 (45.3)	139 (46.3)	0,6798 (Chi ²)
Score de Tegner	7.2 0.5	7.1 0.3	7.1 0.4	0,4579 (Student)

Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée, stratifiée par groupe. Les données sont présentées en n (%) ou en moyenne ± SD.

Scores

Les patients présentant un AMI ont affiché des scores PROMS Lysholm, IKDC, SKV et KOOS significativement inférieurs à ceux des patients sans AMI (P<0,0001). (Tableau 3)

	Grade 0 (pas d'AMI) (N=130)	Classes 1-2 (AMI) (N=170)	Population analysée (N=300)	Valeur P
Lysholm	74.3 ± 14.9	60.5 ± 7.4	66.5 ± 17.7	<.0001 (Student)
IKDC	64.0 ± 15.6	49.3 ± 15.4	55.7 ± 17.1	<.0001 (Student)
SKV	48.7 ± 20.5	35.7 ± 19.4	41.3 ± 20.9	<.0001 (Student)
KOOS Symptômes	82.9 ± 14.4	63.0 ± 21.1	71.6 ± 21.0	<.0001 (Wilcoxon)
KOOS Douleur	78.8 ± 13.2	66.2 ± 17.7	71.7 ± 17.1	<.0001 (Student)
KOOS Quotidien	85.1 ± 13.5	69.4 ± 19.2	76.2 ± 18.7	<.0001 (Wilcoxon)
KOOS Sport	39.2 ± 28.3	23.2 ± 22.9	30.1 ± 26.5	<.0001 (Wilcoxon)
KOOS Qualité de vie	46.7 ± 23.3	36.2 ± 22.2	40.7 ± 23.2	<.0001 (Student)

Tableau 3. Scores des patients stratifiés par groupe. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± SD.

Facteurs associés

Le tableau 4 présente les caractéristiques de la population étudiée, stratifiée par groupe

	Grade 0 (pas d'AMI) (N=130)	Classes 1-2 (AMI) (N=170)	Population analysée (N=300)	Valeur P
Laxité différentielle (mm)	5,4± 1,3	5,5± 1,2	5,4± 1,3	0,5557 (Chi2)
Rupture itérative LCA	17 (13.1)	0 (0.0)	17 (5.7)	<.0001 (Chi2)
Antécédents de rupture du LCA controlatéral	19 (14.6)	9 (5.3)	28 (9.3)	0,0060 (Chi2)
Délai entorse – consultation (jours)	22,8± 11,7	17,8± 10,7	20,0± 11,4	0,0010 (Student)
Hémarthrose lors de la blessure	108 (83.1)	155 (91.2)	263 (87.7)	0.0403
Epanchement lors du premier rendez-vous	29 (22.3)	88 (51.8)	117 (39.0)	<.0001 (Chi2)
Score de douleur lors du premier rendez-vous	1,3± 1,5	2.3± 2.0	1,9± 1,8	<.0001 (Wilcoxon)
Utilisation de béquilles lors du premier rendez- vous	53 (40.8)	113 (66.5)	166 (55.3)	<.0001 (Chi2)
Ponction articulaire réalisée avant le premier rendez-vous	7 (5.4)	13 (7.6)	20 (6.7)	0,4363 (Chi2)
Utilisation d'un oreiller sous le genou la nuit	32 (24.6)	77 (45.3)	109 (36.3)	0,0002 (Chi2)
Résultats de l'IRM				
Lateral Notch	34 (36.6)	59 (63.4)	93 (31.0)	0.1181
Contusions osseuses	103 (41.2)	147 (58.8)	250 (83.3)	0.1008
Lésion méniscale médiale	54 (42.5)	73 (57.5)	127 (42.3)	0.8107
Lésion méniscale latérale	12 (28.6)	30 (71.4)	42 (14.0)	0.0462
Lésion du cartilage	4 (80.0)	1 (20.0)	5 (1.7)	0.1807
Lésion multi ligamentaire	14 (23.0)	47 (77.0)	61 (20.3)	0.0006

Tableau 4. Caractéristiques de la population étudiée, stratifiée par groupe. Les données sont présentées en n (%) ou en moyenne ± SD.

Le tableau 5 présente les facteurs inclus dans le modèle multivarié. L'analyse multivariée a montré qu'une durée plus courte entre la blessure et le premier rendez-vous, la présence d'un épanchement articulaire, un score de douleur élevé, l'utilisation de béquilles, l'utilisation d'un oreiller la nuit et les blessures multi ligamentaires étaient significativement associés à la présence d'AMI, alors que la rupture itérative ou un antécédent de rupture du LCA controlatéral ne l'étaient pas. (Tableau 5 et Figure 1)

Variable		IC À 95	Valeur P
Rupture itérative du LCA	39.435	[4.946 ; NR]	0.0140
Rupture antérieure du LCA controlatéral	2.597	[1.082 ; 6.573]	0.0404
Délai entre l'entorse et l'examen	2.043	[1.18 ; 3.579]	0.0118
Score de douleur à l'examen	2.268	[1.226 ; 4.294]	0.0107
Epanchement articulaire	2.216	[1.252 ; 3.974]	0.0073
Utilisation de béquilles	2.136	[1.239 ; 3.706]	0.0069
Oreiller de nuit	2.675	[1.475 ; 4.963]	0.0015
Lésions multi ligamentaires	2.333	[1.152 ; 4.943]	0.0232

Tableau 5. Facteurs de risque d'AMI.
LCA : Ligament croisé antérieur

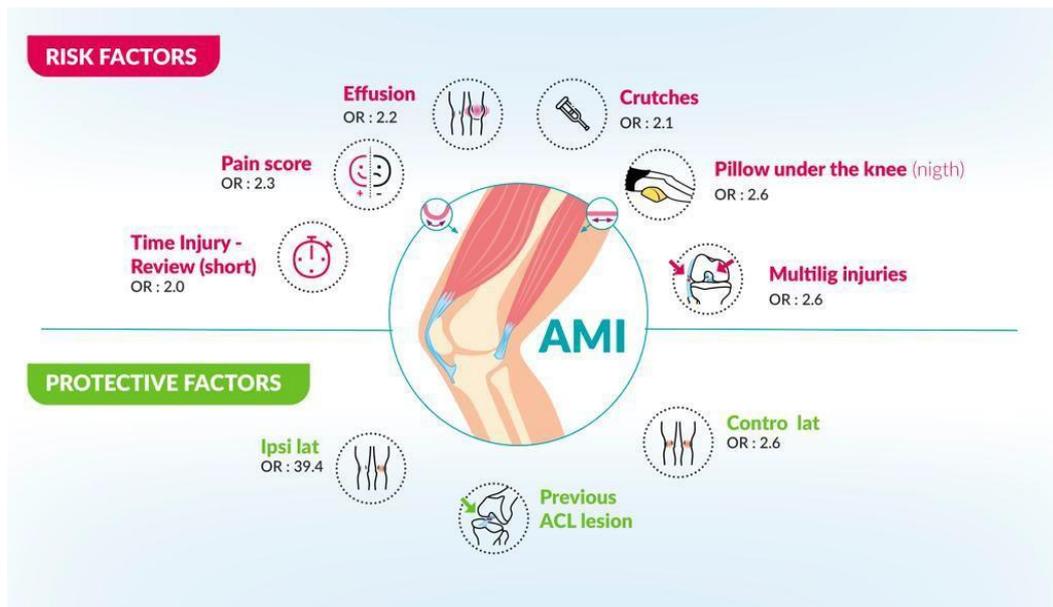
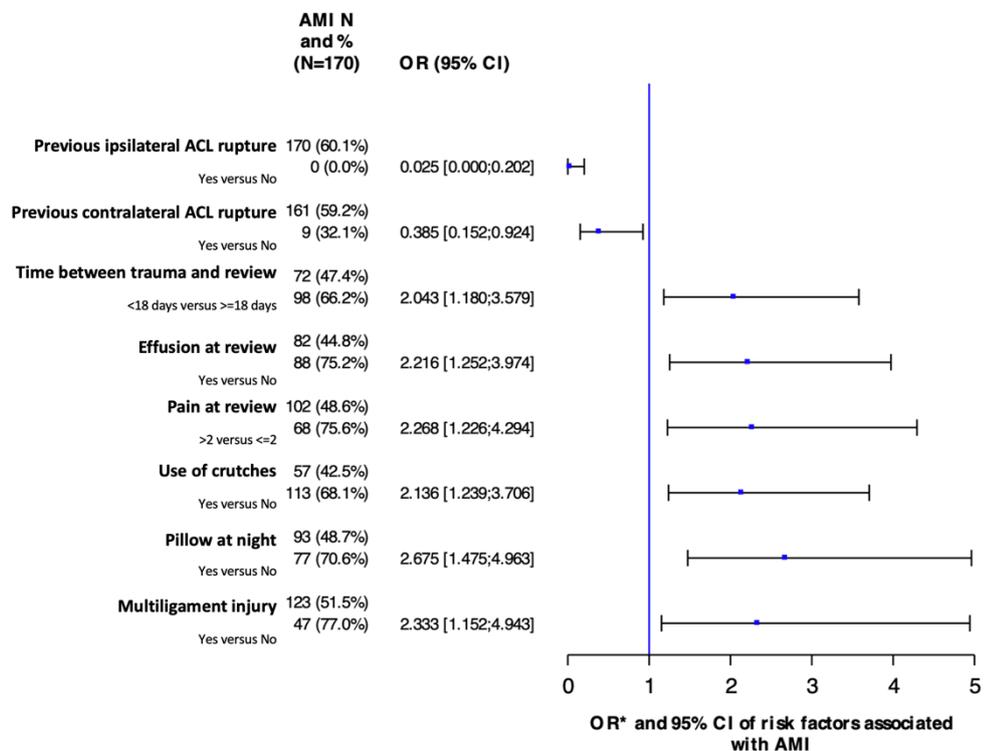


Figure 1. Facteurs de risque d'AMI. L'Odd Ratio (OR) de la rupture du LCA controlatéral et de la rupture itérative ont été inversés et présentés comme un risque moindre d'AMI
LCA : ligament croisé antérieur.



Discussion

La principale conclusion de cette étude est que plus de la moitié des patients souffrant d'une entorse récente du LCA présentaient lors de leur premier rendez-vous en consultation, un tableau d'AMI. Cependant, dans la majorité (79,4 %) des cas, le tableau d'AMI était facilement réversible (Grades 1a ou 2a) par des exercices simples effectués en consultation.^{23,24} Ce résultat important permet de sensibiliser les cliniciens sur ce mécanisme central réflexe. Surtout, cela démontre que lorsque l'AMI est identifié, des exercices simples lors du premier rendez-vous de consultation sont efficaces.

Cette étude a aussi permis d'identifier plusieurs facteurs associés à la présence d'AMI après une rupture récente du LCA. La présence d'un épanchement articulaire, des lésions articulaires concomitantes à la rupture du LCA ainsi qu'un score élevé EVA de douleur augmenteraient le risque d'AMI. Ces résultats sont globalement cohérents avec les études précédentes, notamment parce que le rôle de l'épanchement articulaire est bien connu dans la pathogenèse de l'AMI. Ainsi, dans les modèles expérimentaux, l'infiltration du genou avec du sérum physiologique est fréquemment utilisée pour étudier cette pathologie^{112,113,128}. En outre, l'épanchement articulaire est plus susceptible d'être présent lorsque l'entorse est grave, en particulier en cas de lésions multi ligamentaires, ces résultats semblent donc logiques¹⁷.

L'étude actuelle a également démontré une association entre l'utilisation de béquilles, et/ou d'un oreiller la nuit sous le genou, ainsi qu'un délai court entre l'entorse et le premier rendez-vous en consultation et l'AMI. Il est probable qu'il s'agisse là plus d'adaptation des patients souffrant d'AMI et présentant des symptômes et des limitations fonctionnelles plus graves, comme en témoigne la détérioration significative des PROMS chez ces patients. Ainsi, ces particularités cliniques devraient donc être considérées comme des " *signaux d'alarme* " en faveur d'un tableau d'AMI et, lorsqu'elles sont présentes, doivent faire suspecter la présence d'AMI.

Aussi, il est intéressant de constater que les patients aux antécédents de rupture du LCA controlatéral (OR: 2.597, CI (1.082;6.573), P=0.0404) ou d'une rupture itérative du LCA (OR: 39.435, CI (4.946;NR), P=0.0140) présentaient un risque significativement plus faible d'AMI. Il existe probablement plusieurs explications à ce résultat qui nécessitent des études complémentaires. Cela suggère probablement qu'une neuroplasticité centrale se produit après la première blessure et qu'une adaptation à ce mécanisme réflexe a pu se mettre en place. Cela permet également de souligner le fait qu'il faut être très vigilant et attentif au risque d'AMI

surtout lorsqu'il s'agit d'une première rupture de LCA. Aussi, l'augmentation du délai entre l'entorse et le premier rendez-vous de consultation était également associée à un risque moindre d'AMI. Ceci est également cohérent avec notre pratique clinique où l'on observe que les personnes souffrant d'une rupture ancienne du LCA ne présentent jamais de déficit actif d'extension ou d'inhibition motrice du quadriceps. Cependant, notre expérience montre aussi que les cas d'AMI non traités ne s'améliorent pas tous avec le temps.

Il est évident qu'un déficit d'extension en préopératoire et/ou après la reconstruction du LCA entraînent un risque significativement accru de ré-opérations pour des complications liées aux complications de type raideur^{43,48,49,96,123,136}. Le déficit d'extension préopératoire est un facteur prédictif important du déficit d'extension postopératoire. Notre étude démontre qu'avec des exercices simples dès la 1^{ère} consultation, la majorité des cas d'AMI peuvent être facilement résolus. Il faut bien comprendre que si la première étape consiste à fatiguer les ischio-jambiers dans un premier temps (Grade 2), seule l'activation du quadriceps permet de restaurer le système^{106,117,25}

Limites

La principale limite de cette étude est que le diagnostic et les classifications cliniques de l'AMI n'étaient pas corrélés avec des mesures objectives de mesures de la contractibilité du quadriceps (EMG). Cependant, la mesure EMG n'est pas utilisée de façon routinière dans la pratique clinique quotidienne. En revanche, l'un des principaux attraits de classification utilisée était sa facilité d'utilisation et d'intégration dans notre pratique clinique. Une autre limite a été l'absence de recherche d'une association entre la présence d'un AMI, lors du premier rendez-vous, et les résultats cliniques ultérieurs après traitement, qu'il soit conservateur ou chirurgical. De plus, l'incidence de l'AMI de Grade 3 n'a pas été étudiée, car son diagnostic nécessite un suivi beaucoup plus long, ce qui dépassait le cadre de cette étude.

Conclusions

Notre étude a démontré que plus de la moitié des patients victimes d'une rupture récente du LCA présentaient un tableau d'AMI. Cependant, dans près de 80% de cas, il s'agissait d'AMI facilement réversible (Grades 1a ou 2a) grâce à des exercices spécifiques réalisés dès la 1^{ère} consultation. Plusieurs facteurs associés à l'AMI ont été identifiés et devraient permettre d'initier dès la première consultation, un traitement approprié de cette complication grave. La présence d'un épanchement articulaire, un score EVA de douleur élevé, des lésions multi-

ligamentaires, ainsi que l'utilisation de béquilles et d'un oreiller sous le genou la nuit doivent faire suspecter un AMI. Les patients victimes d'une rupture de greffe ou aux antécédents de rupture controlatérale du LCA présentent un risque d'AMI significativement plus faible que ceux dont il s'agit de la première rupture du LCA.

12- Etude CAMIK : Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de l'AMI dans les suites d'une rupture du LCA ¹⁴¹

Enfin, nous avons voulu déterminer pourquoi il existe une grande variabilité dans la survenue de l'AMI après une entorse grave du genou. L'hypothèse de notre étude était qu'une différence d'activation des aires cérébrales motrices existait entre un groupe de patients victimes d'une rupture récente du LCA avec AMI et sans AMI. Pour cela, nous avons effectué une étude prospective non randomisée par IRM fonctionnelle cérébrale avec le service NeuroImaging Centre (ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS) du CHU PURPAN à Toulouse.

Cerebral Activity Changes in Arthrogenic Muscle Inhibition following ACL Rupture: A functional brain MRI Study ¹⁴¹

Bertrand Sonnery-Cottet, Patrice Peran, Thais Dutra Vieira, Marc Antoine Demaret, Nicolas de Neve, Jobe Shatrov, Madeleine Sonnery-Cottet, Adnan Saithna, Etienne Cavaignac

From the Centre Orthopédique Santy, FIFA Medical Center of Excellence, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay, Lyon, France

Abstract

Background: Muscle inhibition following anterior cruciate ligament (ACL) injury is common. Abnormal cerebral activity following knee injury has been observed and coined Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI). AMI is a neurally based muscle inhibition following acute joint injury. These neuromotor changes are poorly understood.

Purpose/Hypothesis: The aim of this study was to determine, using brain functional MRI, the aetiology of the large variability in the occurrence and presentation of AMI following ACL rupture. Our hypothesis was that there is a significant difference in activation of the motor cortex between patients with AMI and those without AMI.

Study Design: Case Series

Level of Evidence: Level IV

Methods: Between October 2019 to May 2022, patients who sustained an acute ACL rupture were included in this prospective cohort study. Following clinical evaluation, patients were divided in two groups according to AMI diagnosis (AMI group and No-AMI group). All patients underwent brain functional magnetic resonance imaging (fMRI) with a resting sequence and a sequence during a movement mental imagery task.

Results: 28 patients were analyzed and 14 patients were in each group. Mean age was 23.9 ± 3.0 years (range, 20-30). All patients were male, participating in a variety of sports. The mean delay between the ACL rupture and the fMRI was 21.1 ± 7.7 days (range 5 - 39 days). On brain fMRI, a significant difference in activation of the motor cortex was observed between patients with AMI and those without AMI. On LFP-seed and RSPL-seed maps a modulation of functional

connectivity depending to the presence of AMI or not were also observed. A quadriceps inhibition was significantly associated with AMI.

Conclusions: Following acute ACL injury, a significant difference in activation of the brain motor regions was observed in patients with AMI. These findings may explain the large variability in the occurrence of AMI after severe knee injury.

Registration: NCT03950024 (ClinicalTrials.gov Identifier)

Key Words: Knee, Arthrogenic muscle inhibition, Brain Functional MRI, Quadriceps and VMO inhibition, ACL Rupture, ACL Injury

Introduction

The relationship between joint injury and functional brain changes has received increasing attention. Several studies have suggested a link between anterior cruciate ligament (ACL) injury and neuroplasticity, specifically in cognitive and motor regions of the brain.^{50,68,105} The neurocognitive aspects related to knee injuries have been extensively explored in the literature.²⁰ Neuromotor changes on the other hand are difficult to study, and subsequently remain poorly understood.

The neuromotor alterations are proposed to be an essential driver of the pathophysiology of certain frequently encountered complications occurring after ACL injury such as fixed flexion deformity. These changes have been collectively referred to as Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI). AMI is a known neural inhibition following acute joint injuries.^{58,100,127} In ACL injury or following reconstruction surgery, it is defined as a deficit in knee extension and an altered contraction of the quadriceps muscle.^{29,127,143} This pathophysiology provides a pathoanatomical explanation for the extension deficit very often observed. This phenomenon then leads to quadriceps atrophy, persistent knee pain, dynamic instability, and a higher rate of osteoarthritis.^{2,34,73,86,87,121,134,151}

A recent literature review suggests that the AMI underlying mechanism is multifactorial, and remains poorly understood.^{74,91,127} Three main mechanisms have been proposed as being responsible for AMI divided into (1) Local factors that alter joint afferent discharge (2) Spinal reflex pathways (3) Supraspinal influences.^{35,127} Of these, supraspinal influences are the least understood.

Previous neuromotor investigations have used tools such as the evoked somesthetic potentials,^{103,135} electroencephalography,^{6,7,102} and transcranial magnetic stimulation (TMS)^{45,161} or Isokinetic trail.⁶⁶ However, these mechanisms have been unable to fully describe the phenomenon. Furthermore, to the best of our knowledge no comparative study has examined brain functional MRI (fMRI) to assess the changes that occur with AMI.

The aim of this study was to determine, the aetiology of the large variability in the occurrence and presentation of AMI after severe knee injury. Our hypothesis was that a significant difference in activation of the motor regions would be observed in patients with AMI compared to those without AMI.

Methods

Study design and participants

The “Contribution of functional brain MRI to the understanding of arthrogenic muscle inhibition (AMI) in the aftermath of knee trauma » (CAMIK) study is a prospective, comparative cohort study of patient’s who suffered an acute ACL rupture (4 weeks prior to inclusion) evaluated by a knee expert (Sport Doctor / Orthopaedic Surgeon) at the Toulouse University Hospital. Following clinical evaluation, patients were divided in two groups according to AMI diagnosis (AMI group and No-AMI group). All patients underwent a brain fMRI examination with a resting sequence and a sequence during a mental imagery movement task at the Toulouse Neuroimaging Center (ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS). Recruitment included patients from October 2019 to May 2022 with 30 participants included in total (15 patients in AMI group and 15 patients in no-AMI group). In order to obtain a homogeneous population, inclusion criteria comprised of : male patients, right-handed, age between 20 and 30 years of age, with an ACL acute rupture (trauma within 4 weeks prior to inclusion) and patients with a score of $\geq 8/10$ on the Edinburgh Manual Laterality Questionnaire.¹⁰⁸ Patients were excluded if there was any contraindication to the MRI, previous ipsilateral ACL surgery, revision ACL rupture, contralateral knee ligament reconstruction and multiligament knee injury. Informed consent was given prior to data collection by the participant. This study had the approval of the committee for the protection of human subjects (CPP2019-05-037a / 2019-A00479-48/ 19.03.29.62256).

Sample size

The main objective of this study is to compare sensory-motor connectivity maps in resting-state fMRI between these 2 groups. In the absence of sufficient data from the literature to make reliable assumptions for a sample size calculation, 15 patients per group was defined as the minimum size required (size commonly used in the neuroimaging literature).

Data collection and assessments

All included patients underwent a clinical evaluation with diagnosis of presence or absence of AMI by a knee surgery expert (EC, MAD, NDN). Then, the patients underwent a brain fMRI with a resting sequence and a sequence during a mental imagery movement task (imagination

of knee flexion). The brain fMRI images were analyzed, according to standard procedures in the literature in this field.²⁵

MRI Acquisition

All participants underwent MRI exam using a 3-T MRI scanner (Philips Achieva, Inserm/UPS UMR1214 ToNIC Technical Platform, Toulouse, France) consisting of an anatomical T1-3D (voxel size=1x1x1 mm³), a resting-state fMRI (rs-fMRI) and a task-related fMRI. The fMRI data for rs-fMRI as for task-related fMRI were acquired using gradient echo-planar imaging (EPI) with the following parameters: TE = 30 ms, TR = 1.3 s, parallel imaging, 44 axial slices, a voxel size of 3x3x3 mm³.

Task-related fMRI

The subjects were instructed by way of a screen to imagine bending the knee several times or to stop imagination. The run was divided in “task” and “rest” blocks. During the “task” blocks, patients imagined performing bending the right knee (ImaL) or bending the right one (ImaR) according to the design (Figure 1). The block duration was 25 scans (32.5 s).

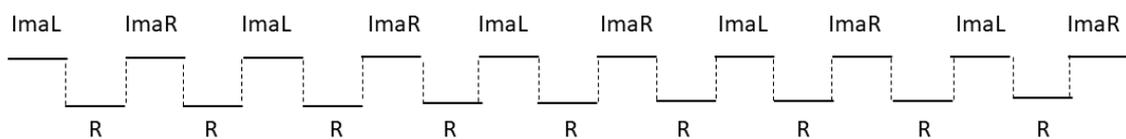


Figure 1: Task-related fMRI design

Data were analyzed by means of SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) implemented in Matlab (Mathworks, Natick, MA). EPI images were realigned, co-registered and normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) EPI template, and smoothed using an 8 mm FWHM kernel. Statistical analysis was performed in two steps. First, individual analyses were performed on each session. For each run, the blood–oxygen-level dependent (BOLD) response was modelled by convolving a vector specifying stimulus onsets with a canonical hemodynamic response function (HRF).³⁹ The head movements estimated during realignment were also taken in consideration in the model as regressor. A first level

analysis was performed to generate a single contrast image corresponding to each condition (activation minus rest task). The second step consisted in a group analysis in which previously obtained contrast images were combined in a second-level, random effect analysis. First, we examined the main effects i.e. Imagination cerebral pattern. To compare groups, contrast images were then entered in two sample t-tests. We report activation that survived a Family Wise Error (FWE) correction for multiple comparisons at voxel-level significance threshold $p < .05$ but given the conservative nature of random effects, we further explored our data at the uncorrected voxel-level significance threshold of $p < .001$ (minimum cluster size = 50).

Resting State-fMRI Preprocessing

Subjects received instructions to fix a cross, to relax thinking nothing in particular, and to not move. Data analysis was performed using SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and the CONN-fMRI FC toolbox, version 21.a (<http://www.nitrc.org/projects/conn>)¹⁵⁸. EPI images were realigned and normalized to the Montreal Neurological Institute EPI template and smoothed using an 8.0-mm full-width half maximum isotropic Gaussian filter. The head movements estimated during realignment were included in the model as confounding factors. Additionally, using the CompCor method^{10,158} to account for physiological noise, covariates were included in a principal component analysis (PCA) reduction of the signal from WM and CSF voxels, based on each individual's unique segmented WM and CSF masks. The residual BOLD time series was band-pass filtered over a low-frequency window of interest ($0.009 \text{ Hz} < f < 0.08 \text{ Hz}$).

Resting State-fMRI analysis: Multivariate pattern analysis

To determine regions without a priori that could be used as seed regions, we decided to use a data-driven, multivariate pattern analysis (MVPA), implemented in the connectome-MVPA CONN toolbox¹⁵⁸. The aim of this method, which has been used in previous studies,^{8,152,157} is to derive seeds based on the data, then to perform a post hoc analysis on the seeds to analyse brain connectivity patterns. The MVPA method computes functional connectivity patterns for each voxel by performing a PCA on the connectivity patterns between each single voxel and all the other voxels. Using this approach, we compared the two sessions (AMI group and No-AMI group) and identified regions that survived the false discovery rate (FDR) correction ($\text{FDR } p < .05$) at cluster level. The resulting clusters were used as seeds in a seed-to-voxels analysis.

Resting State-fMRI analysis: Seed-to-voxels analysis

We explored seed regions extracted from MVPA analysis and seed regions from an a priori anatomical definition using the CONN-toolbox atlas. In the first-level analysis, we calculated Pearson's correlation coefficient maps between the seeds' time courses and the time courses of all the other voxels in the brain. Correlation coefficients were converted to normally distributed scores using Fisher's transformation, to allow for second-level general linear model analyses. In the second-level analysis, we conducted a one-sample t test to determine connectivity maps for each ROI whatever the group. For each seed, we tested group differences on connectivity maps. We report regions that survived height and extent thresholds of $p < .001$ uncorrected at the voxel level and $p < 0.05$ p-FDR at the cluster level.

