



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Discipline ou spécialité : Neurosciences

Présentée et soutenue par CASTEL-LACANAL Evelyne
Le 11 Mai 2010

Titre : *Méthodes non-invasives (PAS et rPAS) d'induction de Plasticité Corticale appliquées sur les muscles Extenseurs du Poignet chez les sujets sains et les patients hémiplésiques*

JURY

Pr P. Marque, Président du jury
Dr M. Simonetta-Moreau, directeur de thèse
Pr B. Bussel, rapporteur
Pr JM Gracies, rapporteur
Dr D. Bensmail, Membre du Jury
Pr F. Chollet, Membre du Jury
Dr I. Loubinoux, Membre du Jury
Dr S. Meunier, Membre du Jury

Ecole doctorale : CLESCO
Unité de recherche : INSERM U 825
Directeur(s) de Thèse : Dr M. Simonetta-Moreau
Rapporteurs : Pr B. Bussel, Pr JM Gracies

Remerciements

A Marion Simonetta-Moreau

Un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté depuis ces années : ton enseignement très enrichissant, ton soutien et ton enthousiasme.

A Philippe Marque

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis 7 ans ; dans ma carrière professionnelle et dans cet accompagnement dans la recherche.

Pr Bussel et Pr Gracies

Vous avez accepté d'être rapporteur et de juger cette thèse ; je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail

.

Messieurs et Mesdames les membres du jury

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et de juger cette thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

Isabelle Loubinoux

Pour ton soutien et ton implication dans ce travail.

A Ludovic, « sache que je... »

A Gabriel et Robin, Ma merveille et Mon trésor

A Sylvie et Charles

A Patrick et Agnès

A toute ma famille

A mes amis : Estelle, Charles, Nicole, Adeline et Alexandre, Sébastien...

A la grande famille des médecins de la Médecine Physique à Rangueil

Merci de rendre la vie dans le service si amicale

Merci à Xavier pour ton soutien, merci à mes collègues Marc, David, Sophie et mes internes : Caroline, Emilie...

A l'ensemble du service de Médecine Physique

A toute l'équipe de l'unité INSERM

Aux étudiants que j'ai croisés depuis ces 5 années

A Angélique, Fabrice

A Nathalie

A tous les sujets sains et aux patients qui sont à l'origine de ce travail

SOMMAIRE

. INTRODUCTION	11
. ETAT DE LA QUESTION.....	14
.1. ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX.....	15
.1.1. Epidémiologie des AVC.....	15
.1.2. Epidémiologie de la récupération motrice après un AVC.....	15
.1.2.1. Décours temporel de la récupération motrice.....	15
.1.2.2. Facteurs pronostics de la récupération motrice.....	18
.1.2.3. Récupération motrice du membre supérieur	19
.1.3. Place de la rééducation dans la récupération motrice après AVC.....	19
.1.4. Notion de « période critique » et de récupération motrice.....	21
.2. PLASTICITÉ CÉRÉBRALE: DÉFINITIONS.....	22
.3. MISE EN EVIDENCE DE LA PLASTICITÉ CORTICALE.....	23
.3.1. Mise en évidence chez les organismes en cours de Développement et de Maturation	23
.3.1.1. Plasticité du cortex visuel chez l'animal.....	23
.3.1.1.1. Méthodologie : enregistrement électrophysiologique neuronal unitaire par	
microélectrodes	23
.3.1.1.2. Résultats : étude de Hubel et Wiesel.....	24
.3.1.2. Plasticité du cortex visuel chez l'Homme.....	25
.3.1.2.1. Etude en Tomographie par Emission de Positrons	25
.3.1.2.2. Etude par stimulation magnétique Transcrânienne (Transcranial Magnetic	
Stimulation TMS).....	26
.3.1.3. Plasticité du cortex moteur chez l'enfant.....	27
.3.1.3.1. Méthodologie : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf).....	28
.3.1.3.2. Résultats : étude de Graveline et ses collaborateurs	28
.3.2. Mise en évidence chez les organismes adultes.....	29
.3.2.1. Plasticité du cortex sensoriel.....	29
.3.2.1.1. Chez l'animal.....	29
.3.2.1.2. Chez l'Homme.....	32
.3.2.2. Plasticité du cortex moteur : exemple de l'amputation	33
.3.2.2.1. Chez l'animal.....	33
.3.2.2.2. Chez l'homme	33
.3.3. Mise en évidence après lésion cérébrale : AVC	34
.3.3.1. Chez l'animal.....	34
.3.3.2. Chez l'Homme.....	34
.3.3.2.1. Etude en Tomographie par Emission de Positrons	34
.3.3.2.2. Dynamique de la réorganisation corticale : suivi longitudinal en IRM fonctionnelle	
35	
.3.3.2.3. Excitabilité corticale et AVC.....	37
.3.3.3. Mise en évidence d'une plasticité inadaptée	38
.3.3.3.1. Notion de Balance Interhémisphérique.....	38
.3.3.3.2. Plasticité inadaptée suite à un AVC.....	40
.4. FACTEURS INFLUENÇANT LA PLASTICITÉ DU CORTEX MOTEUR.....	42
.4.1. Modifications des informations sensibles afférentes.....	42
.4.1.1. Stimulations électriques.....	42
.4.1.1.1. Chez le sujet sain	42