RESULTS

Patients Characteristics

Following exclusion, 28 patients were eligible for final analysis. 14 patients were in the group no AMI and 14 in the group with AMI. Patient characteristics are presented in Table 1. The mean age was 23.9 ± 3.0 years (range, 20-30). All patients were male, participating in a variety of sports. All the patients underwent fMRI according to the modalities specified in the methodology. The mean delay between the ACL rupture and the fMRI was 21.1 ± 7.7 days (range 5 - 39 days). The mean delay between the consultation by the specialist (Sport Doctor or/and Orthopaedic Surgeon) and the fMRI was 1.1 ± 2.3 days (Range, 0-8 days) (Table 2).

The mean time from ACL rupture to the inclusion consultation was 21.1 ± 7.7 days (range, 5-39 days). 6 patients had no knee brace (21,5%) at the time of their visit, while the other 22 (78.5%) had either a rigid (12 patients) or an articulated knee brace (10 patients). For those for whom a knee brace was recommended, the average wearing time was 12 days (1 to 28 days).

Baseline Function and Clinical Characteristics

In all cases, the ACL rupture occurred after sports related trauma, either during training (8 patients) or in competition (20 patients). The circumstances of the ACL rupture were during the practice of a pivoting sport in 26 patients (93%) and with contact for 24 patients (86%). The pre-injury Tegner, Lysholm and subjective IKDC Scores were 7.6 (range 4-10), 57.6 (range, 15-100) and 48.9 (range, 11-74) respectively (Table 3). The average VAS Score at the time of consultation was 2 (0-5).

On clinical examination, 5 patients had no joint effusion, while for the others, effusion was noted as trace for 13 patients, moderate for 4 patients and significant for 6. Only 10 patients (39.3%) at the time of consultation had no extension deficit. A quadriceps inhibition was observed in 11 patients (39%) all these patients were in the AMI group, and this was the only variable that was statistically different between the two groups (Table 4).

Table 1. Characteristics of the Study Population, stratified by Group

	Groupe No AMI n = 14	Groupe AMI n = 14	Analyzed Population (N=28)
Male gender, n (%)	14 (100)	14 (100)	28 (100)
Age, mean \pm SD, years	23.9 \pm 3.7	24 \pm 2.1	23.9 \pm 3.0
Delay Injury to inclusion, mean \pm SD, days	21.7 \pm 2.2	20.5 \pm 2.0	21.1 \pm 7.7
Delay inclusion to fMRI, mean \pm SD, days	0.8 \pm 1.6	1.4 \pm 2.8	1.1 \pm 2.3
Lysholm, mean \pm SD, score/100	59.2 \pm 16.6	56 \pm 24.8	57.6 \pm 20.8
Tegner, mean \pm SD, score/10	6.9 \pm 1.8	8.4 \pm 1.2	7.6 \pm 1.6
IKDC, mean \pm SD, score/100	50.8 \pm 9.4	46.9 \pm 16.5	48.9 \pm 13.3
VAS, mean \pm SD, score/10	1.71 \pm 0.5	2.36 \pm 0.6	2.0 \pm 2.0
Joint effusion, n (%)			
No effusion	1 (7)	4 (29)	5 (18)
Mild	9 (64)	4 (29)	13 (46)
Moderate	1 (7)	3 (21)	4 (14)
Major	3 (21)	3 (21)	6 (21)
Extension Deficit			
Yes	7	11	18
No	7	3	10
VMO inhibition			
Yes	0	11	11
No	14	3	17
Brace			
Yes	10	12	22
No	4	2	6

Data are presented as mean \pm SD or %.

Table 2. Characteristics of the Study Population, stratified by Group

	Grade No AMI (N=14)	Grades AMI (N=14)	Analyzed Population (N=28)	P-value
Male Sex, n (%)	14 (50)	14 (50)	28 (100)	
Age, mean ± SD, years	23.9±3.7	24±2.1	23.9±3.0	0.9019
Delay Injury to inclusion, mean ± SD, days	21.7±2.2	20.5± 2.0	21.1±7.7	0.6865

Data are presented as mean ± SD or %. T- Student test was performed, and Bonferroni correction was applied for statistical comparisons with significance set at P <.005.

Table 3 Patient-Reported Subjective Outcomes stratified by Group

	Grade No AMI (N=14)	Grades AMI (N=14)	Analyzed Population (N=28)	P-value
Lysholm, mean ± SD, score/100	59.2±16.6	56±24.8	57.6±20.8	0.6902
Tegner, mean ± SD, score/10	6.9±1.8	8.4±1.2	7.6±1.6	0.0179
IKDC, mean ± SD, score/100	50.8±9.4	46.9±16.5	48.9±13.3	0.4546
VAS, mean ± SD, score/10	1.71± 0.5	2.36±0.6	2.0±2.0	0.4117

Data are presented as mean ± SD or %. T- Student test was performed, and Bonferroni correction was applied for statistical comparisons with significance set at P <.005.

Table 4 : Clinical data from the inclusion visit stratified by Group.

	Group No AMI n = 14	Group AMI n = 14	Analyzed Population (N=28)	P-Value
Joint effusion				
<i>Yes</i>	13 (93)	10 (71)	23 (82)	0.139
<i>No</i>	1 (7)	4 (29)	5 (18)	
<i>No Effusion</i>	1 (7)	4 (29)	5 (18)	
<i>Mild</i>	9 (64)	4 (29)	13 (46)	
<i>Moderate</i>	1 (7)	3 (21)	4 (14)	
<i>Major</i>	3 (21)	3 (21)	6 (21)	
Extension Deficit				
<i>Yes</i>	7 (50)	11 (79)	18 (64)	0.115
<i>No</i>	7 (50)	3 (21)	10 (36)	
VMO inhibition				
<i>Yes</i>	0	11 (79)	11 (39)	<0.001
<i>No</i>	14 (100)	3 (21)	17 (61)	
Brace				
<i>Yes</i>	10 (71)	12 (86)	22 (79)	0.357
<i>No</i>	4 (29)	2 (14)	6 (21)	

Data are presented as n (%). Chi-squared test was performed, and Bonferroni correction was applied for statistical comparisons with significance set at P <.005.

Task-related fMRI

ImaL and ImaR (FWE $p < 0.05$) showed cerebral pattern activity (Figure 2) consistent with action imagination involving mainly the superior motor area but also frontal regions and subcortical regions such as the putamen. The cerebral pattern between ImaL and ImaR is spatially very close.

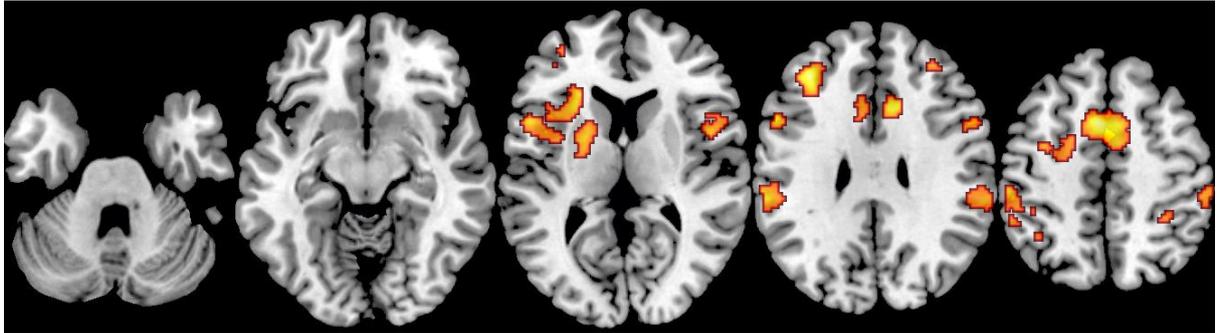


Figure 2 Main Effect of ImaL

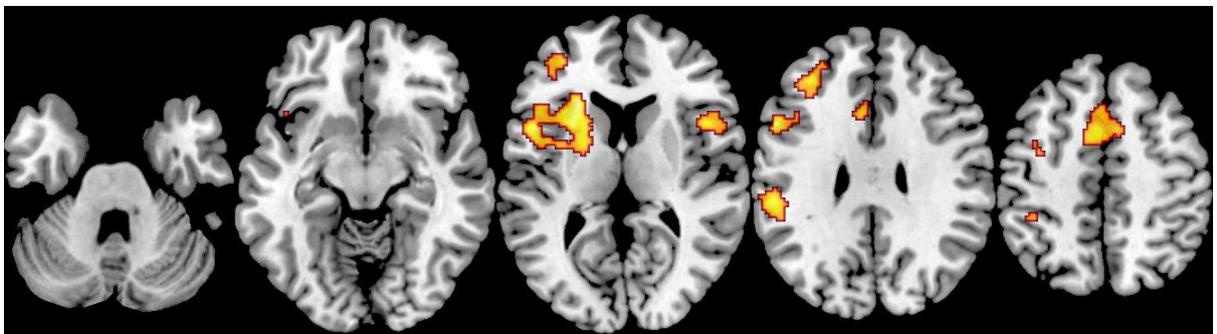


Figure 3: Main Effect of ImaR

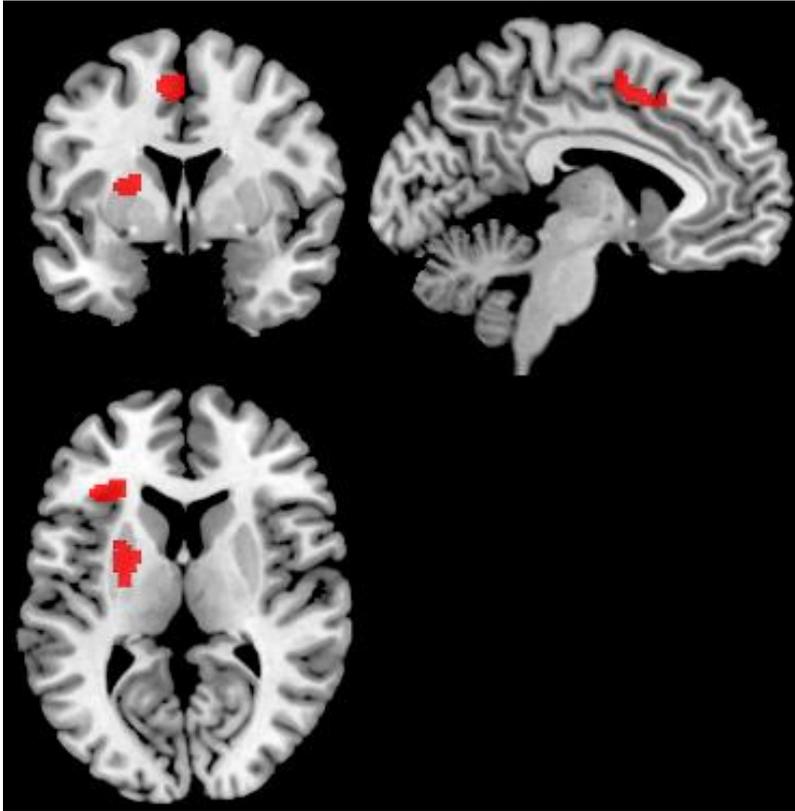


Figure 4: Intra AMI vs non AMI

3 regions demonstrated higher activation in patient with AMI compared to those without AMI group: putamen, superior motor area and the insula.

rs fMRI

MVPA results

The comparison using MVPA revealed 3 significant clusters (Figure 5). One region was discarded because it corresponds mainly to white matter. The two regions were Right Superior Parietal Lobule (RSPL) and the Left Frontal Pole (LFP) which have been used as seed.

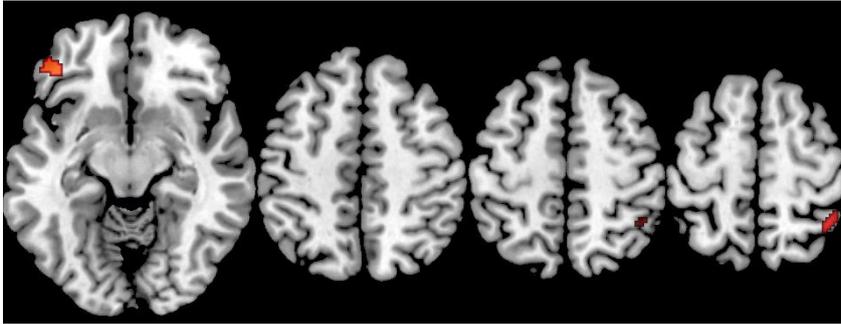


Figure 5

Seed-to-voxel results

The results showed significant group difference on FP-seed map and on RSPL-seed map (Figures 6 and 7).

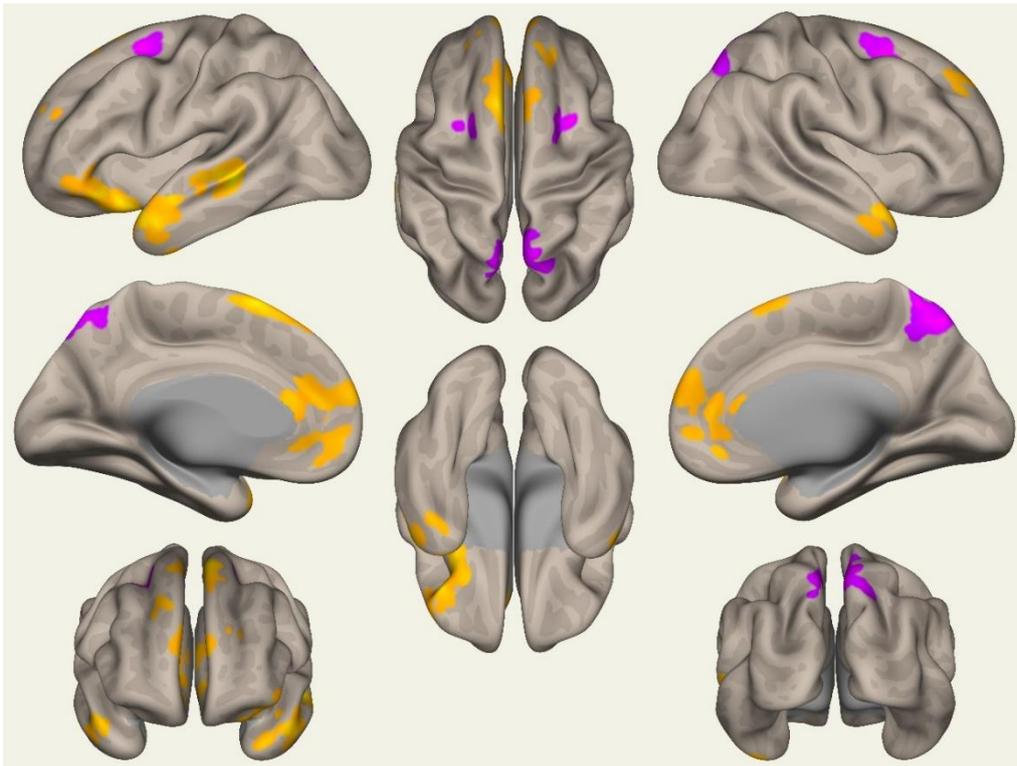


Figure 6: Group difference using Left frontal pole seed maps AMI > without AMI (yellow) /no AMI > AMI (purple)

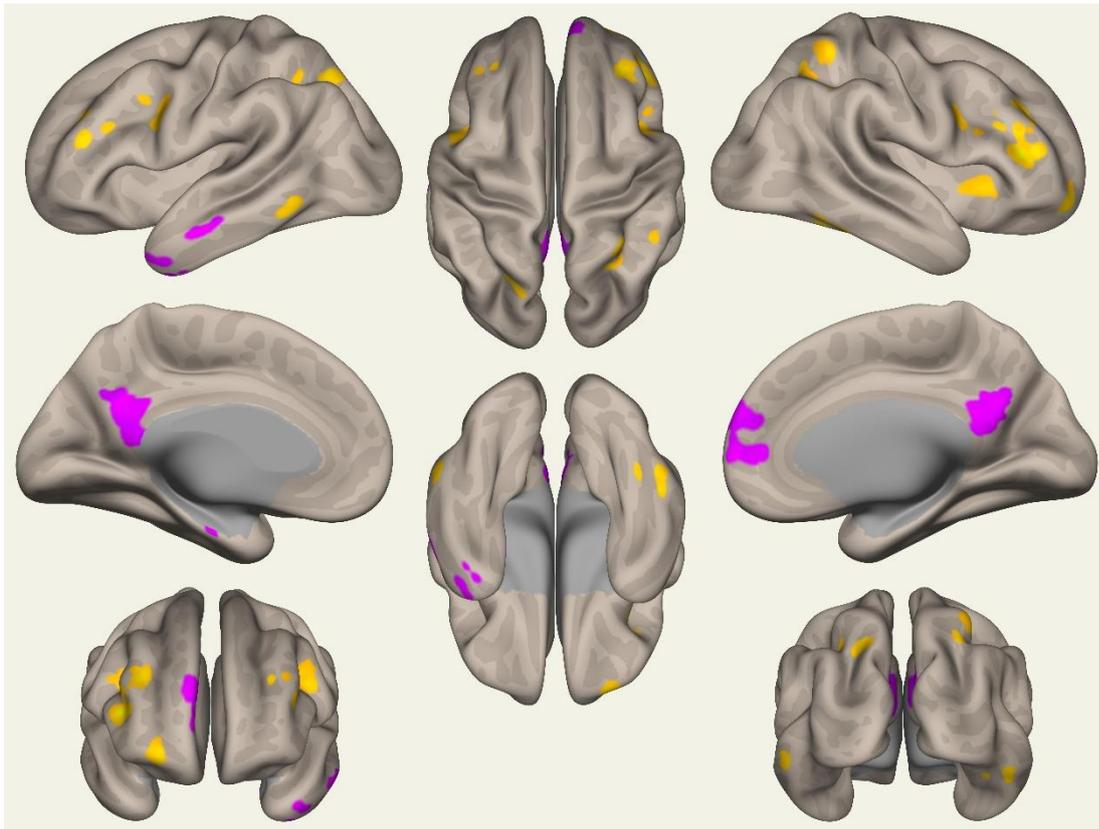


Figure 7: Group difference using right superior parietal lobule seed maps AMI > without AMI (yellow) /no AMI > AMI (purple)

The figure above showed that both maps (LFP-seed maps and RSPL-seed maps) showed a modulation of functional connectivity depending to the presence of AMI or not. Considering the LFP-seed map, the results showed higher functional connectivity in large frontal regions including medial part of frontal cortex and lower functional connectivity mainly in parieto-temporal junction. Considering the RSPL-seed map, the results showed higher frontal and parietal region activity and lower functional connectivity in medial region such as medial prefrontal cortex and posterior cingulate cortex.

Discussion

The main finding of this study was that on function brain MRI, a significant difference in activation of motor regions was observed between patients with AMI and those without AMI, following an acute ACL injury. More specifically, 3 regions showed a higher activation in AMI group: putamen, superior motor area and insula. On LFP-seed and RSPL-seed maps a

modulation of functional connectivity depending to the presence of AMI or not were also observed.

To our knowledge, this study is the first to demonstrate a direct link between AMI and central motor alterations. However, this finding is consistent with all previously published studies showing centrally mediated motor changes after ACL rupture.^{105,122} It has also been shown that these alterations in cognitive (such as reaction time, speed of information processing, short-term memory) and motor functions are the cause of severe short- and long-term complications (knee stiffness, risk of new injuries, early arthrosis).^{2,9,73,87,114,134,150,160} AMI is a major contributor to the aetiology of these complications frequently observed following ACL injury and surgery.

AMI can be defined as a deficit of active knee extension, resulting from an altered contraction of the quadriceps femoris muscle, particularly the VMO, due to a central reflex, and is often associated with a contracture of the hamstrings. Following knee injury, joint damage modifies the response of sensory receptors with a profound effect on excitability in the frontal motor cortex (theta) associated with a spinal reflex that typically produces a flexor activation and extensor inhibition pattern.^{24,127} This pathophysiology provides a pathoanatomical explanation for the extension deficit observed after knee injuries. Our study confirms the central origin of AMI with a difference in activation of 3 motor regions in fMRI associated with a modulation of functional connectivity in the AMI Group.

Our study also showed a significant difference between the 2 groups regarding VMO contraction. A quadriceps inhibition was observed in 11 patients and all these patients were in the AMI group. Moreover, only 10 patients at the time of consultation had no extension deficit. These findings are consistent with our study based on 300 patients with acute ACL rupture. Over half of them in this study with an acute ACL injury exhibited features of AMI. The majority (79.4%) were easily reversible with specific exercises. Furthermore, increasing delay between injury and the first appointment was associated with less risk of AMI in the same study.¹⁴² This is also consistent with empirical observation in clinical practice whereby those with chronic ACL injuries rarely present with extension deficit or quadriceps activation failure. However, it is also clear from empirical observation that left untreated not all cases of AMI improve with time. The exact mechanism for reversing AMI is not answered by the current study, however we can hypothesize that the reversibility of this central reflex mechanism is

related to higher centre changes that may be modifiable and should be the source of future study.

The confirmation by our fMRI study of central alterations in patients presenting an AMI after recent ACL rupture explains the limited effectiveness of the specific treatment modalities described in the literature.^{11,22,23,31,45,47,56,57,70,72,75,84,85,90,106,109,114,116,140} Most of the therapeutic interventions for AMI aim to alter motor excitability using disinhibitory mechanisms.⁵⁴ A scoping review of the efficacy of interventions published in 2019 demonstrated low-level evidence to support neuromuscular electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation, and even lower evidence to support ultrasound therapy and vibration. Taping, bracing, application of heat and soft tissue release

strategies demonstrated minimal or no benefit in the management of AMI. Cryotherapy and physical exercises should form the mainstays of management of AMI. Exercise should include traditional quadriceps and hamstring muscles open chain exercises with resistance, progressive closed chain strengthening exercises, as well as hamstring fatiguing exercises.¹⁴⁴ In a recent study, an innovative neuromotor reprogramming method demonstrated improvements in VMO activation and extension deficits in patients with AMI.²⁹ What is certain is that the therapeutic modalities of a recent ACL rupture are globally not satisfactory, mainly because the diagnosis of AMI is almost never made even

Despite the significant incidence of AMI (60% of primary ACL rupture), it is almost certainly underdiagnosed in patient following ACL rupture. This can be attributed to it being a relatively novel concept, and that its presentation is highly variable. Indeed, many clinicians will recognise various aspects of AMI, but not diagnose or grade it. Subsequently therapeutic modalities currently used to treat AMI are likely to haphazard and unsatisfactory. In the current study, a pathoanatomical explanation of this poorly understood mechanism has been identified, and will hopefully alert practitioners to its presence, aid their recognition of the problem, guide management and stimulate further research on this important topic.

Limitations

The main limitation of this study was mostly the small number of patients included in this study, however the number included in the final analysis was consistent with power sample size

calculations. Furthermore, all patients were male and right-handed, which on one hand provides a homogeneous patient population but further research is required to confirm if these findings apply to female and left-handed patients.

Conclusions

Our study demonstrated that after an acute ACL injury, patients with AMI had significantly poorer VMO contraction compared to those without AMI. A significant difference on functional brain MRI in activation of motor brain areas between patients with AMI and those without AMI was observed as was modulation of functional connectivity. These findings may provide an explanation for the large variability in the occurrence and presentation of AMI after severe knee injuries.