4.1.1.2.	Chez le patient hémiparalysé	43
4.1.2.	Stimulations proprioceptives.....	44
4.1.2.1.	Chez l'animal.....	44
4.1.2.2.	Chez l'Homme.....	44
4.1.2.3.	Chez le patient hémiparalysé	44
4.1.3.	Diminution des informations afférentes	45
4.1.3.1.	Chez l'animal.....	45
4.1.3.2.	Chez l'Homme.....	45
4.1.3.3.	Chez le patient hémiparalysé	46
4.2.	Entraînement « Practice ».....	47
4.2.1.	Chez l'animal.....	47
4.2.2.	Chez l'Homme.....	47
4.2.3.	Chez le patient hémiparalysé	49
4.2.4.	Utilisations forcées.....	49
4.3.	Stimulations corticales directes.....	51
4.3.1.	Stimulations invasives.....	51
4.3.1.1.	Chez l'animal.....	51
4.3.1.2.	Chez le patient hémiparalysé	51
4.3.2.	Stimulations non invasives chez l'Homme	52
4.3.2.1.	transcranial Direct Current Stimulation (tDCS ; stimulation électrique transcrânienne directe).....	52
4.3.2.2.	rTMS	53
4.3.2.3.	Thêta-burst Stimulation	55
4.4.	Apprentissage par conditionnement : Stimulations couplées	56
4.4.1.	Principes du conditionnement classique	56
4.4.2.	Chez l'animal.....	57
4.4.3.	Chez l'Homme.....	58
4.4.3.1.	Paired Associative Stimulation (PAS).....	58
4.4.3.2.	PAS cortico-cortical.....	58
4.4.3.3.	Rapid Rate Associative Stimulation (rPAS).....	59
4.4.4.	Chez les patients hémiparalysés.....	59
5.	MECANISMES DE LA PLASTICITÉ CÉRÉBRALE.....	61
5.1.	Plasticité rapide : démasquage des réseaux intracorticaux.....	61
5.2.	Plasticité à moyen terme : plasticité synaptique	62
5.2.1.	Potentialisation à long Terme (Long terme Potentiation = LTP).....	62
5.2.1.1.	Postulat de Hebb	62
5.2.1.2.	LTP au niveau de l'hippocampe.....	62
5.2.1.3.	Aspects moléculaires de la LTP	66
5.2.1.4.	Aspects morphologiques de la LTP.....	66
5.2.1.5.	LTP néocorticale.....	67
5.2.1.6.	LTP chez l'homme.....	67
5.2.1.7.	LTP et homéostasie cérébrale	69
5.2.1.8.	LTP et apprentissage moteur	70
5.2.2.	Dépression à Long Terme (Long terme Depression LTD).....	71
5.2.2.1.	LTD homosynaptique.....	71
5.2.2.2.	LTD hétérosynaptique.....	72
5.3.	Plasticité à long terme : Prolifération axonale et neurogénèse.....	72
5.3.1.	Prolifération axonale.....	72
5.3.2.	Neurogénèse	73
5.4.	Deux exemples en pathologie.....	74

.5.4.1.	Mécanismes impliquées dans la plasticité cérébrale après AVC	74
.5.4.1.1.	Le Diaschisis.....	74
.5.4.1.2.	La Vicariance.....	75
.5.4.1.3.	La Redondance.....	75
.5.5.	Un exemple de plasticité excessive : les dystonies Focales.....	75
.6.	PAIRED ASSOCIATIVE STIMULATION (PAS).....	78
.6.1.	Sujets sains	78
.6.1.1.	Membre supérieur.....	78
.6.1.1.1.	Etudes princeps.....	78
.6.1.1.2.	Mécanismes d'action de la PAS.....	81
.6.1.1.3.	Facteurs influençant les effets du PAS.....	84
.6.1.2.	PAS aux membres inférieurs	86
.6.2.	La PAS dans différentes pathologies.....	87
.6.2.1.	Crampe des écrivains et dystonie focale	87
.6.2.2.	Maladie de Parkinson	87
.6.3.	Rapid rate Paired Associative Stimulation (rPAS).....	88
.6.4.	Conclusions	89
.	METHODE	90
.1.	Rappels Electrophysiologiques	91
.1.1.	Stimulation Magnétique Transcranienne	91
.1.1.1.	Préambule : Stimulation électrique transcranienne (TES).....	91
.1.1.2.	Principe de la TMS.....	91
.1.1.2.1.	Bobines de stimulation.....	93
.1.1.2.2.	Résolution spatiale de la TMS	94
.1.1.2.3.	Comparaison courant monophasique/biphasique.....	94
.1.1.2.4.	Comparaison des mécanismes de stimulation TES/TMS.....	95
.1.1.3.	TMS simple choc : mesure de l'excitabilité corticale	99
.1.1.3.1.	Le Potentiel Evoqué Moteur.....	99
.1.1.3.2.	Les Seuils Moteurs.....	101
.1.1.3.3.	La Période de silence électrique ou Cortical Silent Period (CSP) :.....	102
.1.1.3.4.	Le « Mapping » ou cartographie de représentation corticale	102
.1.1.3.5.	La Courbe en Intensité.....	103
.1.1.4.	TMS double Choc : mesure de l'excitabilité intra-corticale.....	103
.1.1.4.1.	sICI (short Intracortical stimulation) et ICF (Intracortical Facilitation).....	104
.1.1.4.2.	Long interval intracortical inhibition (IICI)	105
.1.1.4.3.	Short interval intracortical facilitation (sICF)	105
.1.1.5.	TMS pour créer une Lésion virtuelle : intérêt physiologique	105
.1.1.6.	TMS répétitive (rTMS) : changement durable de l'excitabilité corticale	106
.1.1.6.1.	rTMS à haute fréquence	106
.1.1.6.2.	rTMS à basse fréquence	107
.1.2.	Stimulations électriques périphériques	108
.1.3.	Association Stimulation Périphérique et Stimulation Magnétique.....	109
.1.3.1.	PAS	109
.1.3.2.	rPAS (Rapid-Rate Paired Associative Stimulation)	109
.2.	DESCRIPION DES PROTOCOLES PAS et rPAS utilisés dans notre étude sur les muscles extenseurs du poignet.....	111
.2.1.	MÉTHODES.....	111
.2.1.1.	PAS	111
.2.1.1.1.	Installation des sujets	111