13- Bibliographie

1. Ajita R. Galen and his contribution to anatomy: a review. *J Evol Med Dent Sci.* 2015;4(26):4509-4517.
2. Amin S, Baker K, Niu J, et al. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):189-198. doi:10.1002/art.24182
3. Anderson MJ, Browning WM, Urband CE, Kluczynski MA, Bisson LJ. A Systematic Summary of Systematic Reviews on the Topic of the Anterior Cruciate Ligament. *Orthop J Sports Med.* 2016;4(3):2325967116634074. doi:10.1177/2325967116634074
4. Andrushko JW, Gould LA, Farthing JP. Contralateral effects of unilateral training: sparing of muscle strength and size after immobilization. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018;43(11):1131-1139. doi:10.1139/apnm-2018-0073
5. Baker LA, Kirkpatrick B, Rosa GJM, et al. Genome-wide association analysis in dogs implicates 99 loci as risk variants for anterior cruciate ligament rupture. *PloS One.* 2017;12(4):e0173810. doi:10.1371/journal.pone.0173810
6. Baumeister J, Reinecke K, Schubert M, Weiss M. Altered electrocortical brain activity after ACL reconstruction during force control. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2011;29(9):1383-1389. doi:10.1002/jor.21380
7. Baumeister J, Reinecke K, Weiss M. Changed cortical activity after anterior cruciate ligament reconstruction in a joint position paradigm: an EEG study. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(4):473-484. doi:10.1111/j.1600-0838.2007.00702.x
8. Beaty RE, Benedek M, Barry Kaufman S, Silvia PJ. Default and Executive Network Coupling Supports Creative Idea Production. *Sci Rep.* 2015;5(1):10964. doi:10.1038/srep10964
9. Becker R, Berth A, Nehring M, Awiszus F. Neuromuscular quadriceps dysfunction prior to osteoarthritis of the knee. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2004;22(4):768-773. doi:10.1016/j.orthres.2003.11.004
10. Behzadi Y, Restom K, Liao J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage.* 2007;37(1):90-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
11. Blackburn JT, Pamukoff DN, Sakr M, Vaughan AJ, Berkoff DJ. Whole Body and Local Muscle Vibration Reduce Artificially Induced Quadriceps Arthrogenic Inhibition. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(11):2021-2028. doi:10.1016/j.apmr.2014.07.393
12. Blockley NJ. An observation concerning the flexor muscles during recovery of function after dislocation of the elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 1954;36-A(4):833-840.
13. Boden BP, Sheehan FT, Torg JS, Hewett TE. Noncontact anterior cruciate ligament injuries: mechanisms and risk factors. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(9):520-527. doi:10.5435/00124635-201009000-00003
14. Bremner CB, Holcomb WR, Brown CD, Perreault ME. The Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation in Improving Voluntary Activation of the Quadriceps: A Critically Appraised Topic. *J Sport Rehabil.* 2017;26(4):316-323. doi:10.1123/jsr.2015-0100

15. Brown CA, McAdams TR, Harris AHS, Maffulli N, Safran MR. ACL reconstruction in patients aged 40 years and older: a systematic review and introduction of a new methodology score for ACL studies. *Am J Sports Med.* 2013;41(9):2181-2190. doi:10.1177/0363546513481947
16. Cavanagh JF, Frank MJ. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci.* 2014;18(8):414-421. doi:10.1016/j.tics.2014.04.012
17. Cecava ND, Dieckman S, Banks KP, Mansfield LT. Traumatic knee injury: correlation of radiographic effusion size with the presence of internal derangement on magnetic resonance imaging. *Emerg Radiol.* 2018;25(5):479-487. doi:10.1007/s10140-018-1605-z
18. Clayton RAE, Court-Brown CM. The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury.* 2008;39(12):1338-1344. doi:10.1016/j.injury.2008.06.021
19. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(7):1326-1333.
20. Criss CR, Melton MS, Ulloa SA, et al. Rupture, reconstruction, and rehabilitation: A multi-disciplinary review of mechanisms for central nervous system adaptations following anterior cruciate ligament injury. *The Knee.* 2021;30:78-89. doi:10.1016/j.knee.2021.03.009
21. Criss CR, Onate JA, Grooms DR. Neural activity for hip-knee control in those with anterior cruciate ligament reconstruction: A task-based functional connectivity analysis. *Neurosci Lett.* 2020;730:134985. doi:10.1016/j.neulet.2020.134985
22. Davis AG, Pietrosimone BG, Ingersoll CD, Pugh K, Hart JM. Quadriceps function after exercise in patients with anterior cruciate ligament-reconstructed knees wearing knee braces. *J Athl Train.* 2011;46(6):615-620. doi:10.4085/1062-6050-46.6.615
23. Delaloye JR, Murar J, Sánchez MG, et al. How to Rapidly Abolish Knee Extension Deficit After Injury or Surgery: A Practice-Changing Video Pearl From the Scientific Anterior Cruciate Ligament Network International (SANTI) Study Group. *Arthrosc Tech.* 2018;7(6):e601-e605. doi:10.1016/j.eats.2018.02.006
24. Delaloye JR, Murar J, Vieira TD, et al. Knee Extension Deficit in the Early Postoperative Period Predisposes to Cyclops Syndrome After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Risk Factor Analysis in 3633 Patients From the SANTI Study Group Database. *Am J Sports Med.* 2020;48(3):565-572. doi:10.1177/0363546519897064
25. Démaret Marc-Antoine. *Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de l'inhibition musculaire arthrogénique dans les suites d'une rupture du ligament croisé antérieur.* Thèse de Médecine. Université Toulouse 3 Paul Sabatier; 2019.
26. Dhillon MS, Bali K, Prabhakar S. Differences among mechanoreceptors in healthy and injured anterior cruciate ligaments and their clinical importance. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2(1):38-43.
27. Diekfuss JA, Grooms DR, Yuan W, et al. Does brain functional connectivity contribute to musculoskeletal injury? A preliminary prospective analysis of a neural biomarker of ACL injury risk. *J Sci Med Sport.* 2019;22(2):169-174. doi:10.1016/j.jsams.2018.07.004
28. Dinomais M. *Etude du cortex sensori-moteur en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle : du sujet sain à l'enfant avec paralysie cérébrale.* phdthesis. Université d'Angers; 2013. Accessed September 12, 2022. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01021084>

29. Dos Anjos T, Gabriel F, Vieira TD, Hopper GP, Sonnery-Cottet B. Neuromotor Treatment of Arthrogenic Muscle Inhibition Following Knee Injury or Surgery. *Sports Health*. Submitted.
30. Drechsler WI, Cramp MC, Scott OM. Changes in muscle strength and EMG median frequency after anterior cruciate ligament reconstruction. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98(6):613-623. doi:10.1007/s00421-006-0311-9
31. Drover JM, Forand DR, Herzog W. Influence of Active Release Technique on Quadriceps Inhibition and Strength: A Pilot Study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(6):408-413. doi:10.1016/j.jmpt.2004.05.006
32. Dutaillis B, Maniar N, Opar DA, Hickey JT, Timmins RG. Lower Limb Muscle Size after Anterior Cruciate Ligament Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2021;51(6):1209-1226. doi:10.1007/s40279-020-01419-0
33. Farthing JP, Chilibeck PD, Binsted G. Cross-Education of Arm Muscular Strength Is Unidirectional in Right-Handed Individuals. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(9):1594-1600. doi:10.1249/01.mss.0000177588.74448.75
34. Felson DT, Niu J, McClellan C, et al. Knee buckling: prevalence, risk factors, and associated limitations in function. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):534-540. doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00005
35. Flanagan SD, Proessl F, Dunn-Lewis C, et al. Differences in brain structure and theta burst stimulation-induced plasticity implicate the corticomotor system in loss of function after musculoskeletal injury. *J Neurophysiol*. 2021;125(4):1006-1021. doi:10.1152/jn.00689.2020
36. Fontanier V. unpublished work. Published online 2022.
37. Foxe JJ, Snyder AC. The Role of Alpha-Band Brain Oscillations as a Sensory Suppression Mechanism during Selective Attention. *Front Psychol*. 2011;2:154. doi:10.3389/fpsyg.2011.00154
38. Freeman S, Mascia A, McGill S. Arthrogenic neuromusculature inhibition: a foundational investigation of existence in the hip joint. *Clin Biomech Bristol Avon*. 2013;28(2):171-177. doi:10.1016/j.clinbiomech.2012.11.014
39. Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *NeuroImage*. 1998;7(1):30-40. doi:10.1006/nimg.1997.0306
40. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*. 2003;19(4):1273-1302. doi:10.1016/S1053-8119(03)00202-7
41. Gabel CP, Guy B, Mokhtarinia HR, Melloh M. Slacklining: A narrative review on the origins, neuromechanical models and therapeutic use. *World J Orthop*. 2021;12(6):360-375. doi:10.5312/wjo.v12.i6.360
42. Gabler C, Kitzman PH, Mattacola CG. Targeting Quadriceps Inhibition with Electromyographic Biofeedback: A Neuroplastic Approach. *Crit Rev Biomed Eng*. 2013;41(2):125-135. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.2013008373
43. Gage A, Kluczynski MA, Bisson LJ, Marzo JM. Factors Associated With a Delay in Achieving Full Knee Extension Before Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med*. 2019;7(3):232596711982954. doi:10.1177/2325967119829547

44. Germano Maciel D, Santos Cerqueira M, Gabbett TJ, Elsangedy HM, de Brito Vieira WH. Should We Trust Perceived Effort for Loading Control and Resistance Exercise Prescription After ACL Reconstruction? *Sports Health*. 2022;14(5):764-769. doi:10.1177/19417381211041289
45. Gibbons CE, Pietrosimone BG, Hart JM, Saliba SA, Ingersoll CD. Transcranial Magnetic Stimulation and Volitional Quadriceps Activation. *J Athl Train*. 2010;45(6):570-579. doi:10.4085/1062-6050-45.6.570
46. Giesche F, Stief F, Groneberg DA, Wilke J. Effect of unplanned athletic movement on knee mechanics: a systematic review with multilevel meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2021;55(23):1366-1378. doi:10.1136/bjsports-2021-103933
47. Glaviano NR, Langston WT, Hart JM, Saliba S. Influence of patterned electrical neuromuscular stimulation on quadriceps activation in individuals with knee joint injury. *Int J Sports Phys Ther*. 2014;9(7):915-923.
48. Grindem H, Engebretsen L, Axe M, Snyder-Mackler L, Risberg MA. Activity and functional readiness, not age, are the critical factors for second anterior cruciate ligament injury — the Delaware-Oslo ACL cohort study. *Br J Sports Med*. 2020;54(18):1099-1102. doi:10.1136/bjsports-2019-100623
49. Grindem H, Granan LP, Risberg MA, Engebretsen L, Snyder-Mackler L, Eitzen I. How does a combined preoperative and postoperative rehabilitation programme influence the outcome of ACL reconstruction 2 years after surgery? A comparison between patients in the Delaware-Oslo ACL Cohort and the Norwegian National Knee Ligament Registry. *Br J Sports Med*. 2015;49(6):385-389. doi:10.1136/bjsports-2014-093891
50. Grooms DR, Page SJ, Nichols-Larsen DS, Chaudhari AMW, White SE, Onate JA. Neuroplasticity Associated With Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(3):180-189. doi:10.2519/jospt.2017.7003
51. Grooms DR, Page SJ, Onate JA. Brain Activation for Knee Movement Measured Days Before Second Anterior Cruciate Ligament Injury: Neuroimaging in Musculoskeletal Medicine. *J Athl Train*. 2015;50(10):1005-1010. doi:10.4085/1062-6050-50.10.02
52. Harding AEB. Arthritic muscular atrophy. *J Pathol Bacteriol*. 1925;28(2):179-187. doi:10.1002/path.1700280208
53. Harding B. An investigation into the cause of arthritic muscular atrophy. *Lancet*. Published online 1929:433-434.
54. Harkey MS, Gribble PA, Pietrosimone BG. Disinhibitory Interventions and Voluntary Quadriceps Activation: A Systematic Review. *J Athl Train*. 2014;49(3):411-421. doi:10.4085/1062-6050-49.1.04
55. Hart HF, Culvenor AG, Collins NJ, et al. Knee kinematics and joint moments during gait following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2016;50(10):597-612. doi:10.1136/bjsports-2015-094797
56. Hart JM, Kuenze CM, Diduch DR, Ingersoll CD. Quadriceps muscle function after rehabilitation with cryotherapy in patients with anterior cruciate ligament reconstruction. *J Athl Train*. 2014;49(6):733-739. doi:10.4085/1062-6050-49.3.39
57. Hart JM, Kuenze CM, Pietrosimone BG, Ingersoll CD. Quadriceps function in anterior cruciate ligament-deficient knees exercising with transcutaneous electrical nerve stimulation and

- cryotherapy: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2012;26(11):974-981. doi:10.1177/0269215512438272
58. Hart JM, Pietrosimone B, Hertel J, Ingersoll CD. Quadriceps activation following knee injuries: a systematic review. *J Athl Train.* 2010;45(1):87-97. doi:10.4085/1062-6050-45.1.87
 59. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10(5):361-374. doi:10.1016/S1050-6411(00)00027-4
 60. Honey CJ, Kotter R, Breakspear M, Sporns O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(24):10240-10245. doi:10.1073/pnas.0701519104
 61. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(6):2035-2040. doi:10.1073/pnas.0811168106
 62. Hopkins JT, Ingersoll CD. Arthrogenic Muscle inhibition: A Limiting Factor in Joint Rehabilitation. *J Sport Rehabil.* 2000;9(2):135-159. doi:10.1123/jsr.9.2.135
 63. Hsu CC, Chen WM, Chen SR, Tseng YT, Lin PC. Effectiveness of Music Listening in Patients With Total Knee Replacement During CPM Rehabilitation. *Biol Res Nurs.* 2016;18(1):68-75. doi:10.1177/1099800415572147
 64. Hurley M, O'Flanagan S, Newham D. Isokinetic and isometric muscle strength and inhibition after elbow arthroplasty. *J Orthop Rheumatol.* 1991;4:83-95.
 65. Jiganti MR, Meyer BC, Chang E, Romanelli DA, An YW. Altered cortical activation after anterior cruciate ligament reconstruction during single-leg balance task. *Transl SPORTS Med.* 2020;3(5):496-503. doi:10.1002/tsm2.164
 66. Johnson AK, Palmieri-Smith RM, Lepley LK. Contribution of Neuromuscular Factors to Quadriceps Asymmetry After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Athl Train.* 2018;53(4):347-354. doi:10.4085/1062-6050-463-16
 67. Kandel ER, ed. *Principles of Neural Science.* 5th ed. McGraw-Hill; 2013.
 68. Kapreli E, Athanasopoulos S, Gliatis J, et al. Anterior Cruciate Ligament Deficiency Causes Brain Plasticity: A Functional MRI Study. *Am J Sports Med.* 2009;37(12):2419-2426. doi:10.1177/0363546509343201
 69. Keays SL, Bullock-Saxton JE, Newcombe P, Keays AC. The relationship between knee strength and functional stability before and after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2003;21(2):231-237. doi:10.1016/S0736-0266(02)00160-2
 70. Kim KM, Davis B, Hertel J, Hart J. Effects of Kinesio taping in patients with quadriceps inhibition: A randomized, single-blinded study. *Phys Ther Sport Off J Assoc Chart Physiother Sports Med.* 2017;24:67-73. doi:10.1016/j.pts.2016.08.015
 71. Konishi Y, Kinugasa R, Oda T, Tsukazaki S, Fukubayashi T. Relationship between muscle volume and muscle torque of the hamstrings after anterior cruciate ligament lesion. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(11):2270-2274. doi:10.1007/s00167-012-1888-7
 72. Konishi Y, McNair PJ, Rice DA. TENS Alleviates Muscle Weakness Attributable to Attenuation of Ia Afferents. *Int J Sports Med.* 2017;38(3):253-257. doi:10.1055/s-0042-118183

73. Konishi Y, Oda T, Tsukazaki S, Kinugasa R, Fukubayashi T. Relationship between quadriceps femoris muscle volume and muscle torque at least 18 months after anterior cruciate ligament reconstruction. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22(6):791-796. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01332.x
74. Konishi Y, Yoshii R, Ingersoll CD. Gamma Loop Dysfunction as a Possible Neurophysiological Mechanism of Arthrogenic Muscle Inhibition: A Narrative Review of the Literature. *J Sport Rehabil*. 2022;31(6):736-741. doi:10.1123/jsr.2021-0232
75. Kuenze C, Eltoukhy M, Kelly A, Kim CY. Impact of quadriceps strengthening on response to fatiguing exercise following ACL reconstruction. *J Sci Med Sport*. 2017;20(1):6-11. doi:10.1016/j.jsams.2016.04.015
76. Kuenze CM, Kelly AR, Jun HP, Eltoukhy M. Unilateral Quadriceps Strengthening With Disinhibitory Cryotherapy and Quadriceps Symmetry After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Athl Train*. 2017;52(11):1010-1018. doi:10.4085/1062-6050-52.10.13
77. Lebon F, Guillot A, Collet C. Increased Muscle Activation Following Motor Imagery During the Rehabilitation of the Anterior Cruciate Ligament. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012;37(1):45-51. doi:10.1007/s10484-011-9175-9
78. Lectures on the Diseases of the Nervous System I Lectures on the Diseases of the Nervous System, delivered at La Salpêtrière. By J. M. Charcot. Translated by George Sigerson, M.D. Sydenham Society. London, 1877. *Br Foreign Medico-Chir Rev*. 1877;60(119):180-181.
79. Lehmann T, Büchel D, Mouton C, Gokeler A, Seil R, Baumeister J. Functional Cortical Connectivity Related to Postural Control in Patients Six Weeks After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:655116. doi:10.3389/fnhum.2021.655116
80. Lent M, Drost M, Wildenberg FAJM van den. EMG Profiles of ACL-Deficient Patients During Walking: The Influence of Mild Fatigue. *Int J Sports Med*. 1994;15(08):508-514. doi:10.1055/s-2007-1021096
81. Lepley AS, Gribble PA, Thomas AC, Tevald MA, Sohn DH, Pietrosimone BG. Quadriceps neural alterations in anterior cruciate ligament reconstructed patients: A 6-month longitudinal investigation. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(6):828-839. doi:10.1111/sms.12435
82. Lepley AS, Grooms DR, Burland JP, Davi SM, Kinsella-Shaw JM, Lepley LK. Quadriceps muscle function following anterior cruciate ligament reconstruction: systemic differences in neural and morphological characteristics. *Exp Brain Res*. 2019;237(5):1267-1278. doi:10.1007/s00221-019-05499-x
83. Lepley AS, Lepley LK. Mechanisms of Arthrogenic Muscle Inhibition. *J Sport Rehabil*. 2022;31(6):707-716. doi:10.1123/jsr.2020-0479
84. Lepley LK, Wojtys EM, Palmieri-Smith RM. Combination of eccentric exercise and neuromuscular electrical stimulation to improve biomechanical limb symmetry after anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Biomech Bristol Avon*. 2015;30(7):738-747. doi:10.1016/j.clinbiomech.2015.04.011
85. Lepley LK, Wojtys EM, Palmieri-Smith RM. Combination of eccentric exercise and neuromuscular electrical stimulation to improve quadriceps function post-ACL reconstruction. *The Knee*. 2015;22(3):270-277. doi:10.1016/j.knee.2014.11.013

86. Lewek M, Rudolph K, Axe M, Snyder-Mackler L. The effect of insufficient quadriceps strength on gait after anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Biomech Bristol Avon*. 2002;17(1):56-63. doi:10.1016/s0268-0033(01)00097-3
87. Lindström M, Strandberg S, Wredmark T, Felländer-Tsai L, Henriksson M. Functional and muscle morphometric effects of ACL reconstruction. A prospective CT study with 1 year follow-up. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(4):431-442. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01417.x
88. Lisee C, Lepley AS, Birchmeier T, O'Hagan K, Kuenze C. Quadriceps Strength and Volitional Activation After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*. 2019;11(2):163-179. doi:10.1177/1941738118822739
89. Loro WA, Thelen MD, Rosenthal MD, Stoneman PD, Ross MD. The effects of cryotherapy on quadriceps electromyographic activity and isometric strength in patient in the early phases following knee surgery. *J Orthop Surg*. 2019;27(1):230949901983145. doi:10.1177/2309499019831454
90. Lowe T, Dong XN. The Use of Hamstring Fatigue to Reduce Quadriceps Inhibition After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Percept Mot Skills*. 2018;125(1):81-92. doi:10.1177/0031512517735744
91. Luc-Harkey BA, Harkey MS, Pamukoff DN, et al. Greater intracortical inhibition associates with lower quadriceps voluntary activation in individuals with ACL reconstruction. *Exp Brain Res*. 2017;235(4):1129-1137. doi:10.1007/s00221-017-4877-8
92. Magnus CRA, Barss TS, Lanovaz JL, Farthing JP. Effects of cross-education on the muscle after a period of unilateral limb immobilization using a shoulder sling and swathe. *J Appl Physiol*. 2010;109(6):1887-1894. doi:10.1152/jappphysiol.00597.2010
93. Mannion S, Mtintsilana A, Posthumus M, et al. Genes encoding proteoglycans are associated with the risk of anterior cruciate ligament ruptures. *Br J Sports Med*. 2014;48(22):1640-1646. doi:10.1136/bjsports-2013-093201
94. Marketos SG, Skiadas PK. Galen: a pioneer of spine research. *Spine*. 1999;24(22):2358-2362. doi:10.1097/00007632-199911150-00012
95. Marot V, Justo A, Alshanquiti A, et al. Simple Knee Value: a simple evaluation correlated to existing knee PROMs. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021;29(6):1952-1959. doi:10.1007/s00167-020-06281-1
96. Mayr HO, Weig TG, Plitz W. Arthrofibrosis following ACL reconstruction? reasons and outcome. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004;124(8):518-522. doi:10.1007/s00402-004-0718-x
97. McLntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp*. 1994;2(1-2):2-22. doi:10.1002/hbm.460020104
98. McNair PJ, Wood GA. Frequency analysis of the EMG from the quadriceps of anterior cruciate ligament deficient individuals. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1993;33(1):43-48.
99. MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH. Accessed September 7, 2022. https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostic-et-actes/submit?snatnav=&annee=2019&type_cat_etab=deux&type_code=ccam&code=NFMC003&niveau=0&codh=0000000000

100. McVey ED, Palmieri RM, Docherty CL, Zinder SM, Ingersoll CD. Arthrogenic Muscle Inhibition in the Leg Muscles of Subjects Exhibiting Functional Ankle Instability. *Foot Ankle Int.* 2005;26(12):1055-1061. doi:10.1177/107110070502601210
101. Mercier C, Aballea A, Vargas CD, Paillard J, Sirigu A. Vision without Proprioception Modulates Cortico-spinal Excitability during Hand Motor Imagery. *Cereb Cortex.* 2008;18(2):272-277. doi:10.1093/cercor/bhm052
102. Miao X, Huang H, Hu X, Li D, Yu Y, Ao Y. The characteristics of EEG power spectra changes after ACL rupture. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170455. doi:10.1371/journal.pone.0170455
103. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Vandenborne K, Snyder-Mackler L. Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(5):1047-1053. doi:10.2106/JBJS.D.01992
104. Needle AR, Lepley AS, Grooms DR. Central Nervous System Adaptation After Ligamentous Injury: a Summary of Theories, Evidence, and Clinical Interpretation. *Sports Med.* 2017;47(7):1271-1288. doi:10.1007/s40279-016-0666-y
105. Neto T, Sayer T, Theisen D, Mierau A. Functional Brain Plasticity Associated with ACL Injury: A Scoping Review of Current Evidence. *Neural Plast.* 2019;2019:1-17. doi:10.1155/2019/3480512
106. Norte G, Rush J, Sherman D. Arthrogenic Muscle Inhibition: Best Evidence, Mechanisms, and Theory for Treating the Unseen in Clinical Rehabilitation. *J Sport Rehabil.* Published online 2021:1-19. doi:10.1123/jsr.2021-0139
107. Nyland J, Gamble C, Franklin T, Caborn DNM. Permanent knee sensorimotor system changes following ACL injury and surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2017;25(5):1461-1474. doi:10.1007/s00167-017-4432-y
108. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
109. Oliveira AKA, Borges DT, Lins CAA, Cavalcanti RL, Macedo LB, Brasileiro JS. Immediate effects of Kinesio Taping(®) on neuromuscular performance of quadriceps and balance in individuals submitted to anterior cruciate ligament reconstruction: A randomized clinical trial. *J Sci Med Sport.* 2016;19(1):2-6. doi:10.1016/j.jsams.2014.12.002
110. Palmieri RM. Arthrogenic muscle response to a simulated ankle joint effusion. *Br J Sports Med.* 2004;38(1):26-30. doi:10.1136/bjism.2002.001677
111. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA. The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train.* 2004;39(3):268-277.
112. Palmieri RM, Tom JA, Edwards JE, et al. Arthrogenic muscle response induced by an experimental knee joint effusion is mediated by pre- and post-synaptic spinal mechanisms. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol.* 2004;14(6):631-640. doi:10.1016/j.jelekin.2004.06.002
113. Palmieri-Smith RM, Kreinbrink J, Ashton-Miller JA, Wojtys EM. Quadriceps inhibition induced by an experimental knee joint effusion affects knee joint mechanics during a single-legged drop landing. *Am J Sports Med.* 2007;35(8):1269-1275. doi:10.1177/0363546506296417

114. Palmieri-Smith RM, Lepley LK. Quadriceps Strength Asymmetry After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Alters Knee Joint Biomechanics and Functional Performance at Time of Return to Activity. *Am J Sports Med.* 2015;43(7):1662-1669. doi:10.1177/0363546515578252
115. Palmieri-Smith RM, Thomas AC. A neuromuscular mechanism of posttraumatic osteoarthritis associated with ACL injury. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(3):147-153. doi:10.1097/JES.0b013e3181aa6669
116. Pamukoff DN, Pietrosimone B, Lewek MD, et al. Whole-Body and Local Muscle Vibration Immediately Improve Quadriceps Function in Individuals With Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(7):1121-1129. doi:10.1016/j.apmr.2016.01.021
117. Pastora-Bernal JM, Estebanez-Pérez MJ, Lucena-Anton D, García-López FJ, Bort-Carballo A, Martín-Valero R. The Effectiveness and Recommendation of Motor Imagery Techniques for Rehabilitation after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021;10(3):428. doi:10.3390/jcm10030428
118. Picot B. *Influence de la plasticité proprioceptive sur la biomécanique des changements de direction au handball: implications pour le risque de rupture du LCA.* Thèse de Sciences. Université de Bretagne Occidentale; 2022.
119. Pietrosimone BG, McLeod MM, Lepley AS. A theoretical framework for understanding neuromuscular response to lower extremity joint injury. *Sports Health.* 2012;4(1):31-35. doi:10.1177/1941738111428251
120. Pietrosimone BG, Saliba SA, Hart JM, Hertel J, Ingersoll CD. Contralateral effects of disinhibitory tens on quadriceps function in people with knee osteoarthritis following unilateral treatment. *North Am J Sports Phys Ther NAJSPT.* 2010;5(3):111-121.
121. Pinto FG, Thauinat M, Daggett M, et al. Hamstring Contracture After ACL Reconstruction Is Associated With an Increased Risk of Cyclops Syndrome. *Orthop J Sports Med.* 2017;5(1):2325967116684121. doi:10.1177/2325967116684121
122. Piskin D, Benjaminse A, Dimitrakis P, Gokeler A. Neurocognitive and Neurophysiological Functions Related to ACL Injury: A Framework for Neurocognitive Approaches in Rehabilitation and Return-to-Sports Tests. *Sports Health.* 2022;14(4):549-555. doi:10.1177/19417381211029265
123. Quelard B, Sonnery-Cottet B, Zayni R, Ogassawara R, Prost T, Chambat P. Preoperative factors correlating with prolonged range of motion deficit after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2010;38(10):2034-2039. doi:10.1177/0363546510370198
124. Ranganathan VK, Siemionow V, Liu JZ, Sahgal V, Yue GH. From mental power to muscle power—gaining strength by using the mind. *Neuropsychologia.* 2004;42(7):944-956. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.11.018
125. Raymond F. Recherches experimentales sur la pathogenie des atrophies musculaires consecutives aux arthrites traumatiques. *Revue de medecine.* 1890;10:374-392.
126. Rice D, McNair PJ, Dalbeth N. Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):78-83. doi:10.1002/art.24168
127. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):250-266. doi:10.1016/j.semarthrit.2009.10.001

128. Rice DA, McNair PJ, Lewis GN, Dalbeth N. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: the effects of experimental knee joint effusion on motor cortex excitability. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):502. doi:10.1186/s13075-014-0502-4
129. Rodriguez KM, Palmieri-Smith RM, Krishnan C. How does anterior cruciate ligament reconstruction affect the functioning of the brain and spinal cord? A systematic review with meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(2):172-181. doi:10.1016/j.jshs.2020.07.005
130. Rush JL, Glaviano NR, Norte GE. Assessment of Quadriceps Corticomotor and Spinal-Reflexive Excitability in Individuals with a History of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med Auckl NZ.* 2021;51(5):961-990. doi:10.1007/s40279-020-01403-8
131. Russo M, Deckers K, Eldabe S, et al. Muscle Control and Non-specific Chronic Low Back Pain. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* 2018;21(1):1-9. doi:10.1111/ner.12738
132. Sachs RA, Daniel DM, Stone ML, Garfein RF. Patellofemoral problems after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 1989;17(6):760-765. doi:10.1177/036354658901700606
133. Scarborough J. Galen and the Gladiators. *Episteme Riv Crit Storia Delle Sci Mediche E Biol.* 1971;5(2):98-111.
134. Segal NA, Glass NA, Torner J, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(6):769-775. doi:10.1016/j.joca.2010.02.002
135. Shakespeare DT, Stokes M, Sherman KP, Young A. Reflex inhibition of the quadriceps after meniscectomy: lack of association with pain. *Clin Physiol Oxf Engl.* 1985;5(2):137-144. doi:10.1111/j.1475-097x.1985.tb00589.x
136. Shelbourne KD, Wilckens JH, Mollabashy A, DeCarlo M. Arthrofibrosis in acute anterior cruciate ligament reconstruction. The effect of timing of reconstruction and rehabilitation. *Am J Sports Med.* 1991;19(4):332-336. doi:10.1177/036354659101900402
137. Shoja MM, Tubbs RS, Ghabili K, Griessenauer CJ, Balch MW, Cuceu M. The Roman Empire legacy of Galen (129-200 AD). *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2015;31(1):1-5. doi:10.1007/s00381-014-2467-7
138. Skeif H. *Connectivité Fonctionnelle Des Réseaux Neuronaux Intégratifs Du Système Limbique Étudiée En IRM Fonctionnelle d'activation Par Stimuli Olfactifs.* Université Paris-Saclay.
139. Smith LE. Influence of Neuromotor Program Alteration on the Speed of a Standard Arm Movement. *Percept Mot Skills.* 1962;15(2):327-330. doi:10.2466/pms.1962.15.2.327
140. Son SJ, Kim H, Seeley MK, Feland JB, Hopkins JT. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on quadriceps function in individuals with experimental knee pain: Effects of TENS on quadriceps function. *Scand J Med Sci Sports.* 2016;26(9):1080-1090. doi:10.1111/sms.12539
141. Sonnery-Cottet B, Demaret M, De Neve N, Peran P, Cavaignac E. *Contribution of Functional Brain MRI to the Understanding of Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI) in the Aftermath of Knee Trauma.* clinicaltrials.gov; 2022. Accessed September 5, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950024>

142. Sonnery-Cottet B, Hopper G, Gousopoulos L, et al. Incidence of Arthrogenic Muscle Inhibition Following Acute Anterior Cruciate Ligament Injuries: A Cross Sectional Study and Analysis of Associated Factors From the SANTI Study Group. *Br J Sports Med. Submitted.*
143. Sonnery-Cottet B, Hopper GP, Gousopoulos L, et al. Arthrogenic Muscle Inhibition Following Knee Injury or Surgery: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Video J Sports Med.* 2022;2(3):263502542210862. doi:10.1177/26350254221086295
144. Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, et al. Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: a scoping review of the efficacy of interventions. *Br J Sports Med.* 2019;53(5):289-298. doi:10.1136/bjsports-2017-098401
145. Stokes M, Young A. The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness. *Clin Sci Lond Engl 1979.* 1984;67(1):7-14. doi:10.1042/cs0670007
146. Swanik CB, Covassin T, Stearne DJ, Schatz P. The relationship between neurocognitive function and noncontact anterior cruciate ligament injuries. *Am J Sports Med.* 2007;35(6):943-948. doi:10.1177/0363546507299532
147. Tardy N, Thaunat M, Sonnery-Cottet B, Murphy C, Chambat P, Fayard JM. Extension deficit after ACL reconstruction: Is open posterior release a safe and efficient procedure? *The Knee.* 2016;23(3):465-471. doi:10.1016/j.knee.2016.01.001
148. Tatu L. Anatomie des voies de la motricité volontaire. *La Lettre du Neurologue.* 2018;22(3).
149. Tayfur B, Charupongsa C, Morrissey D, Miller SC. Neuromuscular Function of the Knee Joint Following Knee Injuries: Does It Ever Get Back to Normal? A Systematic Review with Meta-Analyses. *Sports Med.* 2021;51(2):321-338. doi:10.1007/s40279-020-01386-6
150. Tengman E, Brax Olofsson L, Stensdotter AK, Nilsson KG, Häger CK. Anterior cruciate ligament injury after more than 20 years. II. Concentric and eccentric knee muscle strength. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24(6):e501-509. doi:10.1111/sms.12215
151. Thomas AC, Wojtys EM, Brandon C, Palmieri-Smith RM. Muscle atrophy contributes to quadriceps weakness after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Sci Med Sport.* 2016;19(1):7-11. doi:10.1016/j.jsams.2014.12.009
152. Thompson WH, Thelin EP, Lilja A, Bellander BM, Fransson P. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury. *NeuroImage Clin.* 2015;12:1004-1012. doi:10.1016/j.nicl.2016.05.005
153. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Franceschi F, Fabbriani C, Tonali P. Clinical and neurophysiological abnormalities before and after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee. *Acta Neurol Scand.* 1999;99(5):303-307. doi:10.1111/j.1600-0404.1999.tb00680.x
154. Vargas CD. The Influence of Hand Posture on Corticospinal Excitability during Motor Imagery: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Cereb Cortex.* 2004;14(11):1200-1206. doi:10.1093/cercor/bhh080
155. Ward S, Pearce AJ, Pietrosimone B, Bennell K, Clark R, Bryant AL. Neuromuscular deficits after peripheral joint injury: a neurophysiological hypothesis. *Muscle Nerve.* 2015;51(3):327-332. doi:10.1002/mus.24463
156. Ward SH, Pearce A, Bennell KL, Pietrosimone B, Bryant AL. Quadriceps cortical adaptations in individuals with an anterior cruciate ligament injury. *The Knee.* 2016;23(4):582-587. doi:10.1016/j.knee.2016.04.001

157. Whitfield-Gabrieli S, Ghosh SS, Nieto-Castanon A, et al. Brain connectomics predict response to treatment in social anxiety disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;(January):1-6. doi:10.1038/mp.2015.109
158. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125-141. doi:10.1089/brain.2012.0073
159. Wilke J, Groneberg D, Banzer W, Giesche F. Perceptual-Cognitive Function and Unplanned Athletic Movement Task Performance: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):E7481. doi:10.3390/ijerph17207481
160. Yoshida Y, Mizner RL, Ramsey DK, Snyder-Mackler L. Examining outcomes from total knee arthroplasty and the relationship between quadriceps strength and knee function over time. *Clin Biomech Bristol Avon*. 2008;23(3):320-328. doi:10.1016/j.clinbiomech.2007.10.008
161. Zarzycki R, Morton SM, Charalambous CC, Marmon A, Snyder-Mackler L. Corticospinal and intracortical excitability differ between athletes early after ACLR and matched controls: Excitability Differs Early After ACLR. *J Orthop Res*. 2018;36(11):2941-2948. doi:10.1002/jor.24062

14- ANNEXES



**Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de
l'inhibition musculaire arthrogène dans les suites d'un traumatisme du
genou
CAMIK**

Code promoteur : RC31/19/0029

**PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE
IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
(catégorie 2 à risques et contraintes minimales)**

Version n°1.1 du 18/02/2019

Numéro ID-RCB: 2019-A00479-48

**Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement du Comité d'Orientation
Scientifique du groupe Ramsay – Générale de Santé**

Promoteur :

CHU TOULOUSE – Hôtel Dieu
2, rue Viguerie
TSA 80035
31059 Toulouse cedex 9

Investigateur principal :

Dr Etienne CAVAINAC,
CHU Toulouse, Hôpital Pierre Paul Riquet
Allée Jean Dausset, 31300 Toulouse
Tel : 05 61 77 55 81
Courriel : cavaignac.e@chu-toulouse.fr

**Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 5.0 du 30/10/2017
du protocole-type du GIRCI SOHO**



HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1	11/12/2018	Version validée USMR pour soumission promotion DRDI
1.1	18/02/2019	Version soumise au CPP



PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur principal

Dr Etienne CAVAIGNAC,
CHU Toulouse,
Hôpital Pierre Paul Riquet
Allée Jean Dausset, 31300 Toulouse
Tel : +33 (0)5 61 77 55 81
cavaignac.e@chu-toulouse.fr

Autres spécialités

Dr Sonnery-Cottet Bertrand
Centre Orthopédique Santy
24 av Paul Santy
Hopital Privé Jean Mermoz
69008 Lyon

Patrice Péran, PhD
Chargé de recherche Inserm
Toulouse NeuroImaging Centre (ToNIC –
UMR1214 Inserm/UPS)
CHU PURPAN - Pavillon Baudot
patrice.peran@inserm.fr

Marc Antoine Démaret - Interne
CHU Toulouse,
Service de médecine physique et de
réadaptation - Hôpital Ranguel
demaret.ma@chu-toulouse.fr

Dr Claire Thalamas
Centre d'Investigation Clinique
Plurithématique CIC1436
Hôpital Pierre Paul Riquet
*Expertise méthodologie des essais
cliniques - Coordination de l'étude*
claire.thalamas@inserm.fr

Unité de vigilance de la recherche clinique

Dr Pascale OLIVIER-ABBAL
Service de pharmacologie médicale et clinique
& Direction de la Recherche, du
Développement et de l'Innovation
CHU TOULOUSE
Tel : 05 61 14 59 98 (CRPV)
Tel : 05 61 77 85 56 (DRDI)

Promoteur

CHU TOULOUSE – Hôtel Dieu – 2, rue
Viguerie – TSA 80035
31059 Toulouse cedex 9
Responsable recherche : Dr Marie-Elise LLAU
ARC réglementaire : Charline DAGUZAN
Tel : 05 61 77 84 90

Institut des Handicaps Neurologiques, Psychiatriques et Sensoriels du CHU de Toulouse (FHU HoPeS)

Cheffe de projet : Déborah Méligne, PhD
Accompagnement montage du projet
meligne.d@chu-toulouse.fr

Centre de Méthodologie

CAPIONIS
80B rue Paul Camelle - 33100 Bordeaux
Sébastien MARQUE
Sebastien.marque@caponis.com

Gestion et analyse des données:

Toulouse NeuroImaging Centre (ToNIC –
UMR1214 Inserm/UPS)
CHU PURPAN - Pavillon Baudot
Responsable : Patrice Péran



SOMMAIRE

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS	3
SOMMAIRE	4
1. RESUME DE LA RECHERCHE	7
ABSTRACT	9
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE	11
2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	11
2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	12
2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES	12
2.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE	13
2.5. RETOMBEES ATTENDUES	13
2.6. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION	13
3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	13
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL	13
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	13
4. CRITERES DE JUGEMENT	13
4.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	13
4.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	14
5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	14
5.1. METHODES POUR LA RANDOMISATION	14
6. CRITERES D'ÉLIGIBILITE	15
6.1. CRITERES D'INCLUSION	15
6.2. CRITERES DE NON INCLUSION	15
6.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT	15
7. PROCEDURE DE LA RECHERCHE	16
8. TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S	16
8.1. TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S AUTORISE(E)S	16
8.2. TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S INTERDIT(E)S	16
9. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	16
9.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE	16
9.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT	16
9.3. VISITE D'INCLUSION	17
9.4. VISITE D'EVALUATION	17
9.5. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATIONS D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE	18
9.6. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS	18
9.7. COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES	18
10. <u>GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES / EFFETS INDESIRABLES / INCIDENTS</u>	18
11. ASPECTS STATISTIQUES	19
11.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE	19
11.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	19
12. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE	20



13. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	20
13.1. ACCES AUX DONNEES	20
13.2. DONNEES SOURCE	20
13.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES	20
14. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE	21
14.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES	21
14.2. CONTROLE QUALITE	21
14.3. GESTION DES DONNEES	21
14.4. AUDIT ET INSPECTION	22
15. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	23
16. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE	25
17. RAPPORT FINAL	25
18. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	25
18.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	25
18.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS	26
18.3. CESSION DES DONNEES	26
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	27
ANNEXE 1:TEST DE LA TERALITE (EDINBURGH HANDEDNESS INVENTORY)	30
ANNEXE 2 :SCORE DE LYSHOLM	31
ANNEXE 3 : SCORE DE TEGNER, NIVEAU D'ACTIVITES :	33
ANNEXE 4 :SCORE IKDC FONCTIONNEL	34



LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMI	Arthrogenic Muscle Inhibition (inhibition musculaire arthrogène)
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CMG	Centre de Méthodologie et de Gestion des Données
CPP	Comité de Protection des Personnes
EvI	Evènement Indésirable
EvIG	Evènement Indésirable Grave
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
IRM(f)	Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)
LCA	Ligament Croisé Antérieur
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

1. RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	CHU de Toulouse
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Dr Etienne CAVAINAC
TITRE	Apport de l'IRM fonctionnelle cérébrale dans la compréhension de l'inhibition musculaire arthrogène (AMI) dans les suites d'un traumatisme du genou
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>L'apparition de nouvelles techniques chirurgicales de reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA) du genou ont permis d'obtenir ces 20 dernières années une nette amélioration des résultats. Cependant, même si elles sont rares, certaines complications subsistent.</p> <p>Parmi elles, on distingue l'AMI (Arthrogenic Muscle Inhibition) que l'on peut définir comme un déficit d'extension du genou et une contraction altérée du muscle quadriceps fémoral. Ce déficit d'extension fait partie de ces complications majeures avec des conséquences à court terme mais aussi à long terme, puisqu'il serait à l'origine d'un taux d'arthrose plus important. L'origine de ce déficit d'extension n'est actuellement pas clairement établie. Une des hypothèses pouvant expliquer ce phénomène réside dans l'inhibition neurologique centrale de la contraction volontaire de l'appareil extenseur après traumatisme de l'articulation du genou. Ce mécanisme automatique d'inhibition du quadriceps et de contraction réflexe des muscles ischio jambiers est aussi retrouvé en post-opératoire, après ligamentoplastie du LCA.</p> <p>A l'heure actuelle, peu d'évaluations objectives ont mis en évidence ce phénomène ni pu déterminer pourquoi il existe une grande variabilité entre les patients après une entorse grave ou une chirurgie du genou. En effet, certains patients présentent une AMI après une entorse grave avec lésion du LCA et d'autres non.</p> <p>L'origine cérébrale du problème n'a jamais été explorée mais il est possible qu'il s'agisse du chaînon manquant expliquant le problème. L'hypothèse de cette étude est qu'une différence d'activation des aires cérébrales motrices existe entre un groupe LCA avec AMI et un groupe LCA sans AMI.</p>
OBJECTIFS	L'objectif principal est d'identifier les modifications cérébrales chez des patients atteints d'une entorse du genou avec rupture du LCA avec une AMI, par rapport à des patients ne présentant pas une AMI
CRITERES DE JUGEMENT	Le critère de jugement principal sera constitué d'une matrice de coefficients de corrélation représentant la force de la connectivité du réseau du sensori-moteur au repos pour chaque groupe. Les critères secondaires seront constitués d'une carte d'activation des représentations motrices du mouvement du genou et les scores cliniques permettant d'évaluer l'impact sur la vie quotidienne.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude monocentrique prospective transversale contrôlée non randomisée en imagerie cérébrale par IRMf
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient de sexe masculin, - Patient âgé de 20 à 30 ans - Patient droitier, attesté par un score $\geq 8/10$ au Questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh - Patient présentant une entorse grave du genou droit dans le cadre d'une rupture du LCA confirmée par une IRM - Délai maximum de 4 semaines par rapport au traumatisme - Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale - Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient sportif professionnel - Contre-indication à la réalisation de l'examen en IRM (patient claustrophobe, patient porteur d'un élément métallique) - Patient déjà opéré d'une atteinte ligamentaire du genou autre que LCA - Patient présentant une rupture itérative du LCA - Patient ayant subi une reconstruction ligamentaire controlatérale - Patient présentant une atteinte multi-ligamentaire du genou - Patient refusant d'être informé de toute anomalie détectée à l'IRM cérébrale - Patient protégé : majeurs sous tutelle, curatelle ou autre protection légale, privé de liberté par décision judiciaire ou administrative.
PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<p>Tous les participants bénéficieront :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'un examen clinique - D'un examen IRM cérébrale fonctionnelle comportant une séquence au repos et une séquence durant une tâche d'imagination du mouvement
TAILLE D'ETUDE	<p>40 patients souffrant d'une entorse du genou avec rupture du LCA (20 avec AMI et 20 sans AMI)</p>
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>Durée estimée de la période d'inclusion : 2 ans Durée de participation de chaque participant : 0,5 jour Durée totale de la recherche : 2 ans</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>Les images d'IRMf seront analysées selon les procédures standards de la littérature dans ce domaine. Dans un premier temps, nous réaliserons un traitement du signal et un traitement spatial d'images (slice timing, réalignement, normalisation, lissage). Pour l'approche IRMf au repos, les images seront analysées en utilisant une méthode modèle-dépendante dite « seed-to-voxels » où la région « seed » sera la zone sensori-motrice. Pour chaque participant, une carte des coefficients de Pearson normalisés correspondant à la mesure de la connectivité fonctionnelle sera ainsi calculée. Pour l'analyse de l'IRM durant la tâche, les images seront analysées en utilisant un modèle linéaire généralisé qui permettra de calculer les cartes d'activation individuelle.</p> <p>Ensuite les cartes de connectivité fonctionnelle et les cartes d'activation seront utilisées pour comparer les 2 groupes en utilisant des tests de t pour mesures indépendantes prenant en considération les comparaisons multiples (obligatoire en neuroimagerie).</p>
RETOMBEES ATTENDUES	<p>La compréhension du mécanisme de l'AMI pourra permettre à terme de complètement modifier la pratique médicale autant en consultation qu'en chirurgie, dans le but de diminuer les complications observées, à court et long terme, après une entorse du genou et/ou chirurgie du LCA. La littérature rapporte un taux de raideur et d'arthrose du genou à long terme important. Toute compréhension des mécanismes entraînant cette raideur sera de ce fait bénéfique pour les patients.</p>



ABSTRACT

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the **date** under the n° **numéro**.

Contribution of functional brain MRI to the understanding of arthrogenic muscle inhibition (AMI) in the aftermath of knee trauma (CAMIK).

This research will be conducted with the support of the CHU de Toulouse.

Brief summary:

Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI) is one of the classic complications occurring in the aftermath of knee trauma; AMI is grossly defined as a lack of extension due to quadriceps inhibition and hamstring contracture. However, its origins remains unknown with a strong suspicion for a central brain origin. It could be the missing link explaining this lack of extension following an ACL rupture. The primary hypothesis of this study is that a difference in activation of motor brain areas exists in patients with an ACL rupture, between those with AMI or without. The second hypothesis is that this difference could be seen on brain functional MRI.

Detailed description:

Arthrogenic Muscle Inhibition (AMI) is a known complication following anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction surgery. It can be defined as a deficit in knee extension and an altered contraction of the quadriceps muscle. This phenomenon then leads to quadriceps atrophy, persistent knee pain, dynamic instability, and a higher rate of osteoarthritis. A recent literature review suggests that the AMI phenomenon is multifactorial, but not widely known and poorly understood. Known mechanisms include impaired motor function at rest, impaired transmission of information from joint sensory receptors, impaired excitability of the spinal reflex and impaired cortical activity. Several studies have suggested a link between ACL rupture and central nervous system reorganization. Among the neurophysiological investigations explored are the evoked somesthetic potentials, electroencephalography, and transcranial magnetic stimulation (TMS). However, these mechanisms alone do not explain the phenomenon in its entirety, suggesting that there are other mechanisms. Furthermore, no study has used functional brain MRI to assess the existence of similar changes in AMI.

Our study plans to compare two groups of patients with an ACL rupture: a group with AMI, and a group without AMI. Both groups will undergo a functional brain MRI in order to analyse any modification of the sensory-motor network connectivity that could occur.

Primary outcome: the primary outcome will be a matrix of correlation coefficients representing the strength of the sensory-motor network connectivity at rest for each group. This outcome will be measured on the only day of evaluation, 4 days after the inclusion (first visit).

Secondary outcomes: the secondary outcomes will be an activation map of the motor representations of knee movement.

Study design: prospective, monocentric, interventional, comparative, controlled, non-randomized study



Eligibility criteria:

inclusion criteria: male patient, right-handed, aged between 20 and 30, with a severe right knee sprain in the event of ACL rupture, occurrence of trauma within 4 weeks prior to inclusion, with a score of $\geq 8/10$ on the Edinburgh Manual Laterality Questionnaire, affiliated or benefiting from public health services.

exclusion criteria: person presenting any of these conditions : professional player / athlete, contraindication to the MRI examination (claustrophobic patient, patient with a metallic element), patient already operated on with ligament damage to the knee other than ACL, patient with iterative ACL rupture, patient who has undergone contralateral ligament reconstruction, patient with multi-ligamentary knee injury, patient refusing to be informed of any abnormality detected on brain MRI, protected patient (adults under guardianship or other legal protection, deprived of their liberty by judicial or administrative decision).

Arm number or label and arm type: 40 patients suffering from a knee sprain with ACL rupture splitted in two groups : 20 with AMI, and 20 without AMI.

Interventions: Each participant will benefit from a clinical evaluation and a functional brain MRI examination with a resting sequence and a sequence during a movement imagination task. The estimated duration of the inclusion period is estimated to two years. The duration of each participant's participation is established to half a day. The total duration of the research is established to two years.

Number of subjects: 40

Statistical analysis: A description of the characteristics of the population at inclusion will be made. The fMRI images will be analyzed according to standard procedures in the literature in this field. First, we will perform signal processing and spatial image processing (slice timing, realignment, normalization, smoothing). For the fMRI approach at rest, the images will be analyzed using a model-dependent method called "seed-to-voxels" where the "seed" region will be the sensory-motor zone. For each participant, a map of the standardized Pearson coefficients corresponding to the functional connectivity measure will be calculated. For the analysis of the MRI during the task, the images will be analyzed using a generalized linear model that will allow the calculation of individual activation maps. Then the functional connectivity cards and activation cards will be used to compare the 2 groups using t-tests for independent measurements taking into consideration multiple comparisons (mandatory in neuroimaging).

- **Conditions :** *AMI, arthrogenic muscle inhibition, anterior cruciate ligament, ACL, Functional Brain MRI, fMRI, brain MRI, Central nervous system, Knee trauma, knee*
- **Key-words :** *AMI, arthrogenic muscle inhibition, anterior cruciate ligament, functional brain MRI, brain MRI, Central nervous system, Knee trauma, knee*

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

La chirurgie de reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA) du genou est une opération fréquente en chirurgie orthopédique. Cette intervention concerne environ 40000 patients/an en France, les derniers chiffres officiels dénombrent 35 501 interventions en 2006 (1). L'apparition de nouvelles techniques chirurgicales a permis d'obtenir ces 20 dernières années une nette amélioration des résultats et donc un meilleur taux de satisfaction des patients. Cependant, même si elles sont rares, certaines complications subsistent.

Parmi elles, on distingue l'AMI (Arthrogenic Muscle Inhibition) que l'on peut définir comme un déficit d'extension du genou et une contraction altérée du muscle quadriceps fémoral. Ce déficit d'extension fait partie de ces complications immédiates majeures avec des conséquences à court terme mais aussi à long terme, puisqu'il serait à l'origine d'un taux d'arthrose plus important (2,3,4). Ce phénomène est aussi retrouvé dans d'autres pathologies du genou, voire même après intervention chirurgicale (5,14), et possède un délai d'installation variable selon les étiologies (quelques minutes à quelques jours). Or, l'origine de l'AMI n'est actuellement pas clairement établie. Une des hypothèses pouvant expliquer ce phénomène réside dans l'inhibition neurologique centrale de la contraction volontaire de l'appareil extenseur après traumatisme de l'articulation du genou. Ce mécanisme automatique d'inhibition du quadriceps - s'accompagnant également d'une contraction réflexe des ischio-jambiers - entraîne alors cette atrophie quadricipitale (2,15,16), une persistance des gonalgies, et une instabilité dynamique (17).

Une récente revue de la littérature (18) sur le sujet estime que le phénomène d'AMI est mal connu, mal compris et multifactoriel. Parmi les mécanismes connus, citons l'altération de la motricité au repos musculaire, une altération de la transmission des informations provenant des récepteurs sensoriels articulaires, une altération de l'excitabilité du réflexe spinal (19) et une modification de l'activité corticale (20,21). Cependant, ces mécanismes ne permettent pas à eux seuls d'expliquer le phénomène dans son entièreté, ce qui laisse à penser qu'il existe d'autres mécanismes. Selon les auteurs de cette revue, c'est la méconnaissance de la physiopathologie de l'AMI qui ne nous permet pas actuellement de déterminer des stratégies de prise en charge efficaces chez les patients atteints d'AMI, ce qui les expose alors aux complications décrites précédemment.

A l'heure actuelle, aucune étude n'explique pourquoi certains patients présentent une AMI après une entorse grave avec lésion du LCA, alors que d'autres non.

Plusieurs études ont suggéré l'existence d'un lien entre la rupture du LCA et une réorganisation du système nerveux central. Parmi les moyens d'explorations neurophysiologiques utilisés, citons les potentiels évoqués somesthésiques (12,14), l'électroencéphalographie (20,21), et la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) (25).

Enfin, quelques travaux comportant une IRMf ont déjà mis en évidence une réorganisation fonctionnelle des zones cérébrales dans les ruptures du LCA, que ces ruptures aient été

reconstruites (26,27) ou non (28–30). Parmi ces études, deux d'entre elles ont réalisé l'IRMf avant la rupture du LCA dans leurs cohortes, et ont essayé de déterminer une prédisposition corticale à la rupture du LCA (27,28). Cependant, aucune étude n'a encore utilisé l'IRMf pour évaluer l'existence d'une réorganisation similaire dans le cadre de l'AMI, que ce soit sur des patients opérés ou non.

2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

L'origine cérébrale du problème n'a jamais été explorée mais il est possible qu'il s'agisse du chaînon manquant expliquant le problème. L'hypothèse de cette étude est qu'une différence d'activation des aires cérébrales motrices existe entre un groupe LCA avec AMI et un groupe LCA sans AMI.

2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Choix de la population d'étude : nous avons choisi d'utiliser les critères d'inclusions sus-cités pour plusieurs raisons :

- Population d'étude : les critères d'inclusion ci-dessous ont été choisis afin d'obtenir une analyse en IRM fonctionnelle de cerveaux les plus homogènes possibles. En effet, la structure et la connectivité fonctionnelle cérébrale diffèrent selon le genre, l'âge, et la latéralité. L'analyse des images en IRM fonctionnelle impliquera d'étudier des modifications de connectivité si fines qu'il nous est nécessaire d'avoir une population bien homogène pour minimiser d'éventuels effets parasites type genre, âge, latéralité, côté lésé.
- Côté lésé : nous n'avons sélectionné que des patients présentant une entorse grave par rupture de LCA du côté droit afin de minimiser d'éventuels effets parasites liés au côté de la lésion sur l'interprétation de la connectivité fonctionnelle cérébrale.
- Le Questionnaire de latéralité manuelle Edinburg (présenté en annexe) a pour but de repérer les vrais patients droitiers et d'assurer ainsi une population homogène de cerveaux en termes de connectivité fonctionnelle cérébrale. Bien qu'il ne s'adresse qu'à la latéralité du membre supérieur, c'est un test validé, faisant consensus dans la littérature en neuroimagerie. De plus, à ce jour, aucun test permettant d'évaluer la latéralité pédestre ne fait consensus dans la littérature.

L'exploration des modifications cérébrales est au cœur des objectifs de ce projet. Pour cela nous explorerons les changements fonctionnels en réalisant **une IRM encéphalique**, qui est l'examen de référence dans l'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale.

Cet examen aura un double but :

- Déterminer les marqueurs de connectivité fonctionnelle cérébrale du réseau sensori-moteur
- Déterminer les marqueurs d'activation cérébrale lors d'une épreuve d'imagination du mouvement

Une fois les cartes des marqueurs cérébraux calculés, nous comparerons statistiquement les deux groupes de patients.

2.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

L'examen d'IRM réalisé ne nécessite aucune injection de produit de contraste et aucun risque n'est prévisible pour les patients qui participeront à cette étude. Aucun bénéfice direct n'est à attendre pour les patients qui participeront à l'étude.

2.5. RETOMBÉES ATTENDUES

On attend principalement de cette étude de déterminer une éventuelle implication centrale pour l'AMI. Si nos résultats sont confirmés, la compréhension du mécanisme de l'AMI pourra permettre à terme de complètement modifier la pratique médicale autant en consultation qu'en chirurgie, dans le but de diminuer les complications observées, à court et long terme, après une entorse du genou et/ou chirurgie du LCA. La littérature rapporte un taux de raideur et d'arthrose du genou à long terme important. Toute compréhension des mécanismes entraînant cette raideur sera de ce fait bénéfique pour les patients.