.2.1.1.2.	Mise en place des stimulations	111
.2.1.1.3.	Mise en place des électrodes d'enregistrement	112
.2.1.1.4.	Stimulation PAS	112
.2.1.1.5.	Montage expérimental.....	113
.2.1.2.	rPAS	114
.2.1.2.1.	Installation du sujet	114
.2.1.2.2.	La stimulation rPAS	115
.2.1.2.3.	Montage expérimental.....	116
.2.2.	PARAMÈTRES DE MESURE.....	117
.2.2.1.	Paramètres Electrophysiologiques.....	117
.2.2.1.1.	Paramètres moteurs.....	118
.2.2.2.	SUJETS SAINS	120
.2.2.2.1.	PAS	120
.2.2.2.2.	rPAS	123
.2.2.3.	SUJETS HEMIPLEGIQUES	125
.2.2.3.1.	PAS	126
.2.2.3.2.	rPAS	128
.2.3.	Analyse et présentation des résultats	130
.	RÉSULTATS.....	131
.1.	1. Sujets sains	132
.1.1.	PAS	132
.1.1.1.	Paramètres électrophysiologiques	132
.1.1.1.1.	Variation de surface du PEM.....	132
.1.1.1.2.	Seuil Moteur au repos (RMT) du muscle ECR.....	136
.1.1.1.3.	Inhibition et Facilitation intracorticale (SICI et ICF)	138
.1.1.1.4.	M-Max	139
.1.1.2.	Tests moteurs.....	140
.1.1.2.1.	Wrist-tapping	140
.1.1.2.2.	Pont de Wheastone	140
.1.1.3.	Expériences contrôles	141
.1.1.3.1.	Etude de l'effet d'une stimulation électrique seule	141
.1.1.3.2.	Etude l'effet d'une stimulation corticale magnétique seule.....	141
.1.1.3.3.	Etude de l'effet du protocole PAS sur le muscle FCR.....	142
.1.1.3.4.	Effet d'un protocole PAS où la stimulation électrique est cutanée pure.....	142
.1.2.	rPAS.....	144
.1.2.1.	Paramètres électrophysiologiques	144
.1.2.1.1.	Variation de surface du PEM.....	144
.1.2.1.2.	Variations des seuils moteurs	146
.1.2.2.	Tests moteurs.....	147
.1.2.3.	Expériences contrôles	148
.1.2.3.1.	Etude de l'effet d'une stimulation rTMS seule	148
.1.2.3.2.	Etude de l'effet d'une stimulation électrique appliquée de façon isolée.....	149
.1.2.3.3.	Etude de l'effet d'une stimulation rPAS inhibitrice (délai entre les 2 stimulations de 8 ms). 150	150
.1.3.	Comparaison PAS/rPAS Sujets sains.....	152
.1.3.1.	Intensité de stimulation pour mesurer le PEM	152
.1.3.2.	Effet de l'intervention.....	152
.2.	Sujets hémiplegiques	153
.2.1.	PAS.....	153
.2.1.1.	Suivi des Déficiences	153

.2.1.2.	Paramètres électrophysiologiques	156
.2.1.2.1.	Variation de la surface du PEM du muscle ECR.....	156
.2.1.2.2.	Variations du seuil moteur au repos.....	160
.2.1.3.	Tests moteurs.....	161
.2.2.	rPAS.....	162
.2.2.1.	Suivi des déficiences.....	162
.2.2.1.1.	Score au Fugl-Meyer scale :	162
.2.2.1.2.	Tests moteurs au début de chaque session.....	165
.2.2.2.	Paramètres électrophysiologiques	167
.2.2.2.1.	Variation de la surface du PEM du muscle ECR.....	167
.2.2.2.2.	Variations du seuil moteur au repos.....	170
.2.2.3.	Tests moteurs.....	171
. DISCUSSION	174	
.1. 1. Généralités.....	176	
.1.1.	Variabilité interindividuelle et facteurs génétiques.....	176
.1.2.	Rythme circadien.....	176
.1.3.	Rôle de l'Attention.....	177
.1.4.	Stimulation Placebo.....	177
.2. Résultats chez les sujets sains.....	178	
.2.1.	PAS.....	178
.2.1.1.	Effets sur le PEM du muscle ECR	178
.2.1.2.	Intervalle de temps entre les deux stimulations	179
.2.1.3.	Spécificité topographique	179
.2.1.4.	Mécanismes d'action de la PAS.....	180
.2.1.4.1.	Origine corticale et spinale de l'effet PAS	180
.2.1.4.2.	Effets sur l'excitabilité intracorticale.....	181
.2.1.4.3.	Stimulation couplée versus stimulation seule	182
.2.1.4.4.	Stimulation mixte musculaire et cutanée/ stimulation cutanée pure.....	183
.2.1.5.	Modifications des seuils moteurs	183
.2.1.6.	Tests moteurs.....	184
.2.2.	rPAS.....	186
.2.2.1.	Effets sur le PEM du muscle ECR	186
.2.2.2.	Stimulation couplée versus stimulation seule.....	187
.2.2.3.	Intervalle entre les deux stimulations.....	188
.2.2.4.	Effets sur le seuil moteur	188
.2.2.5.	Effets moteurs	188
.2.3.	Comparaison des protocoles PAS et rPAS chez les sujets sains	189
.3. Sujets hémiplésiques	190	
.3.1.	PAS.....	190
.3.1.1.	Effets d'une session PAS sur le PEM du muscle ECR.....	190
.3.1.2.	Suivi des déficiences au cours des 3 sessions	192
.3.2.	rPAS.....	192
.3.2.1.	Effets sur le PEM du muscle ECR	192
.3.2.2.	Suivi des déficiences au cours des trois séances	193
.3.2.3.	Effets moteurs d'une session rPAS	193