2.6. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION

La seule contrainte pour les patients qui participeront à l'étude est l'ajout d'un examen en IRM cérébrale sans injection de produit de contraste à leur prise en charge habituelle. Aucune visite supplémentaire n'est prévue pour l'étude, l'examen en IRM sera réalisé le même jour que leur consultation au sein du CHU de Toulouse.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal est d'identifier les modifications cérébrales chez des patients atteints d'une entorse du genou avec rupture du LCA avec une AMI, par rapport à des patients avec rupture du LCA n'ayant pas encore bénéficié de traitement chirurgical et ne présentant donc pas une AMI.

3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

- Identifier une carte d'activation cérébrale liée à l'imagination du mouvement du genou, obtenue à partir des séquences d'IRM fonctionnelle pendant la tâche d'imagination d'action pour chaque groupe de patients
- Evaluer l'impact du LCA et de l'AMI sur la vie quotidienne des patients

4. CRITERES DE JUGEMENT

4.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Les principales séquences d'IRM réalisées seront une imagerie anatomique (i.e. imagerie T1), une imagerie fonctionnelle au repos et une imagerie fonctionnelle pendant une tâche d'imagination d'action (imager de plier le genou lésé et imager de plier le genou non lésé). Les images seront traitées selon des modalités spécifiques à chaque séquence en utilisant des logiciels de

neuroimagerie reconnus internationalement (e.g. FMRIB Software Library v5.0, Freesurfer, Statistical parametric mapping). Pour chacune des séquences, différentes étapes seront nécessaires afin d'extraire les marqueurs d'intérêt (débruitage, coregistration, lissage, etc...) Ainsi, il sera possible d'obtenir différents index fonctionnels dans différentes régions cérébrales pour chaque patient. Ce travail sera supervisé par Patrice Péran, expert en neuroimagerie (Toulouse Neuroimaging Centre – ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS).

Le critère de jugement principal sera constitué d'une carte de coefficients de corrélation représentant la force de la connectivité du réseau sensori-moteur au repos pour chaque groupe, obtenue à partir des séquences d'IRM fonctionnelle au repos.

4.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Le critère de jugement secondaire sera constitué d'une carte d'activation cérébrale d'imagination du mouvement du genou, obtenue à partir des séquences d'IRM fonctionnelle pendant la tâche d'imagination d'action pour chaque groupe de patients. Cette carte d'activation partage les mêmes caractéristiques techniques de recueil et d'analyse que celles de notre critère de jugement principal, à la seule différence qu'elle nous permettra d'observer d'éventuelles modifications d'activation du cortex sensori-moteur dans le groupe atteint d'AMI comparativement au groupe contrôle lors d'une tâche d'imagination de mouvement.

Enfin, les patients et l'impact du LCA et de l'AMI sur leur fonctionnement seront évalués et caractérisés au moyen des scores obtenus aux questionnaires suivants (réalisés lors de la consultation SOS genou et qui seront récupérés à partir du dossier médical) :

- Score *International Knee Documentation Committee* (IKDC) subjectif (32) (Annexe 4) : formulaires d'évaluation fonctionnelle du genou de l'IKDC ;
- Scores fonctionnels de Lysholm et Tegner (33) (Annexe 2 et 3): questionnaires conçus pour donner les informations au médecin de la façon dont la douleur du genou des patients affecte leur vie quotidienne.

5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Le schéma proposé pour valider l'hypothèse est une étude monocentrique, interventionnelle, comparative, contrôlée, non randomisée, évaluant les aires cérébrales à l'IRM fonctionnelle réalisée chez des individus ayant une rupture récente du LCA avec ou sans AMI. Le but est d'évaluer les différences de variation de signal IRMf dans les zones cérébrales motrices de contraction volontaire du quadriceps dans le groupe lésion du LCA avec AMI et dans le groupe lésion du LCA sans AMI.

5.1. METHODES POUR LA RANDOMISATION

Non applicable

6. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

6.1. CRITERES D'INCLUSION

- Patient de sexe masculin,
- Patient âgé de 20 à 30 ans
- Patient droitier, attesté par un score $\geq 8/10$ au Questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh (présenté en annexe)
- Patient présentant une entorse grave du genou droit dans le cadre d'une rupture du LCA confirmée par une IRM
- Délai maximum de 4 semaines par rapport au traumatisme
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

Remarque : Le délai maximal de 4 semaines se justifie par :

- La corrélation entre la sévérité de l'AMI et celle du traumatisme initial, et le fait que l'AMI s'estompe au cours du temps (durée précise non connue à l'heure actuelle). Un délai court entre le traumatisme initial et l'IRM augmente alors nos chances d'observer une différence sur notre critère de jugement principal.
- La nécessité de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique de l'AMI par des délais trop longs, même si les moyens thérapeutiques actuels ont une efficacité limitée.

6.2. CRITERES DE NON INCLUSION

- Patient sportif professionnel
- Contre-indication à la réalisation de l'examen en IRM (patient claustrophobe, patient porteur d'un élément métallique)
- Patient déjà opéré d'une atteinte ligamentaire du genou autre que LCA
- Patient présentant une rupture itérative du LCA
- Patient ayant subi une reconstruction ligamentaire controlatérale
- Patient présentant une atteinte multi-ligamentaire du genou
- Patient refusant d'être informé de toute anomalie détectée à l'IRM cérébrale
- Patient protégé : majeurs sous tutelle, curatelle ou autre protection légale, privé de liberté par décision judiciaire ou administrative.

6.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT

Les patients seront recrutés parmi les traumatisés du genou vus au CHU de Toulouse en consultation "SOS Genou" par le Dr Cavaignac. Cette consultation du département de chirurgie orthopédique, traumatologique et reconstructrice (Pr Mansat, Pr Chiron) accueille chaque semaine environ 20 patients ayant subi un traumatisme du genou et correspondant aux critères d'éligibilité de l'étude.

Les examens en IRM cérébrale seront réalisés dans la mesure du possible, le même jour que la visite d'inclusion ; dans le cas contraire, elle sera réalisée dans les délais les plus brefs, et au plus

tard une semaine après la visite d'inclusion. Les examens auront lieu au plateau technique IRM du Centre de Neuroimagerie de Toulouse (ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS) entièrement dédié à la recherche et situé sur le site du CHU de Toulouse Purpan, à proximité immédiate du lieu de consultation SOS Genou.

Le centre d'investigation clinique plurithématique (CIC 1436 – Dr Claire Thalamas) coordonnera la réalisation de l'étude.

7. PROCEDURE DE LA RECHERCHE

Non applicable

8. TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S

8.1. TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S AUTORISE(E)S

Non applicable

8.2. TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIE(E)S INTERDIT(E)S

Non applicable

9. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

9.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Durée estimée de la période d'inclusion : 2 ans
- Durée de participation de chaque participant : 0,5 jour
- Durée totale de la recherche : 2 ans

9.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

	Inclusion	Visite (même jour)*
Recueil du consentement éclairé	✓	
Recueil des données démographiques	✓	
Recueil des antécédents médicaux	✓	
Recueil des traitements concomitants	✓	
Validation des critères d'inclusion/non inclusion	✓	
Examen clinique, en particulier du genou ¹	✓	
Questionnaire de latéralité Edinburg	✓	
IRM cérébrale		✓



Recueil des EI		✓
----------------	--	---

¹et recueil des scores obtenus aux questionnaires IKDC et Tegner-Lysholm
* ou au plus tard une semaine après la visite d'inclusion.

9.3. VISITE D'INCLUSION

La visite d'inclusion est assurée par le médecin investigateur. Les patients présentant une suspicion de lésion du LCA lors de la consultation "SOS Genou" seront présélectionnés par le médecin investigateur. Dans le cadre du soin habituel, le diagnostic d'entorse grave avec rupture du LCA sera d'abord évoqué selon un faisceau d'arguments cliniques validés en pratique courante, puis confirmé par une IRM de genou (examen de référence pour le diagnostic positif). Le diagnostic d'AMI sera porté cliniquement devant la présence du trépied clinique « flessum du genou », « inactivation du muscle *vastus medialis* », et « hypertonie des muscles ischio-jambiers ». Seuls les patients présentant effectivement une lésion du LCA du genou droit avec ou sans AMI se verront proposer l'étude. Avant toute procédure liée à l'étude, le médecin investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la lettre d'information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par le médecin investigateur. Après cette séance d'information, le participant dispose d'un délai de réflexion suffisant.

Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du participant. Le formulaire de consentement doit être signé AVANT LA REALISATION DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE NECESSAIRE A LA RECHERCHE. Si le participant donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Les différents exemplaires de la lettre d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- Un exemplaire signé est remis au participant.
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du participant pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.

Après obtention du consentement éclairé signé, le médecin vérifiera les critères d'inclusion et procédera à un examen clinique du genou. Il recueillera à cette occasion les éléments cliniques suivants : port d'une attelle et durée du port, présence d'épanchement et appréciation clinique de son volume le cas échéant, mobilité rotulienne, douleur et cotation selon une échelle visuelle numérique, amplitudes articulaires, échelles de Lysholm et Tegner, score IKDC fonctionnel.

9.4. VISITE D'EVALUATION

La visite d'évaluation sera réalisée, dans la mesure du possible, le même jour que la visite d'inclusion ; dans le cas contraire, elle sera réalisée dans les délais les plus brefs et au plus tard une



semaine après la visite d'inclusion. Les patients seront accueillis au plateau technique d'imagerie cérébrale du NeuroImaging Centre (ToNIC – UMR1214 Inserm/UPS) au pavillon Baudot, afin d'effectuer l'examen IRM d'une durée de 40 minutes environ. Par mesure de sécurité et comme pour tout examen IRM de routine, le manipulateur en radiologie de l'IRM vérifiera les conditions de sécurité afin de réaliser ce type d'examen. Ensuite, le participant sera placé sur la table d'examen, sa tête sera positionnée afin de pouvoir réaliser des images du cerveau. Après avoir installé la tête du volontaire dans le support à l'intérieur de l'unité d'IRM, les séquences d'acquisition des images IRM sont réalisées. Les participants doivent en général demeurer immobiles pendant l'acquisition des données. En fonction des séquences réalisées les participants pourront écouter la radio ou de la musique et ils pourront communiquer avec le manipulateur à tout moment par intercom.

A l'issue de cet examen, la participation des patients à l'étude sera terminée.

9.5. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATIONS D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE

Un participant peut arrêter sa participation à la recherche à tout moment sans aucune conséquence pour lui ou pour sa prise en charge ultérieure. Les participants qui souhaitent arrêter leur participation seront remplacés.

En cas de découverte d'une anomalie significative pour la santé du participant lors de l'examen d'IRM, le médecin investigateur en fera l'annonce au patient lors d'une consultation dédiée.

9.6. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS

Les patients participant à cet essai ne pourront pas participer simultanément à une autre recherche portant sur un médicament. Les contraintes liées à ce protocole sont les contraintes liées à l'examen en IRM (immobilité du volontaire). Aucune période d'exclusion n'est prévue à l'issue de la recherche.

Tous les participants recevront une compensation financière de 50 euros pour la participation à l'étude (indemnisation pour la réalisation de l'examen en IRM et les frais de transports).

Le participant sera inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches.

9.7. COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

Non applicable

10. GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES / EFFETS INDESIRABLES / INCIDENTS

Les évènements indésirables / effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, cosmétovigilance...) en conformité avec la réglementation en vigueur.

Les déclarants doivent spécifier que le patient est inclus dans un essai clinique et identifier précisément l'essai clinique concerné.

Si l'investigateur a connaissance d'une atteinte à la sécurité des patients dans le cadre de la recherche, il doit en informer sans délai le promoteur.

11. ASPECTS STATISTIQUES

11.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

Cette étude comparera 2 groupes de participants :

- 20 patients présentant une AMI.
- 20 patients sans AMI.

L'objectif principal concerne la comparaison, entre ces 2 groupes, des cartes de connectivité sensori-motrice en IRMf de repos. A notre connaissance, il n'existe aucune étude d'imagerie cérébrale portant sur cette population d'étude. La nature exploratoire de cette étude rend donc impossible un calcul d'échantillon. En l'absence de données de la littérature suffisantes pour faire des hypothèses fiables pour un calcul d'effectif, un effectif de 20 patients par groupe a été défini comme étant la taille minimum requise. Il s'agit de la taille utilisée le plus couramment dans la littérature en neuroimagerie (eg. 34 ; 35).

11.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Variables d'analyse

Une description des caractéristiques de la population à l'inclusion sera effectuée à partir des données recueillies dans le CRF. Les variables quantitatives seront décrites avec les indicateurs suivants : effectif, moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile en fonction de la distribution de la variable, minimum et maximum. Les variables qualitatives seront présentées pour chacune des modalités avec l'effectif et le pourcentage correspondant. La connectivité fonctionnelle via des analyses de second niveau sera considérée.

Analyses statistiques

L'ensemble des analyses sera réalisé sous la direction de Patrice Péran, responsable de l'équipe DEVIN de TONIC (UMR1214 Inserm/UPS).

Concernant l'analyse des données de neuroimagerie :

- Les images de resting state fMRI seront analysées selon une méthode modèle-dépendante dite « *seed-to-voxels* » à l'aide du logiciel Conn version 17 (<https://www.nitrc.org/projects/conn>). Les *seeds* seront déterminées selon des atlas anatomiques permettant d'identifier les zones cérébrales sensori-motrices du genou. La connectivité entre ces seeds et le reste des voxels du cerveau sera explorée par des coefficients r de Pearson, z -normalisés par un test de Fisher. Les coefficients r normalisés seront ensuite corrélés aux performances mnésiques en utilisant le test Rho de Spearman.
- les images d'activation obtenues en IRM pour chaque sujet seront normalisées et lissées grâce au logiciel Statistical Parametric Mapping ((SPM) Wellcome Department of Cognitive Neurology, university College, London, UK).



Ces images seront ensuite utilisées afin de réaliser un test de t corrigé pour comparaisons multiples permettant de comparer les cartes entre les deux groupes. Ainsi, l'intensité et la taille de l'activité synchrone d'aires cérébrales fonctionnellement connectées à l'aire sensori-motrice du genou pourront être déterminées, auprès des deux groupes. Les zones d'intérêt sont des zones anatomiques définies dans des espaces stéréotaxiques connus et classiques dans la neuroimagerie.

Concernant l'analyse des données cliniques - outre la description de la population et la comparaison des sujets entre eux - ces dernières pourront également nous être utiles pour tenter d'établir des corrélations entre l'état clinique du patient et les cartes en IRM fonctionnelle. L'utilisation de ces corrélations, sous-tendues par nos critères de jugement, pourrait alors permettre de repérer cliniquement les patients dont la cartographie d'activation cérébrale serait modifiée par l'AMI, et ainsi permettre d'émettre des prises en charge spécifiques médicales ou chirurgicales.

12. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

En l'absence d'événement indésirable grave attendu pour ce protocole et en l'absence de risques pour les patients, la constitution d'un comité de surveillance indépendant n'a pas été jugée nécessaire. Cependant un comité scientifique composé de l'équipe investigatrice, du promoteur et du méthodologiste pourra se réunir afin de suivre l'avancée des inclusions et discuter d'éventuelles difficultés rencontrées.

13. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

13.1. ACCES AUX DONNEES

L'acceptation de la participation au protocole implique que les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

13.2. DONNEES SOURCE

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

Les données sources de cette étude seront : le dossier médical du patient et les données d'imagerie.

13.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y



prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Chaque patient se verra attribuer un code confidentiel d'identification, composé du numéro de centre investigateur (2 chiffres), et du numéro d'ordre d'inclusion du patient dans le centre (2 chiffres).

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

Les participants à cette étude seront inscrits au fichier national des personnes se prêtant à une recherche.

14. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE

14.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données doivent être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible. Les données sont recueillies sur un cahier d'observation papier.

14.2. CONTROLE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, et conformément au plan de monitoring basé sur le risque (participant, logistique, impact, ressources), les éléments suivants seront revus :

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, ...),
- gestion des produits éventuels.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

14.3. GESTION DES DONNEES

Les informations seront recueillies pour chaque sujet sur un cahier d'observation rempli par les investigateurs et membres de l'équipe de recherche. Ce cahier comprend l'identification du sujet et les données de suivi. Un document source (dossier médical existant ou dossier créé pour les



besoins de l'étude) sera tenu pour chaque sujet participant à l'étude ; l'observation et le suivi médical concernant l'étude seront consignés dans ce document. Ce document source sera conservé par l'investigateur principal.

Toutes les données d'imagerie cérébrale de l'étude sont conservées sur support informatique par les médecins investigateurs ou leurs délégués, et analysés sous la responsabilité de P. Péran (ToNIC).

Le cahier d'observation de chaque patient sera conservé sous le contrôle du médecin investigateur principal, et fera l'objet d'une revue par l'ARC de monitoring sur site, avant d'être adressé au membre de l'équipe responsable de la saisie (ToNIC). La saisie des données sera supervisée par le responsable scientifique de l'étude. Les modalités de saisie seront définies conjointement avec le Responsable du projet.

14.4. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données.

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.



15. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) **de nom du CPP.**

Le CHU de Toulouse, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de *Lloyd's Insurance Company S.A* conformément aux dispositions du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à ToNIC dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ainsi que du Règlement Général sur la Protection des Données, règlement n° 2016/679 adopté par le Parlement Européen le 16 avril 2016.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006, mise à jour le 21 juillet 2016. Le CHU de Toulouse a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

- Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>



MODIFICATIONS AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et, le cas échéant, une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche.

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

16. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

17. RAPPORT FINAL

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

18. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

18.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par le centre investigateur est réalisée par ToNIC. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

L'investigateur principal s'engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des vigiliants ayant participé à l'analyse de la sécurité



des participants, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche, de la source de financement (Comité d’Orientation Scientifique du groupe Ramsay – Générale de Santé) et de la Fédération Hospitalo-Universitaire des handicaps Cognitifs, Psychiques et Sensoriels (HoPeS). Il sera tenu compte des règles internationales d’écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l’ICMJE, avril 2010).

18.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

18.3. CESSION DES DONNEES

La gestion des données est assurée par ToNIC. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l’objet d’un contrat écrit.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. HAS. Prise en charge thérapeutique des lésions méniscales et des lésions isolées du ligament croisé antérieur du genou chez l'adulte. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur*. déc 2008;94(8):787-91.
2. Amin S, Baker K, Niu J, Clancy M, Goggins J, Guermazi A, et al. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. janv 2009;60(1):189-98.
3. Becker R, Berth A, Nehring M, Awiszus F. Neuromuscular quadriceps dysfunction prior to osteoarthritis of the knee. *J Orthop Res*. juill 2004;22(4):768-73.
4. Segal NA, Glass NA, Torner J, Yang M, Felson DT, Sharma L, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis and Cartilage*. juin 2010;18(6):769-75.
5. Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):612-8.
6. Petterson SC, Barrance P, Buchanan T, Binder-Macleod S, Snyder-Mackler L. Mechanisms underlying quadriceps weakness in knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(3):422-
7. Suter E, Herzog W, De Souza K, Bray R. Inhibition of the quadriceps muscles in patients with anterior knee pain. *J Appl Biomech* 1998;14(4):360-73.
8. Manal TJ, Snyder-Mackler L. Failure of voluntary activation of the quadriceps femoris muscle after patellar contusion. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30(11):655-60; discussion 61-3.
9. Urbach D, Awiszus F. Impaired ability of voluntary quadriceps activation bilaterally interferes with function testing after knee injuries. A twitch interpolation study. *Int J Sports Med* 2002; 23(4):231-6.
10. Urbach D, Nebelung W, Becker R, Awiszus F. Effects of reconstruction of the anterior cruciate ligament on voluntary activation of quadriceps femoris a prospective twitch interpolation study. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(8):1104-10.
11. Suter E, Herzog W, Bray RC. Quadriceps inhibition following arthroscopy in patients with anterior knee pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 1998;13(4-5):314-9.
12. Shakespeare DT, Stokes M, Sherman KP, Young A. Reflex inhibition of the quadriceps after meniscectomy: lack of association with pain. *Clin Physiol* 1985;5(2):137-44.

13. Machner A, Pap G, Friedman A. Evaluation of quadriceps strength and voluntary activation after unicompartmental arthroplasty for medial osteoarthritis of the knee. *J Orthopaed Res* 2002;20:108-11.
14. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Vandeborne K, Snyder-Mackler L. Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(5):1047-53
15. Konishi Y, Oda T, Tsukazaki S, Kinugasa R, Fukubayashi T. Relationship between quadriceps femoris muscle volume and muscle torque at least 18 months after anterior cruciate ligament reconstruction: QF volume and torque after ACL repair. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. déc 2012;22(6):791-6.
16. Lindström M, Strandberg S, Wredmark T, Felländer-Tsai L, Henriksson M. Functional and muscle morphometric effects of ACL reconstruction. A prospective CT study with 1 year follow-up: Effects on muscle of ACL reconstruction. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. août 2013;23(4):431-42.
17. Felson DT, Niu J, McClennan C, et al. Knee buckling: prevalence, risk factors, and associated limitations in function. *Ann Intern Med* 2007;147:534-40.
18. Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, Daggett M, Borade A, Ouanezar H, et al. Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: a scoping review of the efficacy of interventions. *British Journal of Sports Medicine*. 7 sept 2018;bjsports-2017-098401.
19. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps Arthrogenic Muscle Inhibition: Neural Mechanisms and Treatment Perspectives. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. déc 2010;40(3):250-66.
20. Baumeister J, Reinecke K, Schubert M, Weiß M. Altered electrocortical brain activity after ACL reconstruction during force control. *Journal of Orthopaedic Research*. sept 2011;29(9):1383-9.
21. Baumeister J, Reinecke K, Weiss M. Changed cortical activity after anterior cruciate ligament reconstruction in a joint position paradigm: an EEG study: ACL and cortical activity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 7 déc 2007;18(4):473-84.
22. Pitman. The intraoperative evaluation of the neurosensory function of the anterior cruciate ligament in humans using somatosensory evoked potentials. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466702>
23. Ochi M, Iwasa J, Uchio Y, Adachi N, Sumen Y. The regeneration of sensory neurones in the reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Br*. sept 1999;81(5):902-6.
24. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Franceschi F, Fabbriciani C, Tonali P. Clinical and neurophysiological abnormalities before and after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee. *Acta Neurol Scand*. mai 1999;99(5):303-7.



25. Ward SH, Pearce A, Bennell KL, Peitrosimone B, Bryant AL. Quadriceps cortical adaptations in individuals with an anterior cruciate ligament injury. *Knee*. août 2016;23(4):582-7.
26. Grooms DR, Page SJ, Nichols-Larsen DS, Chaudhari AMW, White SE, Onate JA. Neuroplasticity Associated With Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther*. mars 2017;47(3):180-9.
27. Grooms DR, Page SJ, Onate JA. Brain Activation for Knee Movement Measured Days Before Second Anterior Cruciate Ligament Injury: Neuroimaging in Musculoskeletal Medicine. *J Athl Train*. oct 2015;50(10):1005-10.
28. Diekfuss JA, Grooms DR, Yuan W, Dudley J, Barber Foss KD, Thomas S, et al. Does brain functional connectivity contribute to musculoskeletal injury? A preliminary prospective analysis of a neural biomarker of ACL injury risk. *J Sci Med Sport*. 10 juill 2018;
29. Kapreli E, Athanasopoulos S, Gliatis J, Papathanasiou M, Peeters R, Strimpakos N, et al. Anterior cruciate ligament deficiency causes brain plasticity: a functional MRI study. *Am J Sports Med*. déc 2009;37(12):2419-26.
30. Miao X, Huang H, Hu X, Li D, Yu Y, Ao Y. The characteristics of EEG power spectra changes after ACL rupture. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170455.
31. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113 (1971).
32. Anderson AF. Rating scales. In: Fu FH, Harner CD, Vince KL, editors. *Knee surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. pp. 275–96.
33. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res* 1985;198:43-9
34. de Pasquale F, Sabatini U, Della Penna S, Sestieri C, Caravasso CF, Formisano R, Péran P. The connectivity of functional cores reveals different degrees of segregation and integration in the brain at rest. *Neuroimage*. 2013 Apr 1;69:51-61. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.051. Epub 2012 Dec 6. PubMed PMID: 23220493.
35. de Pasquale F, Della Penna S, Sabatini U, Caravasso Falletta C, Peran P. The anatomical scaffold underlying the functional centrality of known cortical hubs. *Hum Brain Mapp*. 2017 Oct;38(10):5141-5160. doi: 10.1002/hbm.23721. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID: 28681960.



ANNEXE 1: TEST DE LATERALITE (EDINBURGH HANDEDNESS INVENTORY)

Prière d'indiquer votre préférence manuelle pour chacune des activités ci-dessous en inscrivant un signe plus dans la colonne appropriée. Si la préférence est si forte que vous n'utilisez l'autre main que si vous y êtes absolument forcé, inscrivez ++. Si vous utilisez l'une ou l'autre main indifféremment, inscrivez un + dans chaque colonne. Répondez s'il vous plaît à chaque question.

	Gauche	Droite
1 Ecrire		
2 Dessiner		
3 Coudre (main tenant l'aiguille)		
4 Tenir une paire de ciseaux		
5 Se brosser les dents		
6 Tenir un couteau		
7 Tenir un balai (main supérieure)		
8 Tenir une cuillère		
9 Allumer une allumette (main tenant l'allumette)		
10 Ouvrir une boîte (main tenant le couvercle)		

ANNEXE 2 :SCORE DE LYSHOLM

- TOTAL : /100

DOULEUR	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	25
<input type="checkbox"/> Légère et intermittente si effort important	20
<input type="checkbox"/> Pendant ou après un effort important	15
<input type="checkbox"/> Pendant ou après un effort modéré	10
<input type="checkbox"/> Pendant ou après un effort léger	5
<input type="checkbox"/> Constante	0

INSTABILITE	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais de déroboement	25
<input type="checkbox"/> Rarement en effort important	20
<input type="checkbox"/> Fréquemment en effort important	15
<input type="checkbox"/> Parfois dans les activités quotidiennes	10
<input type="checkbox"/> Souvent dans les activités quotidiennes	5
<input type="checkbox"/> A chaque pas	0

BLOCAGE	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	15
<input type="checkbox"/> Arrêt brusque occasionnel	10
<input type="checkbox"/> Blocage occasionnel	6
<input type="checkbox"/> Blocage fréquent	2
<input type="checkbox"/> Blocage aigu	0

GONFLEMENT	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	10
<input type="checkbox"/> Lors des exercices intenses	6
<input type="checkbox"/> Lors des activités courantes	2
<input type="checkbox"/> Constant	0

ESCALIERS	SCORE
<input type="checkbox"/> Pas de gêne	10
<input type="checkbox"/> Léger handicap	6
<input type="checkbox"/> Une marche à la fois	2
<input type="checkbox"/> Impossible	0

ACCROUPEMENTS	SCORE
<input type="checkbox"/> Pas de gêne	5



<input type="checkbox"/> Léger handicap	4
<input type="checkbox"/> Pas plus de 90°	2
<input type="checkbox"/> Impossible	0

BOITERIE	SCORE
<input type="checkbox"/> Aucune	5
<input type="checkbox"/> Modérée occasionnelle	3
<input type="checkbox"/> Sévère constante	0

CANNE	SCORE
<input type="checkbox"/> Jamais	5
<input type="checkbox"/> En permanence	2
<input type="checkbox"/> Station debout impossible	0

ANNEXE 3 : SCORE DE TEGNER, NIVEAU D'ACTIVITES :

En vous aidant de la liste ci-dessous, indiquez votre plus haut niveau d'activités :

- **AVANT VOTRE BLESSURE :**
- **ACTUELLEMENT :**

Niveau 10 : pratique d'un sport de compétition - niveau national ou international (football, rugby...)

Niveau 9 : pratique d'un sport de compétition - niveau inférieur : football, hockey sur glace, gymnastique...

Niveau 8 : pratique d'un sport de compétition : squash, badminton, athlétisme (saut), ski alpin

Niveau 7 : sport de compétition : tennis, athlétisme (course à pied), motocross, handball, basket-ball
OU sport de loisir : football, hockey sur glace, squash, athlétisme (saut)...

Niveau 6 : pratique d'un sport de loisir : tennis, badminton, handball, basket-ball, ski alpin, jogging, à raison de cinq entraînements par semaine

Niveau 5 : pratique d'un sport de compétition : cyclisme
OU Sport de loisir : jogging à raison de deux entraînements par semaine sur sol irrégulier
OU Travail lourd : bâtiment...

Niveau 4 : pratique d'un sport de loisir : cyclisme, jogging à raison de deux entraînements par semaine sur terrain plat
OU travail d'activité moyenne : chauffeur routier, travail domestique éprouvant

Niveau 3 : pratique d'un sport de compétition ou loisir : natation, travail léger, marche en forêt possible

Niveau 2 : Travail léger, marche en forêt impossible

Niveau 1 : Travail sédentaire, marche sur terrain plat possible

Niveau 0 : Handicap professionnel

7. Quel est le plus haut niveau d'activité que vous pouvez accomplir sans que votre genou ne se dérobe ?

- Activités très intenses comportant sauts et rotations comme au basket ou au football
- Activités intenses comme un travail physique dur, le ski ou le tennis
- Activités modérées comme un travail physique moyen, la course à pied ou le jogging
- Activités douces comme la marche, les travaux ménagers ou le jardinage.
- Aucune des activités ci -dessus ne m'est possible à cause de mon genou qui se dérobe.

8. Quel est le plus haut niveau d'activité que vous pouvez pratiquer régulièrement ?

- Activités très intenses comportant sauts et rotations comme au basket ou au football
- Activités intenses comme un travail physique dur, le ski ou le tennis
- Activités modérées comme un travail physique moyen, la course à pied ou le jogging
- Activités douces comme la marche, le ménage ou le jardinage.
- Aucune des activités ci -dessus ne m'est possible à cause de mon genou.

9. Quelle incidence a votre genou sur votre capacité à... ?

	Pas difficile	Légèrement difficile	Difficile	Très difficile	Impossible
a. Monter les escaliers	<input type="checkbox"/>				
b. Descendre les escaliers	<input type="checkbox"/>				
c. S'agenouiller	<input type="checkbox"/>				
d. S'accroupir	<input type="checkbox"/>				
e. S'asseoir	<input type="checkbox"/>				
f. Se lever d'une chaise	<input type="checkbox"/>				
g. Courir en ligne droite	<input type="checkbox"/>				
h. Sauter avec réception sur la jambe faible	<input type="checkbox"/>				
i. S'arrêter et repartir (marche, course à pied)	<input type="checkbox"/>				

10. Comment notez-vous la fonction de votre genou sur une échelle de 0 à 10 (10 correspondant au fonctionnement optimal et 0 étant l'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne et sportives).

→ FONCTION AVANT L'ACCIDENT / LA BLESSURE DU GENOU :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Performance nulle Performance quotidienne optimale

→ FONCTION ACTUELLE DU GENOU :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Performance nulle Performance quotidienne optimale



OPEN ACCESS

Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: a scoping review of the efficacy of interventions

Bertrand Sonnery-Cottet,¹ Adnan Saithna,^{2,3} Benedicte Quelard,⁴ Matt Daggett,⁵ Amrut Borade,¹ Hervé Ouanezar,¹ Mathieu Thauinat,¹ William G Blakeney^{1,6}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2017-098401>).

¹Department of Orthopaedic Surgery and Sports Medicine, Centre Orthopédique Santy, FIFA Medical Centre of Excellence, Groupe Ramsay-Generale de Sante, Hôpital Privé Jean Mermod, Lyon, France

²School of Science and Technology, Nottingham Trent University, Nottingham, East Midlands, UK

³Department of Orthopaedic Surgery, Southport and Ormskirk Hospitals, Ormskirk, Lancashire, UK

⁴Department of Physiotherapy, Centre Orthopédique Santy, FIFA Medical Centre of Excellence, Groupe Ramsay-Generale de Sante, Hôpital Privé Jean Mermod, Lyon, France

⁵Department of Orthopaedic Surgery, Kansas City University of Medicine and Biosciences, Kansas City, Missouri, USA

⁶Department of Orthopaedic Surgery, Albany Health Campus, Albany, Western Australia, Australia

Correspondence to

Professor Adnan Saithna, School of Science and Technology Nottingham Trent University Nottingham East Midlands UK; adnan.saithna@ntu.ac.uk

Accepted 9 August 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2018. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, et al. *Br J Sports Med* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/bjsports-2017-098401

ABSTRACT

Objective To determine whether reported therapeutic interventions for arthrogenic muscle inhibition (AMI) in patients with ACL injuries, following ACL reconstruction, or in laboratory studies of AMI, are effective in improving quadriceps activation failure when compared with standard therapy in control groups.

Design A scoping review of the efficacy of interventions was conducted in accordance with the methodological framework of Arksey and O'Malley and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. Search terms included 'arthrogenic muscle inhibition', 'quadriceps activation following knee injuries', 'anterior cruciate' or 'knee' combined with 'quadriceps activation', 'quadriceps inhibition', 'corticomotor', 'arthrogenic', 'brain activation' and 'neuroplasticity'. Articles were evaluated for risk of bias using the PEDro (Physiotherapy Evidence Database) criteria. The overall quality of evidence for each intervention was assessed using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Data sources PubMed, EMBASE and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature databases.

Eligibility criteria for selecting studies Isolated case reports and articles reporting outcomes in patients with chronic disease or major trauma were excluded. All other original research articles were included.

Results 780 potential articles were identified. 20 met the inclusion criteria. These studies provided a moderate quality of evidence to support the efficacy of cryotherapy and physical exercises in the management of AMI. There was low-quality evidence for efficacy of neuromuscular electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation, and very low-quality evidence for efficacy of ultrasound and vibration.

Conclusions This scoping review demonstrated moderate-quality evidence for the efficacy of cryotherapy and physical exercises in improving quadriceps activation failure after ACL injury and reconstruction. These therapeutic modalities are therefore recommended in the management of AMI.

INTRODUCTION

Quadriceps weakness is a frequently observed barrier to effective rehabilitation following ACL injury and reconstruction.^{1 2} It may lead to a wide range of important consequences, including extension deficit,³ gait abnormality,⁴ quadriceps atrophy,^{1 5 6} poor function,⁶ dynamic instability,⁷ persistent knee pain and early osteoarthritis.^{1 8}

Quadriceps activation failure after ACL reconstruction (ACLR) is not simply an isolated local phenomenon related to atrophy. Many authors describe its synchronous occurrence in both reconstructed and contralateral limbs.⁹ This has been attributed to arthrogenic muscle inhibition (AMI), a process in which quadriceps activation failure is caused by neural inhibition. Mechanisms for this inhibition include alteration in muscle resting motor thresholds, changes in the discharge of articular sensory receptors, altered spinal reflex excitability (affecting the group I non-reciprocal (Ib) inhibitory pathway, the flexion reflex and the gamma loop)¹⁰ and abnormal cortical activity (intracortical inhibition and a requirement for greater frontal cortex theta power in basic movement and joint position sense tasks).^{11 12}

Recently, several clinical studies have suggested specific treatment modalities for AMI.^{13–34} Most of the therapeutic interventions for AMI aim to alter motor excitability using disinhibitory mechanisms.³⁵ These improve voluntary quadriceps activation by targeting either joint mechanoreceptors, the peripheral nervous system around the joint (mainly group III and IV afferent nerves) or the central nervous system directly.^{10 35} The aim of this scoping review was to determine the strength of evidence supporting the use of common therapeutic interventions for AMI in patients with ACL injuries, following ACLR, or in laboratory studies of AMI.

METHODS

We conducted a scoping review as this approach is superior to a systematic review in addressing an exploratory research question.^{36 37} We followed the five-stage methodological framework of Arksey and O'Malley³⁶ and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2009 checklist (see [figure 1](#)). The study protocol was registered with PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) database (trial registration number: CRD42017067499).

Stage 1: identifying the research question

Our research question was 'What is the strength of evidence supporting the use of common therapeutic interventions for AMI in patients with ACL injuries, following ACL reconstruction, or in laboratory studies of AMI?'

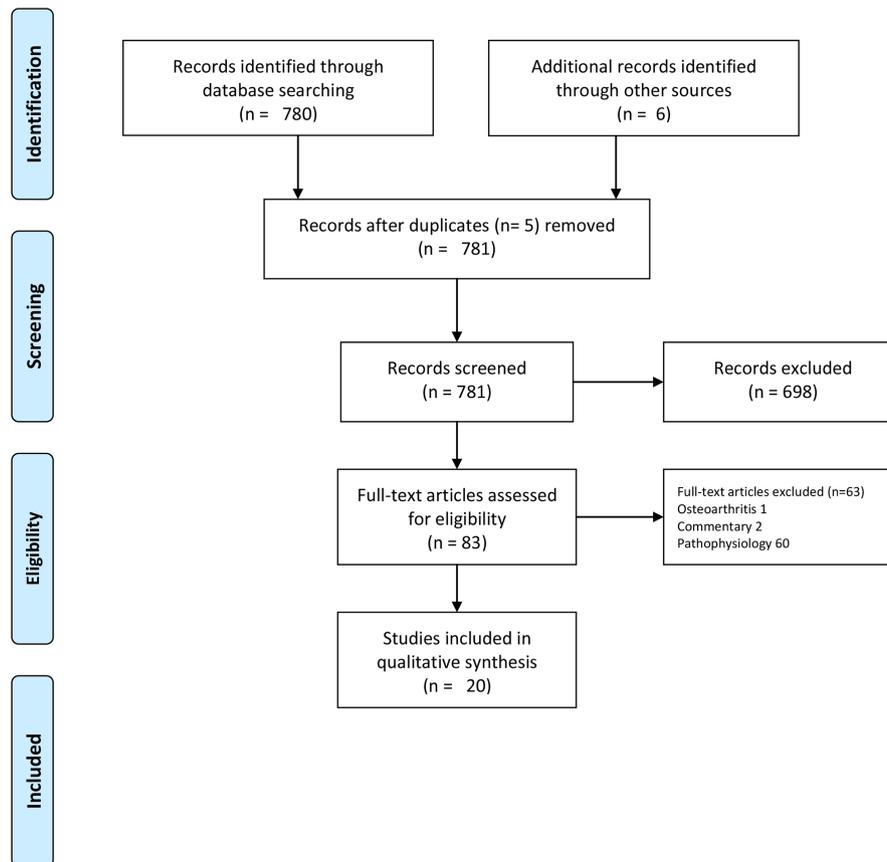


Figure 1 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) flow diagram.

Stage 2: identifying relevant studies

The literature search used subject mapping and keywords and is presented in online supplementary appendix 1. The search strategy was applied to the PubMed, EMBASE and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature databases by two authors independently on 12 March 2017. The same authors also independently performed all aspects of the study selection.

Stage 3: study selection

We included primary research studies that evaluated the efficacy of therapeutic interventions for AMI. The main focus of the review was on AMI in patients following ACL injury or reconstruction. Due to the fact that treatment of AMI is an emerging concept with a small evidence base, it was deemed appropriate to use a scoping review methodology and include studies that intended to evaluate the efficacy of therapeutic interventions for the same pathological processes in selected, relevant, alternative settings. Therefore, studies including young patients with artificially induced knee effusions and other relevant acute knee pathologies (restricted to other knee ligament injuries, meniscal pathology and patellofemoral instability) were also included. Only studies published in the English language were included.^{38 39}

We excluded isolated case reports and articles which included patients with chronic conditions (eg, osteoarthritis) or major trauma (fracture, multiligament injury, neurovascular injury). Any disagreement between reviewers regarding study eligibility were resolved through discussion.

Each article was reviewed for relevance, and the references of the included articles were examined to identify further eligible studies.

Stage 4: charting the data

Data extraction and risk of bias assessment were performed independently by two investigators. A template was used for data extraction that included study design, participants, inclusion/exclusion criteria, intervention investigated, comparators, outcome measures (quadriceps activation/strength including central activation ratio (CAR), peak torque, maximal voluntary isometric contraction (MVIC), H-reflex amplitude, knee flexion angle symmetry and muscle fibre conduction velocity), main findings, conclusion and level of evidence.

Stage 5: collating, summarising and reporting the results

Due to heterogeneity among studies with respect to the populations, interventions and outcomes studied, it was not possible to pool data. Instead, we collated efficacy data with respect to the outcome measures defined in stage 4 and synthesised a narrative summary of the evidence for each intervention.

To determine the strength of evidence, the following steps were undertaken. All included articles were individually evaluated for risk of bias using the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) criteria.^{40 41} The level of evidence for individual studies was assessed according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine.⁴² The overall quality of evidence for each therapeutic intervention was assessed using the GRADE working group grades of evidence.⁴³ Details of how the GRADE guidelines were applied are included in online supplementary appendix 2. Effect sizes were calculated using the methodology of Thalheimer and Cook.⁴⁴

RESULTS

The search strategy yielded 780 articles. The references of these articles were then reviewed and a further six eligible studies were included. Five studies were removed as they were duplicates. After application of eligibility criteria, a total of 20 relevant articles were identified. The date of publication of the included studies ranged from 1990 to 2017.

Table 1 summarises the study characteristics, level of evidence of the included studies, outcomes, effect sizes and the GRADE recommendation for each intervention. Table 2 demonstrates how the PEDro scores were calculated for each study. Table 3 demonstrates how the GRADE recommendations for each intervention were determined. The mechanism and level of action of the therapeutic interventions studied are summarised in figure 2.

Cryotherapy

Four studies evaluated the efficacy of cryotherapy in AMI. This included three randomised controlled trials (RCTs). All studies showed that cryotherapy improved the features of AMI; effect sizes were very large. Specifically, three of the studies demonstrated that cryotherapy was associated with significant improvement in quadriceps strength (measured by maximal voluntary isometric contraction).^{14–16} Additionally, Hopkins *et al*¹³ demonstrated a significant improvement in quadriceps motor neuron pool recruitment (measured by the H-reflex). Note that two of these studies did not specifically evaluate patients following ACLR—they were laboratory studies of patients with artificially created knee effusions.^{13 14}

Using the GRADE approach, there was moderate-quality evidence for the efficacy of cryotherapy in the treatment of AMI.

Exercise

Four studies evaluating the efficacy of exercise therapy in patients with AMI after ACLR were identified. These included the cryotherapy-based studies from Hart *et al* and Kuenze *et al*,^{15 16} which also made an adjunctive use of exercise. All of the included studies demonstrated that exercise therapy was associated with a significant improvement in quadriceps activation (MVIC and CAR).^{15–17 26}

Three of the exercise programmes consisted of traditional open chain exercises with resistance, and progressive closed chain strengthening exercises of quadriceps and hamstring muscles.^{15–17} Resistance exercises included quadriceps sets, straight leg raises with hip abduction/adduction and progression to free-standing quarter squats, wall squats, hamstring curls, hip flexion/extension and leg press. Flexibility was attained using hamstring, quadriceps and calf stretching exercises. The fourth study examined the effect of a hamstring fatigue exercise protocol on patients with AMI following ACLR, in a case-control study.²⁶ Hamstring fatigue was induced by participants performing squats to a height of approximately 0.45 m from the ground at the rate of one squat every 2 s. The quadriceps CAR of the ACLR group was significantly higher when evaluated after hamstring fatigue exercises (mean 96.0%, SD 7.6%) versus pre-fatigue (mean 81.2%, SD 15.8%; $p=0.01$).

GRADE assessment revealed moderate-quality evidence for the efficacy of exercise in the treatment of AMI.

Neuromuscular electrical stimulation

Two studies evaluated the same cohort of non-randomised patients who were allocated to four different rehabilitation groups.^{17 18} The authors reported that the group with combined neuromuscular electrical stimulation (NMES) and eccentric

exercise demonstrated restored biomechanical limb symmetry that most closely resembled a control group of healthy individuals.¹⁸ However, there was no advantage with respect to quadriceps strength and activation.¹⁷ Furthermore, eccentric exercise alone recovered quadriceps strength (MVIC) better than individuals who only received NMES therapy, or the standard care following ACLR.¹⁷

Patterned electrical neuromuscular stimulation is a form of NMES which is proposed to mimic muscle-firing patterns of healthy individuals. A randomised trial failed to demonstrate any difference in knee extension torque or quadriceps activation, compared with a sham treatment.²⁷

GRADE assessment revealed low-quality evidence for the efficacy of NMES in the treatment of AMI.

Transcutaneous electrical nerve stimulation

In the only randomised clinical study of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in patients with ACL rupture, there was no difference in isometric strength and quadriceps CAR among three groups (exercise only, exercise and TENS device, and 20 min of cryotherapy immediately prior to each daily exercise session).²¹ While all groups demonstrated a significant improvement in quadriceps strength, and effect sizes suggested potential clinical benefit to patients with AMI, the disinhibitory modalities were no better than exercise alone.

Three randomised trials, however, have shown some effect of TENS in improving AMI in the laboratory setting.^{13 19 20} Two trials showed a significant improvement compared with controls in the quadriceps muscle strength (MVIC),^{19 20} and the third showed it effectively disinhibited the quadriceps motor neuron pool (measured by H-reflex).¹³ Although TENS disinhibited the quadriceps motor neuron pool during the treatment, its beneficial effects were lost 30 min after cessation of treatment. In contrast, the beneficial effects of cryotherapy continued up to the final measurement of the H-reflex at 60 min post-treatment.

GRADE assessment revealed low-quality evidence for the efficacy of TENS in the treatment of AMI.

Vibration

Pamukoff *et al*²² evaluated the role of vibration therapy. The authors randomised ACL reconstructed patients to three groups (whole body vibration (WBV), local muscle vibration (LMV) and control). There was a statistically significant increase in CAR (+4.9%) following WBV and LMV (+2.7%). There was also a reduction in quadriceps active motor threshold following WBV (−3.1%) and LMV (−2.9%), suggesting that the interventions increase corticomotor excitability. In a laboratory study, Blackburn *et al*²³ also identified that quadriceps CAR improved in WBV (11.4%) and LMV (7.3%) groups, but not in controls. However, we contend that these small changes are of limited clinical significance, particularly given that the mean time since ACLR was over 50 months and the patients did not have proof of AMI. Furthermore, these studies only evaluated the immediate effects of WBV and LMV.

GRADE assessment revealed very low-quality evidence for the efficacy of vibration in the treatment of AMI.

Ultrasound

An RCT evaluated patients with an intra-articular knee injury (22 of 30 were ACL injuries) and quadriceps CAR < 90%.²⁴ Non-thermal ultrasound (active) or sham treatment was applied to the knee for a duration of 17 min. The investigators observed increased quadriceps motor neuron pool

Table 1 Summary of included studies

Study	Study design, level of evidence (CEBM)	Participants, n, mean age, sex	Injury	Intervention	Outcome	Effect size (Cohen's d)	Relative size
Cryotherapy							
Hopkins <i>et al</i> ¹³	RCT, 1b	n=30 (30 AKE), age=22, 11F/19M	AKE	3 groups (cryotherapy, TENS and control). Cryotherapy group had 2 plastic bags containing 1.5 L of partially crushed ice placed directly on the knee for 30 min. A typical TENS protocol was used. The treatment session lasted 30 min.	H-reflex (at 45 min).	3.21	Huge.
Rice <i>et al</i> ¹⁴	RCT, 1b	n=15 (15 AKE), age=35, 5F/10M	AKE	2 groups: cryotherapy and control. The cryotherapy group had ice around their knee joint for a 20 min period. The control group did not receive the cryotherapy intervention and remained seated for 20 min before performing postintervention measurements.	MFCV. MVIC.	1.62 1.21	Huge. Very large.
Hart <i>et al</i> ¹⁵	RCT, 1b	n=30 (ACL/R), age=27, 20F/10M	AMI (CAR<90%) post-ACL	3 groups: 1. 20 min of knee joint cryotherapy. 2. An hour of therapeutic rehabilitation exercises. 3. Cryotherapy followed by exercises. The patients attended 4 supervised visits over a 2-week period.	MVIC: 1. Cryotherapy + exercise. 2. Cryotherapy alone. 3. Exercise alone.	1.4 0.58 0.3	Very large. Medium. Small.
Kuenze <i>et al</i> ¹⁶	Case series, 4	n=20 (10 ACL/R, 10 healthy), age=22, 9F/11M	Post-ACL	The intervention included cryotherapy application to the knee joint followed by lower extremity muscle stretching, progressive strengthening exercises and balance training.	MVIC. CAR.	0.34 1.22	Small. Very large.
GRADE=moderate							
Exercise							
Lowe and Dong ⁶	Case-control, 3b	n=18 (9 ACL/R, 9 healthy), age=20, 11M/7F	AMI post-ACL	Hamstring fatigue was induced by instructing participants to perform squats until rating of perceived exertion was 15 out of 20 (or 'hard') and their heart rate was approximately 150 beats/min.	CAR.	1.27	Very large.
Kuenze <i>et al</i> ¹⁶	Case series, 4	n=20 (10 ACL/R, 10 healthy), age=22, 9F/11M	Post-ACL	The intervention included cryotherapy application to the knee joint followed by lower extremity muscle stretching, progressive strengthening exercises and balance training.	MVIC. CAR.	0.34 1.22	Small. Very large.
Hart <i>et al</i> ¹⁵	RCT, 1b	n=30 (ACL/R), age=27, 20F/10M	AMI (CAR<90%) post-ACL	3 groups: 1. 20 min of knee joint cryotherapy. 2. An hour of therapeutic rehabilitation exercises. 3. Cryotherapy followed by exercises.	MVIC: 1. Cryotherapy + exercise. 2. Cryotherapy alone. 3. Exercise alone.	1.4 0.58 0.3	Very large. Medium. Small.
Lepley <i>et al</i> ¹⁷	Prospective cohort, 2b	n=46 (36 ACL/R/10 healthy), age=22, 16F/33M	Post-ACL	4 treatment groups: 1. NMES and eccentric exercise. 2. Eccentrics-only. 3. NMES-only. 4. Standard of care. NMES and eccentrics received a combined NMES and eccentric protocol postreconstruction.	MVIC: 1. NMES + eccentric. 2. Eccentrics-only. 3. NMES-only.	1.05 1.25 0.03	Large. Very large. Negligible.
GRADE=moderate							
NMES							
Lepley <i>et al</i> ¹⁸	Prospective cohort, 2b	n=46 (36 ACL/R/10 healthy), age=22, 16F/33M	Post-ACL	Healthy controls and 4 treatment groups: 1. NMES + eccentric exercise. 2. Eccentrics-only. 3. NMES-only. 4. Standard of care. NMES and eccentrics received a combined NMES and eccentric protocol postreconstruction.	LSI: 1. NMES + eccentric. 2. Eccentrics-only. 3. NMES-only.	0.43 0.3 0.16	Medium. Small. Small.

Continued

Table 1 Continued

Study	Study design, level of evidence (CEBM)	Participants, n, mean age, sex	Injury	Intervention	Outcome	Effect size (Cohen's d)	Relative size
Lepley <i>et al</i> ¹⁷	Prospective cohort, 2b	n=46 (36 ACLR/10 healthy), age=22, 16F/33M	Post-ACLR	4 treatment groups: 1. NMES and eccentric exercise. 2. Eccentrics-only. 3. NMES-only. 4. Standard of care.	MVIC: 1. NMES + eccentric. 2. Eccentrics-only. 3. NMES-only.	1.05 1.25 0.03	Large. Very large Negligible.
Glaviano <i>et al</i> ²⁷	RCT, 2b	n=18 (18 knee pain, CAR<90), age=24, 8F/10M	AMI (CAR<90%) + knee pain	NMES and eccentrics received a combined NMES and eccentric protocol postreconstruction. The treatment intervention was a 15 min patterned electrical neuromuscular stimulation, applied to the quadriceps and hamstring muscles.	MVIC.	No effect.	No effect.
GRADE=low							
TENS							
Son <i>et al</i> ¹⁹	RCT, 1b	n=30 (30 AKE), age=23, 5F/10M	AKE	TENS or placebo treatment was administered to each group for 20 min, following infusion of hypertonic saline.	MVIC.	1.34	Very large.
Konishi <i>et al</i> ²⁰	RCT cross-over, 2b	n=12 (12 healthy), age=22, 12M	Vibration-induced quads activation failure	A cross-over design that involved 2 sessions for each participant was used. For up to 30 s before and then during the MVC, the participants were randomly assigned to receive TENS applied to the skin covering the knee joint or no TENS.	MVIC.	0.76	Large.
Hopkins <i>et al</i> ¹³	RCT, 1b	n=30 (30 AKE), age=22, 11F/19M	AKE	3 groups (cryotherapy, TENS and control). Cryotherapy group had 2 plastic bags containing 1.5 L of partially crushed ice placed directly on the knee for 30 min. A typical TENS protocol was used. The treatment session lasted 30 min.	H-reflex (at 45 min).	1.23	Very large.
Hart <i>et al</i> ²¹	RCT, 2b	n=30 (30 ACL), age=32, 10F/20M	ACL injury	All patients attended 4 sessions of supervised quadriceps strengthening exercises over 2 weeks prior to surgery. Patients were randomly allocated to 3 groups: 1. Exercises alone. 2. Exercise while wearing a sensory TENS device on the knee joint. 3. 20 min of knee joint cryotherapy immediately prior to each daily exercise session.	MVIC: 1. Exercise only. 2. Exercise + TENS. 3. Exercise + cryotherapy.	No effect over exercise.	No effect over exercise.
GRADE=low							
Vibration							
Pamukoff <i>et al</i> ²²	RCT, 1b	n=20 (20 ACLR), age=21, 14F/6M	Post-ACLR	3 groups: LMV, WBV or control (sham). A custom-made LMV stimulator was affixed to the quadriceps tendon. During the WBV condition, subjects stood in an identical position as in the LMV intervention on a vibrating platform that provided the same stimulus (2 g of acceleration at a frequency of 30 Hz).	AMT: WBV. LMV. CAR: WBV. LMV. MVIC: WBV. LMV.	1.82 1.42 0.82 0.80 0.56 0.44	Huge. Very large. Large. Large. Medium. Medium.
Blackburn <i>et al</i> ²³	RCT, 1b	n=45 (45 AKE), age=21, 28F/17M	AKE	3 groups: WBV, LMV and control. After intra-articular injection of 60 mL of saline, the WBV and LMV groups were then exposed to vibratory stimuli previously demonstrated to facilitate quadriceps function, and the control group performed these same procedures without vibratory stimuli.	The CAR and MVIC improved in the WBV and LMV groups (p<0.05) immediately postintervention, but not in the control group.	NA (no SD provided).	NA (no SD provided).
GRADE=very low							
Ultrasound							

Continued

Table 1 Continued

Study	Study design, level of evidence (CEBM)	Participants, n, mean age, sex	Injury	Intervention	Outcome	Effect size (Cohen's d)	Relative size
Norte <i>et al</i> ²⁴	RCT, 1b	n=30 (30 knee injury), age=23, 15M/15F	Knee injury with AMI (CAR<90), (22/30 ACL)	2 groups: ultrasound and control (sham). An ultrasound or sham treatment was applied to the anteromedial knee. The transducer was manually moved at an estimated rate of 4 cm/s over an area delineated by a custom template twice the size of the transducer surface area for a duration of 17 min.	H-reflex (20 min postintervention).	0.58	Medium.
GRADE=very low							
TMS							
Gibbons <i>et al</i> ²⁸	RCT, 1b	n=20 (20 partial meniscectomy), age=38, 6F/14M	Partial meniscectomy with AMI (CAR<85)	2 groups: TMS and control. Participants in the experimental group received TMS over the motor cortex that was contralateral to the involved leg and performed 3 maximal quadriceps contractions with the involved leg. (p=NS).	No significant difference in CAR or MVIC was seen between groups (p=NS).	No evidence for TMS over control.	
No evidence for efficacy							
Taping/Brace							
Kim <i>et al</i> ²⁹	RCT, 2b	n=16 (16 knee injury), age=24, 7F/9M	Knee injury with AMI (CAR<90)	2 groups: Kinesio taping and sham. H-reflex of the vastus medialis and quadriceps. CAR and MVIC were measured before taping and 20 min after tape was applied over the rectus femoris. All outcomes were measured again after tape was removed when participants returned to the laboratory 24–48 hours after taping.	No significant difference between groups in H-reflex, CAR or MVIC (p=NS).	No evidence for use of Kinesio taping.	
Oliveira <i>et al</i> ³⁰	RCT, 1b	n=47 (47 ACLR), age=29, 47M	Post-ACLR	2 groups: control, placebo and Kinesio taping. Kinesio taping group participants were submitted to Kinesio taping on the femoral quadriceps of the affected limb, while placebo group subjects used the same procedure without the tension proposed by the method. The control group remained at rest for 10 min.	None of the variables analysed showed significant intergroup or intragroup differences (p=NS).	No evidence for use of Kinesio taping.	
Davis <i>et al</i> ³¹	Cross-over, 4	n=14 (14 ACLR), age=23, 9F/5M	Post-ACLR	3 groups: brace, sleeve or nothing. Participants performed a standardised aerobic exercise protocol on a treadmill.	No differences were seen between bracing conditions after aerobic exercise (p=NS).	No evidence for use of bracing.	
No evidence for efficacy							
Other							
Drover <i>et al</i> ²²	Case series, 4	n=9 (9 AKP), age=26, 5F/4M	AKP	The treatment intervention included the treatment protocols described in the ART lower extremity manual for the patella tendon, vastus medialis, vastus intermedius, vastus lateralis and rectus femoris.	Knee extensor strength (MVIT) and knee extensor inhibition were not significantly different.	No evidence for use of ART.	
Ageberg <i>et al</i> ³³	RCT, 2b	n=39 (39 ACL), age=24, 29F/20M	Post-ACLR	2 groups: local cutaneous application of anaesthetic (EMLA) or placebo cream. 50 g of EMLA, or placebo, was applied on the leg 10 cm above and 10 cm below the centre of patella, leaving the area around the knee without cream.	No statistically significant differences were in the EMLA group or in the placebo group.	No evidence for use of temporary cutaneous anaesthesia.	

Continued

Table 1 Continued

Study	Study design, level of evidence (CEBM)	Participants, n, mean age, sex	Injury	Intervention	Outcome	Effect size (Cohen's d)	Relative size
Warner <i>et al</i> ²⁴	RCT, 2b	n=12 (12 knee injury), age=26, 4F/8M	Knee injury with AMI (CAR<90)	3 groups: 1. Superficial heat using a moist heat pack (77 °C). 2. Sham using a moist pack (room temperature). 3. Control (no treatment).	No significant difference in either CAR or MVIT (p=NS).	No evidence for use of superficial heat.	

No evidence for efficacy

ACLR, ACL reconstruction; AKE, artificial knee effusion; AKP, anterior knee pain; AMI, arthroscopic muscle inhibition; AMT, active motor threshold; ART, active release technique; CAR, central activation ratio; F, female; LMV, local muscle vibration; M, male; MFCV, muscle fibre conduction velocity; MVC and MVIT, MVIC and MVIT; Eutectic Mixture of Local Anesthetics; MVIC, maximal voluntary isometric contraction; NA, not available; NMES, neuromuscular electrical stimulation; RCT, randomised controlled trial; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation; WBV, whole body vibration.

excitability after ultrasound application compared with the sham group (14%–19% increase in the H-reflex amplitude, $p=0.015$).

GRADE assessment revealed very low-quality evidence for the efficacy of ultrasound in the treatment of AMI.

Transcranial magnetic stimulation

Only one trial was identified: an RCT ($n=20$) evaluated transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients who had a partial meniscectomy and ongoing quadriceps weakness ($CAR<85\%$).²⁸ No significant difference in CAR or MVIC was seen compared with the control group that had no treatment. This systematic review did not identify any evidence supporting the use of TMS in the treatment of AMI.

Taping and bracing

Two RCTs assessed the effects of taping on quadriceps muscle performance.^{29 30} One assessed patients following ACLR,³⁰ and the other assessed patients with a history of knee pathology and quadriceps $CAR<90\%$.²⁹ Neither study demonstrated a benefit over placebo for any outcome measure. A trial of 14 patients following ACLR randomised patients to receive either a knee brace, neoprene sleeve or no brace.³¹ No differences were observed between brace and no-brace conditions after aerobic exercise.

The available evidence does not support taping or bracing in AMI.

Other

A small case series of nine patients with anterior knee pain evaluated active release technique protocols.³² The active release technique is a system of soft tissue manipulation, purported to relieve tissue tension via the removal of fibrosis and adhesions. There was no effect in reducing quadriceps inhibition or increasing quadriceps strength. Another study found application of local anaesthetic cream had no effect in improving the sensorimotor function of the knee in subjects with ACL injury.³³ An RCT of 12 patients with a history of knee-joint pathology and quadriceps $CAR<90\%$ evaluated superficial heat application and found no effect on quadriceps function.³⁴

The available evidence does not support these treatments in AMI.

DISCUSSION

AMI is responsible for a considerable morbidity after ACLR.^{1 3 5–8} The main findings of this systematic review are that there is moderate-quality evidence to support the efficacy of cryotherapy and physical exercise therapy (open and closed chain resistance training, with hamstring fatigue exercises) in patients with AMI after ACL injury or reconstruction.

It is important to understand the pathophysiology of AMI to appropriately target therapeutic interventions. Several studies report an association between hamstring overactivity and dyskinesia with quadriceps weakness in AMI.^{45–47} This has been attributed to the flexion reflex spinal pathway, which produces a pattern of flexor facilitation and extensor inhibition. It is reported that greater hamstring coactivation is associated with significantly worse knee function.⁴⁸ It is therefore unsurprising that hamstring fatigue exercises in patients with AMI following ACLR have been reported to be associated with a significant increase in quadriceps strength.²⁶ In addition, all of the studies included in this review that evaluated physical therapy exercises (including open chain exercises with resistance, progressive closed

Table 2 Assessment of Physiotherapy Evidence Database (PEDro) criteria

Study	1 Eligibility	2 Randomized	3 Concealed	4 Baseline	5 Blinding subjects	6 Blinding therapists	7 Blinding assessors	8 Outcomes >85%	9 Intention to treat analysis	10 Between group comparisons	11 Measures of variability	Score
Hopkins <i>et al</i> ¹³ 2002	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Rice <i>et al</i> ¹⁴ 2009	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Hart <i>et al</i> ¹⁵ 2014	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7
Kuenze <i>et al</i> ¹⁶ 2017	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5
Lowe and Dong ²⁶ 2017	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5
Hart <i>et al</i> ²¹ 2014	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Lepley <i>et al</i> ¹⁷ 2015	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5
Lepley <i>et al</i> ¹⁸ 2015	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5
Glaviano <i>et al</i> ²⁷ 2014	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9
Son <i>et al</i> ¹⁹ 2016	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9
Konishi <i>et al</i> ²⁰ 2017	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Pamukoff <i>et al</i> ²² 2016	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7
Blackburn <i>et al</i> ²³ 2014	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	6
Norte <i>et al</i> ²⁴ 2015	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9
Gibbons <i>et al</i> ²⁸ 2010	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	8
Kim <i>et al</i> ²⁹ 2017	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	7
Oliveira <i>et al</i> ³⁰ 2016	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Davis <i>et al</i> ³¹ 2011	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	6
Drover <i>et al</i> ³² 2004	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3
Ageberg <i>et al</i> ³³ 2012	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Warner <i>et al</i> ²⁴ 2013	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8

chain quadriceps and hamstring strengthening exercises) in patients following ACLR, or artificially created knee effusion, demonstrated significantly improved quadriceps function (MVIC or CAR), which may indicate restoration of more optimal quadriceps neuromuscular function.¹⁴

All of the included studies on cryotherapy also demonstrated significantly improved quadriceps strength,^{13–16} and one study demonstrated reversed decline in motor recruitment (measured by H-reflex),¹³ in patients with AMI. Cryotherapy may reduce the discharge of sensory receptors and slow articular nerve conduction, thus decreasing transmission of the afferent impulses that contribute to deleterious spinal reflexive excitability.¹⁴

In this review, TENS^{13 19–21} and NMES^{17 18 27} had a low level quality of evidence to support their efficacy.¹⁹ TENS demonstrated large effect sizes in laboratory trials of artificial knee effusions. Although the single clinical trial on ACLR patients demonstrated no advantage over cryotherapy or exercise therapy alone, treatment with TENS demonstrated effect sizes that suggest potential benefits to patients with AMI.²¹ However, all patients in the TENS group also underwent exercise therapy, and therefore the role of TENS could not be evaluated in isolation.

The three clinical trials identified in this study showed small to negligible effect sizes.^{17 18 27} The clinical results for both NMES and TENS preclude recommendation of these modalities in the management of AMI.

In this scoping review ultrasound therapy²⁴ and vibration^{22 23} demonstrated very low-quality evidence for efficacy. Although two clinical studies (one vibration and one ultrasound) in ACLR patients demonstrated small statistically significant improvements (in CAR and H-reflex, respectively), these were of questionable clinical importance. Currently these modalities cannot be recommended in the management of AMI.

Other therapies including TMS,²⁸ taping,^{29 30} bracing,³¹ application of heat³⁴ and soft tissue release strategies³² were of no clinical benefit in the management of AMI.

Limitations

We note that some of the included trials were laboratory studies, and these cannot necessarily be extrapolated to the clinical scenario of AMI that occurs after ACL injury. The study methodology has attempted to account for this when

Table 3 GRADE table

	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	GRADE score
Cryotherapy	Negligible	Negligible	Serious*	Negligible	Moderate
Exercise	Serious†	Negligible	Negligible	Negligible	Moderate
NMES	Serious‡	Serious§	Negligible	Negligible	Low
TENS	Negligible	Serious§	Serious¶	Negligible	Low
Vibration	Negligible	Negligible	Serious**	Very serious††	Very low
Ultrasound	Negligible	Negligible‡‡	Serious§§	Very serious¶¶	Very low

GRADE calculation.

Risk of bias: PEDro <6, decrease one grade; PEDro <4, decrease two grades.

Inconsistency: Heterogeneity of results (wide variance of effect sizes), decrease one grade.

Indirectness: Population of study is not ACLR, decrease one grade.

Imprecision: Lower threshold of 95% CI reduces effect to negligible, decrease one grade; lower threshold of 95% CI would alter conclusion or not provided, decrease two grades.

*Indirectness of evidence (only one trial in ACLR patients with AMI).

†PEDro score of 5 for three of the four trials.

‡PEDro score of 5 for two of the three trials.

§Heterogeneity of results.

¶Indirectness of evidence (effect only seen in laboratory trials).

**Indirectness of evidence (one of the two trials was a laboratory test).

††Imprecision (CIs or SDs not provided in Blackburn *et al*²³ study).

‡‡Note: only one study.

§§Indirectness of evidence (knee injury population, not specifically ACL).

¶¶Imprecision (wide CIs, lower limit of effect size is negative).

ACLR, ACL reconstruction; AMI, arthrogenic muscle inhibition; NMES, neuromuscular electrical stimulation; PEDro, Physiotherapy Evidence Database; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation.

awarding the GRADE level of evidence, with a decrease in the score by one level for studies that did not directly assess ACL-injured or reconstructed knees. Another limitation was that the studies were heterogeneous in design and limited by small patient numbers. The quality assessment of the trials using the PEDro scale ranged from 3 to 9 out of a maximum of 10. Lower quality studies were not excluded due to the

relatively small number of clinical trials identified. Only English-language articles were included.

CONCLUSION

This scoping review demonstrated moderate-quality evidence for the efficacy of cryotherapy and physical exercises in improving

Therapeutic Interventions- Level of Action

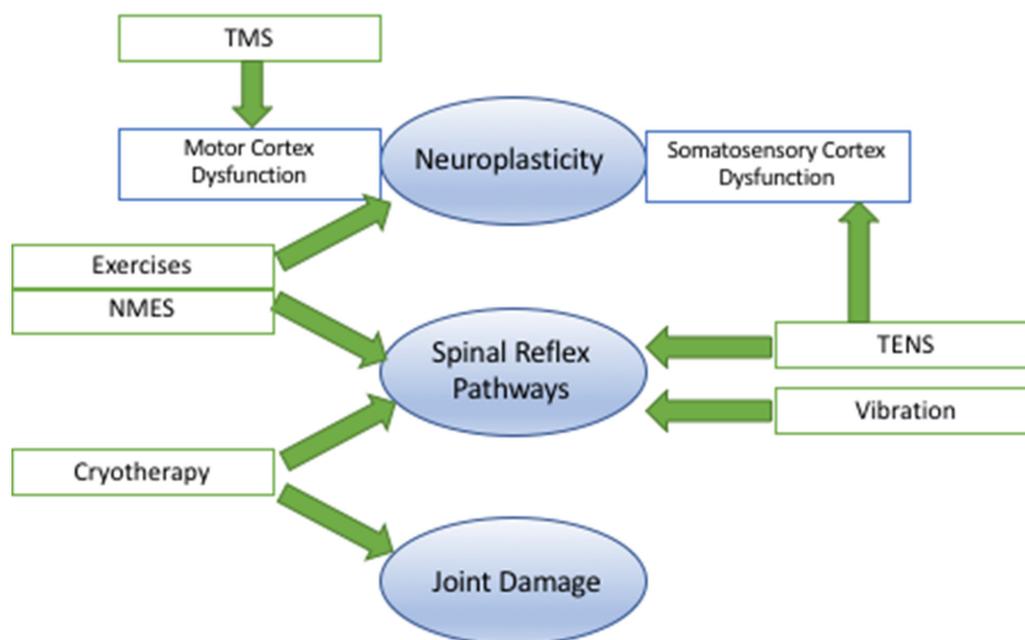


Figure 2 Therapeutic interventions for arthrogenic muscle inhibition and their level of action. NMES, neuromuscular electrical stimulation; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation.

What is already known?

- ▶ Lack of knee joint extension and impaired contraction of the quadriceps femoris muscle following ACL reconstruction is known as arthrogenic muscle inhibition (AMI).
- ▶ AMI is associated with gait abnormality, long-term quadriceps atrophy, poor function, dynamic instability, persistent knee pain and early osteoarthritis.

What are the new findings?

- ▶ Cryotherapy and physical exercises should form the mainstays of management of AMI.
- ▶ Exercise should include traditional quadriceps and hamstring muscles open chain exercises with resistance, progressive closed chain strengthening exercises, as well as hamstring fatiguing exercises.
- ▶ There is low-level evidence to support neuromuscular electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation.
- ▶ There is very low evidence to support ultrasound therapy and vibration.
- ▶ Taping, bracing, application of heat and soft tissue release strategies demonstrated minimal or no benefit in the management of AMI.

quadriceps activation failure after ACL injury and reconstruction. These therapeutic modalities are therefore recommended in the management of AMI.

Contributors All authors have given final approval of the submitted manuscript and their agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All authors have made substantial contributions to the design of the work and manuscript writing. Conceptualisation of the work was by MT, BS-C and AS. The acquisition, analysis and interpretation of data were performed by WB, AS and AB. All authors were involved in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests BS-C, AS and MT are all paid consultants for Arthrex. BS-C also receives royalties and research support from Arthrex.

Patient consent Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Amin S, Baker K, Niu J, *et al.* Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:189–98.
- Thomas AC, Wojtys EM, Brandon C, *et al.* Muscle atrophy contributes to quadriceps weakness after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Sci Med Sport* 2016;19:7–11.
- Pinto FG, Thauat M, Daggett M, *et al.* Hamstring contracture after acl reconstruction is associated with an increased risk of cyclops syndrome. *Orthop J Sports Med* 2017;5.
- Lewek M, Rudolph K, Axe M, *et al.* The effect of insufficient quadriceps strength on gait after anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Biomech* 2002;17:56–63.
- Konishi Y, Oda T, Tsukazaki S, *et al.* Relationship between quadriceps femoris muscle volume and muscle torque at least 18 months after anterior cruciate ligament reconstruction. *Scand J Med Sci Sports* 2012;22:791–6.
- Lindström M, Strandberg S, Wredmark T, *et al.* Functional and muscle morphometric effects of ACL reconstruction. A prospective CT study with 1 year follow-up. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23:431–42.
- Felson DT, Niu J, McClennan C, *et al.* Knee buckling: prevalence, risk factors, and associated limitations in function. *Ann Intern Med* 2007;147:534–40.
- Segal NA, Glass NA, Torner J, *et al.* Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:769–75.
- Urbach D, Nebelung W, Weiler HT, *et al.* Bilateral deficit of voluntary quadriceps muscle activation after unilateral ACL tear. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1691–6.
- Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:250–66.
- Baumeister J, Reinecke K, Schubert M, *et al.* Altered electrocortical brain activity after ACL reconstruction during force control. *J Orthop Res* 2011;29:1383–9.
- Baumeister J, Reinecke K, Weiss M. Changed cortical activity after anterior cruciate ligament reconstruction in a joint position paradigm: an EEG study. *Scand J Med Sci Sports* 2008;18:473–84.
- Hopkins J, Ingersoll CD, Edwards J, *et al.* Cryotherapy and transcutaneous electric neuromuscular stimulation decrease arthrogenic muscle inhibition of the vastus medialis after knee joint effusion. *J Athl Train* 2002;37:25–31.
- Rice D, McNair PJ, Dalbeth N. Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. *Arthritis Rheum* 2009;61:78–83.
- Hart JM, Kuenze CM, Diduch DR, *et al.* Quadriceps muscle function after rehabilitation with cryotherapy in patients with anterior cruciate ligament reconstruction. *J Athl Train* 2014;49:733–9.
- Kuenze C, Eltoukhy M, Kelly A, *et al.* Impact of quadriceps strengthening on response to fatiguing exercise following ACL reconstruction. *J Sci Med Sport* 2017;20:6–11.
- Lepley LK, Wojtys EM, Palmieri-Smith RM. Combination of eccentric exercise and neuromuscular electrical stimulation to improve quadriceps function post-ACL reconstruction. *Knee* 2015;22:270–7.
- Lepley LK, Wojtys EM, Palmieri-Smith RM. Combination of eccentric exercise and neuromuscular electrical stimulation to improve biomechanical limb symmetry after anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Biomech* 2015;30:738–47.
- Son SJ, Kim H, Seeley MK, *et al.* Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on quadriceps function in individuals with experimental knee pain. *Scand J Med Sci Sports* 2016;26:1080–90.
- Konishi Y, McNair PJ, Rice DA. TENS Alleviates muscle weakness attributable to attenuation of Ia afferents. *Int J Sports Med* 2017;38:253–7.
- Hart JM, Kuenze CM, Pietrosimone BG, *et al.* Quadriceps function in anterior cruciate ligament-deficient knees exercising with transcutaneous electrical nerve stimulation and cryotherapy: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2012;26:974–81.
- Pamukoff DN, Pietrosimone B, Lewek MD, *et al.* Whole-body and local muscle vibration immediately improve quadriceps function in individuals with anterior cruciate ligament reconstruction. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97:1121–9.
- Blackburn JT, Pamukoff DN, Sakr M, *et al.* Whole body and local muscle vibration reduce artificially induced quadriceps arthrogenic inhibition. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:2021–8.
- Norte GE, Saliba SA, Hart JM. Immediate effects of therapeutic ultrasound on quadriceps spinal reflex excitability in patients with knee injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:1591–8.
- Delaloye JR, Murar J, Sánchez MG, *et al.* How to rapidly abolish knee extension deficit after injury or surgery: A practice-changing video pearl from the scientific anterior cruciate ligament network international (SANTI) study group. *Arthrosc Tech* 2018;7:e601–e605.
- Lowe T, Dong XN. The use of hamstring fatigue to reduce quadriceps inhibition after anterior cruciate ligament reconstruction. *Percept Mot Skills* 2018;125.
- Glaviano NR, Langston WT, Hart JM, *et al.* Influence of patterned electrical neuromuscular stimulation on quadriceps activation in individuals with knee joint injury. *Int J Sports Phys Ther* 2014;9:915–23.
- Gibbons CE, Pietrosimone BG, Hart JM, *et al.* Transcranial magnetic stimulation and volitional quadriceps activation. *J Athl Train* 2010;45:570–9.
- Kim KM, Davis B, Hertel J, *et al.* Effects of Kinesio taping in patients with quadriceps inhibition: A randomized, single-blinded study. *Phys Ther Sport* 2017;24:67–73.
- Oliveira AK, Borges DT, Lins CA, *et al.* Immediate effects of kinesio taping on neuromuscular performance of quadriceps and balance in individuals submitted to anterior cruciate ligament reconstruction: A randomized clinical trial. *J Sci Med Sport* 2016;19:2–6.
- Davis AG, Pietrosimone BG, Ingersoll CD, *et al.* Quadriceps function after exercise in patients with anterior cruciate ligament-reconstructed knees wearing knee braces. *J Athl Train* 2011;46:615–20.
- Drover JM, Forand DR, Herzog W. Influence of active release technique on quadriceps inhibition and strength: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:408–13.
- Ageberg E, Björkman A, Rosén B, *et al.* Principles of brain plasticity in improving sensorimotor function of the knee and leg in patients with anterior cruciate ligament injury: a double-blind randomized exploratory trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:68.

- 34 Warner B, Kim KM, Hart JM, *et al.* Lack of effect of superficial heat to the knee on quadriceps function in individuals with quadriceps inhibition. *J Sport Rehabil* 2013;22:93–9.
- 35 Harkey MS, Gribble PA, Pietrosimone BG. Disinhibitory interventions and voluntary quadriceps activation: a systematic review. *J Athl Train* 2014;49:411–21.
- 36 Arksey H, O'Malley L, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005;8:19–32.
- 37 Colquhoun HL, Levac D, O'Brien KK, *et al.* Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1291–4.
- 38 Morrison A, Moulton K, Clark M, *et al.* *English-language restriction when conducting systematic review-based metaanalyses: Systematic review of published studies.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.
- 39 Moher D, Pham B, Lawson ML, *et al.* The inclusion of reports of randomised trials published in languages other than English in systematic reviews. *Health Technol Assess* 2003;7:1–90.
- 40 de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* 2009;55:129–33.
- 41 Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, *et al.* Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* 2003;83:713–21.
- 42 Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence. 2009. CEBM 2009.
- 43 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- 44 Thalheimer W, Cook S. How to calculate effect sizes from published research articles: a simplified methodology. http://www.bwgriffin.com/gsu/courses/edur9131/content/Effect_Sizes_pdf5.pdf (accessed 28 Aug 2018).
- 45 Telianidis S, Perraton L, Clark RA, *et al.* Diminished sub-maximal quadriceps force control in anterior cruciate ligament reconstructed patients is related to quadriceps and hamstring muscle dyskinesia. *J Electromyogr Kinesiol* 2014;24:513–9.
- 46 Alkjær T, Simonsen EB, Magnusson SP, *et al.* Antagonist muscle moment is increased in ACL deficient subjects during maximal dynamic knee extension. *Knee* 2012;19:633–9.
- 47 Kellis E, Mademli L, Patikas D, *et al.* Neuromuscular interactions around the knee in children, adults and elderly. *World J Orthop* 2014;5:469–85.
- 48 Perraton L, Clark R, Crossley K, *et al.* Impaired voluntary quadriceps force control following anterior cruciate ligament reconstruction: relationship with knee function. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017.25.
- 49 Bremner CB, Holcomb WR, Brown CD, *et al.* The Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation in Improving Voluntary Activation of the Quadriceps: A Critically Appraised Topic. *J Sport Rehabil* 2017.26.

Arthrogenic Muscle Inhibition Following Knee Injury or Surgery: Pathophysiology, Classification, and Treatment

Bertrand Sonneroy-Cottet,^{*†} MD, Graeme P. Hopper,^{*†} MD, FRCS (Tr & Orth) , Lampros Gousopoulos,^{*†} MD, Thais Dutra Vieira,^{*†‡} MD , Mathieu Thauinat,^{*†} MD, Jean-Marie Fayard,^{*†} MD, Benjamin Freychet,^{*†} MD , Hervé Ouanezar,[§] MD, Etienne Cavaignac,^{||} MD, and Adnan Saithna,[¶] MD

Investigation performed at Centre Orthopédique Santy, FIFA Medical Centre of Excellence, Groupe Ramsay-Générale de Santé, Hopital Privé Jean Mermoz, Lyon, France

Background: Arthrogenic muscle inhibition (AMI), a process in which quadriceps activation failure is caused by neural inhibition, is common following knee injury or surgery. No classifications exist to describe the variable presentations of AMI following knee injury.

Indications: AMI can result in significant morbidity following knee injury, and it is essential to recognize and treat. It is crucial to identify patients at higher risk of postoperative complications as surgery should be delayed for specific rehabilitation programs. Understanding the pathophysiology of AMI is vital as this can guide therapeutic interventions.

Technique Description: AMI following knee injury can present in a variety of ways including inhibition of the vastus medialis obliquus (VMO) muscle, extension deficits due to hamstring contracture, as well as chronic extension deficits. They also respond differently to conventional treatment modalities and often require longer and specific rehabilitation programs. Therefore, we propose a classification to define these different presentations.

Results: Grade 0 is a normal VMO contraction. Grade 1a is when VMO contraction is inhibited but activation failure is reversible with simple exercises while Grade 1b requires longer and specific rehabilitation programs. Grade 2a is when VMO contraction is inhibited with an associated extension deficit due to hamstring contracture, but activation failure and loss of range of motion is reversible with simple exercises. However, Grade 2b is refractory to simple exercises, and longer and specific rehabilitation programs are required. Grade 3 is a chronic extension deficit that is irreducible without extensive posterior arthrolysis.

Conclusion: In conclusion, AMI is a process in which quadriceps activation failure is caused by neural inhibition and is common following knee injury or surgery. Not taking AMI into account preoperatively can result in a very high risk of stiffness postoperatively. We propose a classification for AMI following knee injury or surgery, which describes different presentations and can be used to guide management.

Keywords: knee injury; ACL; quadriceps; hamstring; neuromuscular; rehabilitation

VIDEO TRANSCRIPT

Arthrogenic muscle inhibition (AMI) is common following knee injury or surgery. The aim of this video is to propose a classification to define the different presentations of AMI following knee injury or surgery which can also guide management.

Author disclosures are displayed here and available online.

AMI is a neurological process resulting in complex clinical impairment. Knee injury results in disrupted sensory

feedback to the higher brain centers, triggering somatosensory and motor cortex dysfunction. Ultimately, this leads to a cortical reflex causing quadriceps activation failure and a subsequent spinal reflex resulting in a hamstring contracture.

Not taking AMI into account preoperatively can result in a very high risk of stiffness postoperatively. This is particularly prevalent following acute knee surgery such as tibial spine avulsion fixation, patellar dislocations, or anterior cruciate ligament (ACL) repair. It is essential to eliminate motor inhibition before considering any surgery to avoid these complications.

AMI following knee injury can present in a variety of ways. Often the knee looks normal, but there is inhibition of the vastus medialis obliquus (VMO) muscle. On other

Video Journal of Sports Medicine (VJSM®), 2(3), 26350254221086295

DOI: 10.1177/26350254221086295

© 2022 The Author(s)



This open-access article is published and distributed under the Creative Commons Attribution - NonCommercial - No Derivatives License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits the noncommercial use, distribution, and reproduction of the article in any medium, provided the original author and source are credited. You may not alter, transform, or build upon this article without the permission of the Author(s). For article reuse guidelines, please visit SAGE's website at <http://www.sagepub.com/journals-permissions>.

- **Grade 0** — Normal VMO contraction
- **Grade 1** — VMO contraction inhibited with no knee extension deficit
 - **1a** - Activation failure reversible within a few minutes of commencing simple active-assisted extension exercises
 - **1b** - Refractory to simple active-assisted extension exercises, requiring longer and specific rehabilitation programs
- **Grade 2** — VMO contraction inhibited with associated knee extension deficit due to hamstring contracture
 - **2a** - Activation failure and loss of motion reversible within a few minutes of fatiguing the hamstrings and commencing simple active-assisted extension exercises
 - **2b** - Refractory to fatiguing of the hamstrings and/or simple active-assisted extension exercises therefore longer and specific rehabilitation programs required
- **Grade 3** — Passive chronic extension deficit due to posterior capsular retraction
 - Extensive posterior arthrolysis mandatory with specific preoperative and postoperative rehabilitation programs

Figure 1. Classification of arthrogenic muscle inhibition following knee injury or surgery. VMO, vastus medialis obliquus.

occasions, there is a large effusion or hemarthrosis that may need aspirated.

Patients may present with an extension deficit which is due to a hamstring contracture and quadriceps inactivation rather than a mechanical block as clearly demonstrated in these images.

Treatment involves re-education of the quadriceps and hamstring muscles. This can be simple exercises that can be performed in the clinic, although some patients may require further management with specific rehabilitation programs focusing on elimination of AMI. This often requires manual exercises, biofeedback, and ultimately neuromotor reprogramming exercises.

Therefore, we propose a classification to define these variable presentations and to guide therapeutic interventions (Figure 1). Grade 0 is a normal VMO contraction. Grade 1a is when VMO contraction is inhibited but activation failure is reversible with simple exercises while Grade 1b requires longer and specific rehabilitation programs. Grade 2a is when VMO contraction is inhibited with an associated extension deficit due to hamstring contracture but activation failure and loss of range of motion is reversible with simple exercises. However, Grade 2b is refractory to simple exercises and longer and specific rehabilitation programs are required. Grade 3 is a chronic extension deficit that is irreducible without extensive posterior arthrolysis.

This patient demonstrates a normal VMO contraction with the heel clearly rising from the examination couch.

This patient is only a few days following his right knee injury with an obvious effusion, but he still demonstrates a normal contraction of the VMO in comparison with the contralateral side.

This young female patient sustained an acute left ACL rupture and has Grade 1a AMI. She has a normal VMO contraction of the contralateral knee, but it is clear that the VMO is inhibited on the injured leg. A small pillow is placed under the knee to allow 30° flexion and relax the hamstrings. The patient is then asked to perform heel lifts which can be facilitated, resulting in passive contractions. The patient is then asked to contract the muscle without lifting the heel, and this can be checked by ensuring the patella migrates proximally. If the patient only contracts the rectus femoris, the patella will not move proximally.

The thickness of the pillow is then gradually reduced, ensuring the patient still has good contractions on each reduction. Allowing the patient to palpate the proximal aspect of the patella and feel the proximal migration of the patella on each VMO contraction gives a proprioceptive and visual feedback of quadriceps activation. Satisfactory VMO contractions are now demonstrated in comparison with the contralateral side, showing a vast improvement from her initial efforts. Therefore, this is Grade 1a AMI as initial VMO contraction inhibition has responded to these simple exercises. It is also important to assess VMO contraction in the more difficult seated and standing positions. It is vital to ensure the patient understands how to perform the exercises and is aware to perform them frequently.

‡Address correspondence to Thais Dutra Vieira, MD, Centre Orthopedique Santy, 24 Avenue Paul Santy, Lyon 69008, France (email: thaisdutravieira@hotmail.com).

*Centre Orthopédique Santy, Lyon, France.

†Hopital Privé Jean Mermoz, Ramsay-Générale de Santé, Lyon, France.

‡HMS Group FIFA Medical Center of Excellence Dubai, Dubai, United Arab Emirates.

§Hôpital Pierre-Paul Riquet, Toulouse, France.

¶Arizona Brain, Spine & Sports Injuries Center, Scottsdale, Arizona, USA.

Submitted January 3, 2022; accepted February 8, 2022.

One or more of the authors has declared the following potential conflict of interest or source of funding: B.S.-C. received support from Arthrex. M.T. received support from Arthrex. E.C. received support from Arthrex. J.-M.F. received support from Arthrex; and received consulting fees from Arthrex and Newclip Technics. AOSSM checks author disclosures against the Open Payments Database (OPD). AOSSM has not conducted an independent investigation on the OPD and disclaims any liability or responsibility relating thereto.

In comparison, this young female patient sustained an acute right ACL rupture but has Grade 1b AMI. Her VMO is undoubtedly inhibited in comparison with the contralateral side. Normal VMO contraction is evident on the left leg with her heel rising from the examination couch but she is unable to do this on the right leg and, as is often typical with AMI, she is only able to contract the rectus femoris. Similar to the previous case, active-assisted extension exercises are performed. Isometric quadricep contractions are then performed with palpation of the proximal patella to ensure correct contractions are being performed. The patient palpates the proximal patella to provide proprioceptive feedback. However, it is evident that she is unable to perform good contractions of the VMO in extension and is contracting tibialis anterior to compensate. We can see that the patient can perform good contractions of the VMO when the pillow is positioned to provide flexion. However, once the pillow is removed, she is unable to maintain these contractions. This is also clearly demonstrated when viewed from the side, with the heel remaining on the examination couch. This is Grade 1b AMI.

This patient sustained a right patellar dislocation and also has Grade 1b AMI. The VMO contraction is inhibited in comparison with the contralateral side. It is also evident that she is contracting the rectus femoris and tibialis anterior instead of her VMO. Patellar dislocations typically have Grade 1b AMI and require further treatment to re-educate the quadriceps prior to considering any form of surgery.

This is another patient with Grade 1b AMI. The VMO inhibition is demonstrated on the right leg. Again, when viewed from the side, he is unable to raise the heel from the examination couch. His VMO inhibition was refractory to simple exercises and required several weeks of specific rehabilitation focusing on VMO contractions using manual exercises and biofeedback. As demonstrated, this responded well, and a vast improvement can be seen when he returned to the clinic following re-education of the quadriceps.

This young male patient sustained an acute left ACL rupture. His VMO is evidently inhibited in comparison with the contralateral side, and he has an associated extension deficit. In the prone position, examination reveals normal tone on the right leg and an obvious contracture of the hamstrings on the injured side. The patient is then asked to repetitively contract the hamstrings against resistance then fully relax the hamstrings. This is repeated until the hamstrings are fully fatigued and the contracture resolves. This is Grade 2a AMI.

In comparison, this is another young male patient who sustained a right ACL rupture playing soccer and has Grade 2b AMI. He has an obvious extension deficit with VMO inhibition. In the prone position, examination reveals normal tone on the left leg and an obvious contracture of the hamstrings on the injured side. As previous, the hamstrings are fully fatigued until the contracture resolves. It is important to gently support the foot on its way down to the examination table and not to push against the leg to gain extension as it will be painful.

Once full passive extension of the knee is recovered, it is important to reactivate the VMO, otherwise a recurrent extension deficit will likely occur. In this patient, VMO

contraction was still inhibited; therefore, aspiration of his hemarthrosis was performed. However, the VMO was still inhibited in comparison with the contralateral side. This is Grade 2b AMI and requires further treatment modalities prior to any surgical intervention or a poor outcome is inevitable.

This patient had a chronic extension deficit of her right knee after complications following her initial ACL reconstruction and partial medial meniscectomy. She had undergone a manipulation under anesthetic and arthroscopic arthrolysis in the first 12 months following her initial surgery. She then presented 18 months postoperatively with complete inhibition of her quadriceps with no hamstring contracture. Her gait was impaired, and she had difficulty going up and down stairs. She underwent specific rehabilitation, focusing on waking up her quadriceps with biofeedback and activation of her VMO. Arthroscopic posterior arthrolysis was performed thereafter, and she then underwent further specific rehabilitation. Six months postoperatively her extension deficit was resolved, she walked with a normal gait and had no difficulties with stairs. This is Grade 3 AMI with a successful result following surgery.

In conclusion, AMI is a process in which quadriceps activation failure is caused by neural inhibition and is common following knee injury or surgery. Not taking AMI into account preoperatively can result in a very high risk of stiffness postoperatively. Further studies are required to define the incidence and to identify risk factors for AMI. We propose a classification for AMI following knee injury or surgery, which describes different presentations and can be used to guide management.

ORCID iDs

Graeme P. Hopper  <https://orcid.org/0000-0001-8770-6097>
 Thais Dutra Vieira  <https://orcid.org/0000-0002-1624-1824>
 Benjamin Freychet  <https://orcid.org/0000-0002-9689-0540>

REFERENCES

1. Dauty M, Menu P, Mesland O, Fouasson-Chailloux A. Arthrogenic muscle inhibition and return to sport after arthrofibrosis complicating anterior cruciate ligament surgery. *Eur J Sport Sci*. 2022;22(4):627-635.
2. Delaloye JR, Murar J, Sanchez MG, et al. How to rapidly abolish knee extension deficit after injury or surgery: a practice-changing video pearl from the Scientific Anterior Cruciate Ligament Network International (SANTI) study group. *Arthrosc Tech*. 2018;7(6):e601-e605.
3. Delaloye JR, Murar J, Vieira TD, et al. Knee extension deficit in the early postoperative period predisposes to cyclops syndrome after anterior cruciate ligament reconstruction: a risk factor analysis in 3633 patients from the SANTI study group database. *Am J Sports Med*. 2020;48(3):565-572.
4. Hopkins J, Ingersoll CD, Edwards J, Klootwyk TE. Cryotherapy and transcutaneous electric neuromuscular stimulation decrease arthrogenic muscle inhibition of the vastus medialis after knee joint effusion. *J Athl Train*. 2022;37(1):25-31.
5. Lepley AS, Lepley LK. Mechanisms of arthrogenic muscle inhibition. *J Sport Rehabil*. 2021 Sep 1:1-10.
6. Meister M, Koch J, Amsler F, Arnold MP, Hirschmann MT. ACL suturing using dynamic intraligamentary stabilisation showing good

- clinical outcome but a high reoperation rate: a retrospective independent study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; 26(2): 655-659.
7. Oda S, Izumi M, Takaya S, et al. Promising effect of visually-assisted motor imagery against arthrogenic muscle inhibition—a human experimental pain study. *J Pain Res.* 2021;14:285-295.
 8. Palmieri RM, Weltman A, Edwards JE, et al. Pre-synaptic modulation of quadriceps arthrogenic muscle inhibition. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005;13(5):370-376.
 9. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):250-266.
 10. Rice DA, McNair PJ, Dalbeth N. Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):78-83.
 11. Rice DA, McNair PJ, Lewis GN, Dalbeth N. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: the effects of experimental knee joint effusion on motor cortex excitability. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):502.
 12. Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, et al. Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: a scoping review of the efficacy of interventions. *Br J Sports Med.* 2019;53(5):289-298.
 13. Thaunat M, Barbosa NC, Gardon R, et al. Prevalence of knee stiffness after arthroscopic bone suture fixation of tibial spine avulsion fractures in adults. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(5):625-629.



How to Rapidly Abolish Knee Extension Deficit After Injury or Surgery: A Practice-Changing Video Pearl From the Scientific Anterior Cruciate Ligament Network International (SANTI) Study Group

Jean-Romain Delaloye, M.D., Jozef Murar, M.D., Mauricio González Sánchez, M.D., Adnan Saithna, B.Med.Sci.(Hons), M.B.Ch.B., Dip.S.E.M., M.Sc., F.R.C.S.(Tr&Orth), Hervé Ouanezar, M.D., Mathieu Thaunat, M.D., Thais Dutra Vieira, M.D., and Bertrand Sonnery-Cottet, M.D.

Abstract: Knee extension deficit is frequently observed after anterior cruciate ligament reconstruction or rupture and other acute knee injuries. Loss of terminal extension often occurs because of hamstring contracture and quadriceps inactivation rather than mechanical intra-articular pathology. Failure to regain full extension in the first few weeks after anterior cruciate ligament reconstruction is a recognized risk factor for adverse long-term outcomes, and therefore, it is important to try to address it. In this Technical Note, a simple, rapid, and effective technique to help regain full knee extension and abolish quadriceps activation failure is described.

A patient who presents with an extension deficit after an acute knee injury or surgery can be challenging to manage. The medical provider who first evaluates the patient must differentiate between 2 separate situations: In the “locked knee,” a displaced intra-articular structure mechanically prevents full extension, whereas the “pseudo-locked knee” occurs without the presence of any true mechanical block to motion.¹ Although frequently observed in clinical

practice, the pathophysiology of the latter scenario had remained unclear for decades. In 1986 Allum and Jones¹ observed that spasms of the hamstrings were related to an extension deficit after knee injury, but no explanation was given. More recently, there has been increased interest in the subject, and multiple authors have postulated that the extension deficit, also observed after knee surgery, may be due to a process called “arthrogenic muscle inhibition” (AMI).^{2,3} AMI is believed to be responsible for the failure of quadriceps activation that is associated with hamstring contracture.

In this Technical Note, we describe a set of exercises that reliably counter the physiological pathways of AMI and quickly regain full active and passive knee extension (Table 1). No special equipment is necessary. Video 1 shows the efficacy of the technique in a patient with AMI after an anterior cruciate ligament (ACL) injury.

From the Department of Orthopaedic Surgery and Sports Medicine, Centre Orthopédique Santy, FIFA Medical Centre of Excellence, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay Générale de Santé (J-R.D., J.M., M.G.S., H.O., M.T., T.D.V., B.S-C.), Lyon, France; and Ormskirk Hospital (A.S.), Ormskirk, England.

The authors report the following potential conflict of interest or source of funding: A.S. receives support from Arthrex. Consultant. M.T. receives support from Arthrex. Consultant. B.S-C. receives support from Arthrex. Consultant, royalties. Full ICMJE author disclosure forms are available for this article online, as supplementary material.

Received January 2, 2018; accepted February 16, 2018.

Address correspondence to Bertrand Sonnery-Cottet, M.D., Centre Orthopédique Santy, FIFA Medical Centre of Excellence, Hôpital Privé Jean Mermoz, Groupe Ramsay GDS, 69008 Lyon, France. E-mail: sonnerycottet@aol.com

© 2018 by the Arthroscopy Association of North America. Published by Elsevier. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2212-6287/1812

<https://doi.org/10.1016/j.eats.2018.02.006>

Technique to Abolish Knee Extension Deficit and Quadriceps Activation Failure

Step 1: Identification of Quadriceps Activation Failure and Hamstring Contracture

After a standard acute knee examination is performed and the presence of an extension deficit is established, the patient is positioned on the examination couch in a semi-recumbent position (Fig 1). Quadriceps activation

Table 1. Steps, Pearls, and Pitfalls of Conservative Method to Regain Full Extension of Knee and Recover Activation of Quadriceps

Step	Pearls	Pitfalls
1 and 3	The patient should be examined in a semi-recumbent position.	If the patient is lying completely flat, it is more difficult to evaluate quadriceps function because the rectus femoris is already under tension.
1	It is important to differentiate between rectus femoris and vastus medialis contractions.	Rectus femoris function is typically preserved in AMI and can mislead the practitioner into thinking that quadriceps activation failure is not present.
2	The foot should be supported in the relaxation phase of hamstring fatigue exercises. Eccentric exercises should not be performed; rather, the foot should be held to cause an isometric contraction.	Without support, the patient will be in pain, and therefore, it will be more difficult for him or her to relax. Forcing the hamstring into eccentric contraction will cause pain.
3	When the patient is performing quadriceps activation exercises, a pillow under the knee should be used initially to facilitate hamstring relaxation. If quadriceps activation failure persists, it is important to reassess the hamstrings for recurrent contracture. The practitioner should teach the patient hamstring relaxation and quadriceps activation exercises and instruct the patient to perform the exercises frequently. This repetition targets cortical neuroplasticity.	Recurrent hamstring contracture can occur. Using a pillow under the knee helps to relax the hamstrings. If hamstring contracture is present, it is counterproductive to continue with quadriceps activation exercises. Instead, a return to step 2 is necessary. If patient compliance is low, then AMI may not improve rapidly.

AMI, arthrogenic muscle inhibition.

failure is identified by asking the patient to contract the quadriceps muscles. The practitioner should observe specifically for contraction of the vastus medialis. Patients with AMI typically maintain the ability to contract the rectus femoris (hip flexor) but have a more profound inability to contract the vastus medialis (knee extensor) (Fig 2).

After identification of quadriceps activation failure, the patient is placed prone on the examination couch. In this position, side-to-side palpation of the hamstrings allows determination of the presence of muscle contracture. If a hamstring contracture is not present, this should raise the suspicion that the extension deficit does not result from AMI and the differential diagnosis of a locked knee should be considered further.



Fig 1. Knee extension deficit evaluation of right knee (asterisk) with patient in supine position.



Fig 2. Right quadriceps inactivation with lack of vastus medialis contraction (section sign) and active knee extension deficit. The rectus femoris contraction (pound sign) is maintained with active hip flexion.

Fig 3. Hamstring fatigue. The patient is asked to repetitively contract against resistance (A) and relax the hamstrings (B). To help fully relax the hamstrings, the practitioner should gently support the foot on its way down to the examination table. A right knee is shown with the patient in the prone position.



Step 2: Hamstring Fatiguing

In the prone position, the patient is asked to repetitively contract and relax the hamstrings. The practitioner places his or her hand against the patient's leg to provide resistance against the contraction (Fig 3A). This limits the range of motion required to perform the exercise, thus making it more comfortable, but also helps to fatigue the hamstrings more rapidly. The contraction should be held for 2 to 3 seconds. Between each contraction, the patient is asked to relax the hamstrings completely to the best of his or her ability. To help fully relax the hamstrings, without causing pain, the practitioner should also gently support the foot on its way down to the examination table (Fig 3B). Once the hamstrings are fully fatigued, the muscle contracture resolves, leading to full extension of the knee (Fig 4). Usually, this can be achieved within 10 minutes, but on some occasions, it can take longer. It is important to note that the practitioner should never push against the leg to gain passive extension of the knee because it is painful.

Step 3: Reactivation of Quadriceps Muscle Contraction

Once full passive extension of the knee is recovered, it is important to regain active extension. If the patient remains unable to perform effective contraction of the

quadriceps, a recurrent extension deficit is likely to occur when the hamstrings recover from the fatiguing exercises. Therefore, it is important that the patient regain the ability to strongly contract the quadriceps, primarily the vastus medialis.

In the semi-recumbent position, a small pillow is placed under the knee to obtain approximately 30° of flexion. This helps to allow relaxation of the



Fig 4. Full knee extension (asterisk) recovery after hamstring fatigue. A right knee is shown with the patient in the prone position.



Fig 5. Passive muscle contraction of quadriceps. The patient is requested to do a heel lift (arrow) and straighten the knee. The practitioner can facilitate the movement by holding the great toe. A right knee is shown with the patient in the supine position.

hamstrings; it also allows the patient visual feedback of quadriceps contraction. Next, the patient is asked to perform heel lifts and straighten the knee. The practitioner can facilitate the movement by holding the great toe (passive muscle contraction) (Fig 5). This phase focuses on isometric quadriceps contractions. The patient is asked to contract the muscle without lifting the heel. An easy way to check the correct contraction of the muscle is to palpate the patella (Fig 6). During each contraction, the patella has to migrate proximally. If the patient only contracts the rectus femoris, the practitioner will observe a muscular contraction of the thigh without any movement of the patella. Once the patient is able to reliably contract the vastus medialis, the thickness of the pillow placed under the knee is progressively reduced until it can be removed completely and the patient can still show good contraction.

During these exercises, it is important to check that the patient does not have co-contraction of the quadriceps and hamstrings. If this is the case, then the thickness of the pillow should be increased and quadriceps contractions repeated. It is also important to make sure the hamstrings remain relaxed and are not again in contracture. If a recurrent contracture is observed, then hamstring fatigue exercises (step 2) should be repeated.

Discussion

This Technical Note and accompanying video describe a simple set of exercises that typically result in full restoration of extension and good quadriceps activation within a few minutes. These exercises are therefore a quick and easy solution to what has traditionally been considered a difficult problem in some patients.

Regaining full symmetrical extension is a primary goal of early-phase rehabilitation after ACL reconstruction. Failure to regain full extension by 3 weeks after ACL reconstruction is an important predictive factor for subsequent cyclops syndrome.² We believe that this technique has transformed our practice. We have previously reported a post-ACL reconstruction cyclops rate of 2.1%, which was noted to reduce to 0.1% after we introduced this technique.²

After knee injury, it is important not to confuse AMI with a locked knee. It should be noted that a magnetic resonance imaging-proven displaced bucket-handle tear does not definitively show that the extension deficit is due to a mechanical block to extension. Shakespeare and Rigby⁴ observed that 10% of patients with a displaced bucket-handle tear of the meniscus did not present with any locking of the knee. In addition, Allum and Jones¹ reported that among patients presenting with a knee extension deficit after injury, 92% had intra-articular pathology but only 16% of the knees remained locked after induction of anesthesia. They concluded that the knee extension deficit present in most patients was due to hamstring muscle spasms.

Since the 1990s, studies have shown that hamstring contracture was associated with quadriceps inactivation and that this occurred because of a process known as AMI.³ Orthopaedic surgeons deal with these types of clinical presentations on a daily basis. However, AMI is not a well-established orthopaedic concept because most articles on this subject have been published in non-orthopaedic journals.

The underlying mechanism of AMI is not fully understood but is believed to be initiated by acute swelling, inflammation, pain, and joint laxity.³ These pathologies lead to changes in the discharges of



Fig 6. Active isometric muscle contraction of quadriceps. The patient is asked to contract the muscle without lifting the heel. To check the correct contraction of the muscle, the practitioner should palpate the patella to feel its proximal migration (arrow). A right knee is shown with the patient in the supine position.

Table 2. Advantages and Disadvantages of Proposed Method to Combat AMI

Advantages
Easy to perform
Rapid restoration of full extension and quadriceps activation
Reduced rate of cyclops lesions
No special equipment necessary
Pain alleviation
Easier postoperative recovery if patient is aware of how to contract quadriceps immediately
Speeds up time taken for patient to achieve full extension and, if necessary, can proceed with surgery sooner without increased risk of arthrofibrosis
No recognized reliable alternative
Disadvantages
Takes extra time in office
Can be painful to patient if performed incorrectly (Table 1)

AMI, arthrogenic muscle inhibition.

intra-articular receptors, which subsequently result in an increase in certain central nervous system pathways such as the flexion reflex.³ This reflex results in overstimulation of the hamstring muscle and inhibition of the quadriceps. The described exercises specifically target AMI by reducing the influence of spinal hyperreflexia by fatiguing the hamstrings and tackling cortical neuroplasticity through repetition of quadriceps activation exercises.

AMI is an important problem in the preoperative knee surgery patient. Preoperative full knee extension has been shown to be important in regaining postoperative knee extension and limiting arthrofibrosis after ACL surgery.⁵ Similarly, quadriceps weakness has been shown to result in muscle atrophy, poor function, persistent knee pain, and cyclops syndrome.^{2,6,7} To avoid these complications, Cosgarea et al.⁸ suggested delaying surgery until the patient has achieved “nearly normal knee motion,” which could sometimes take weeks or months. Other therapeutic interventions have

been described to combat AMI, but these all require additional equipment, are time-consuming, and have varied results.³ The exercises described in this technical article are a simple and effective method for restoration of full knee extension and quadriceps activation within minutes (Table 2). It is our opinion that everyone dealing with acute knee injuries should be familiar with these exercises because they are easy to perform and highly effective.

References

1. Allum RL, Jones JR. The locked knee. *Injury* 1986;17:256-258.
2. Pinto FG, Thaunat M, Daggett M, et al. Hamstring contracture after ACL reconstruction is associated with an increased risk of cyclops syndrome. *Orthop J Sports Med* 2017;5. 2325967116684121.
3. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: Neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:250-266.
4. Shakespeare DT, Rigby HS. The bucket-handle tear of the meniscus. A clinical and arthrographic study. *J Bone Joint Surg Br* 1983;65:383-387.
5. McHugh MP, Tyler TF, Gleim GW, Nicholas SJ. Preoperative indicators of motion loss and weakness following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998;27:407-411.
6. Amin S, Baker K, Niu J, et al. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:189-198.
7. Lindstrom M, Strandberg S, Wredmark T, Fellander-Tsai L, Henriksson M. Functional and muscle morphometric effects of ACL reconstruction. A prospective CT study with 1 year follow-up. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23:431-442.
8. Cosgarea AJ, Sebastianelli WJ, DeHaven KE. Prevention of arthrofibrosis after anterior cruciate ligament reconstruction using the central third patellar tendon autograft. *Am J Sports Med* 1995;23:87-92.