.3.3.	Comparaison de nos protocoles PAS ET rPAS	195
.3.4.	Comparaison de nos protocoles PAS ET rPAS aux résultats de la littérature.....	195
.4.	Perspectives.....	196
.4.1.	Perspectives Générales.....	196
.4.2.	Perspectives à court terme : étude CIPASS	198
.4.2.1.	Présentation de l'étude CIPASS	198
.4.2.2.	Paramètres étudiés	199
.4.2.2.1.	Paramètres électrophysiologiques	199
.4.2.2.2.	Paramètres moteurs	199
.4.2.3.	Déroulement de l'étude.....	199
.4.2.4.	Critères d'inclusion	201
.4.2.5.	Critères d'exclusion	201
.	CONCLUSION	202
.	BIBLIOGRAPHIE.....	204
.	ANNEXES	222

Table des Figures

FIGURE 1 : DECOURS TEMPOREL DE LA RECUPERATION MOTRICE, APRES AVC SELON L'ETUDE DE COPENHAGUE.....	17
FIGURE 2 : EVOLUTION DU DEFICIT MOTEUR DNAS L'ETUDE DE COPENHAGUE.....	17
FIGURE 3 : REPRESENTATION DE LA MAIN LORS D'UNE SECTION DE NERF MEDIAN, SELON L'ETUDE DE MERZENICH ET SES COLLABORATEURS (1983)	30
FIGURE 4 : ACTIVATION CEREBRALE DES MOUVEMENTS DES DOIGTS, PAR TEP SELON L'ETUDE DE CHOLLET ET AL. (1991)	35
FIGURE 5 : SUIVI LONGITUDINAL DE LA REORGANISATION CORTICALE EN IRM FONCTIONNELLE APRES AVC, SELON TOMBARI ET AL.(2004).....	37
FIGURE 6 : RESULTATS DE L'ETUDE DE CLASSEN ET AL. (1998)	48
FIGURE 7 : EXEMPLE DE POTENTIALISATION A LONG TERME AU NIVEAU DE L'HIPPOCAMPE, SELON L'ETUDE DE BECK ET AL. 2000	64
FIGURE 8 : ETUDE PAS SELON STEFAN ET AL. (2000)	79
FIGURE 9 : PRINCIPES DE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE	92
FIGURE 10 : EXEMPLES DE BOBINES DE STIMULATION ET DE PROFIL DE CHAMP MAGNETIQUE.....	94
FIGURE 11: EFFETS D'UNE STIMULATION ELECTRIQUE ET UNE STIMULATION MAGNETIQUE SUR LES VOLEES DESCENDANTES SELON DI LAZZARO ET AL. 2004.....	98
FIGURE 12: POTENTIEL EVOQUE MOTEUR (PEM).....	100
FIGURE 13: INHIBITION INTRACORTICALE (SICI) ET FACILITATION INTRACORTICALE (ICF) SELON LA METHODE PAR STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE DOUBLE CHOC DECRITE PAR KUJIRAI ET AL. (1993).....	104
FIGURE 14 : DIFFERENTS TESTS MOTEURS UTILISES AU COURS DE NOS PROTOCOLES PAS ET RPAS ..	119
FIGURE 15: SCHEMA EXPERIMENTAL DU PROTOCOLE PAS CHEZ LES SUJETS SAINS	122
FIGURE 16: SCHEMA EXPERIMENTAL DU PROTOCOLE RPAS CHEZ LES SUJETS SAINS	124
FIGURE 17: SCHEMA EXPERIMENTAL DU PROTOCOLE PAS CHEZ LES PATIENTS HEMIPLEGIQUES	128
FIGURE 18 : SCHEMA EXPERIMENTAL DU PROTOCOLE RPAS CHEZ LES PATIENTS HEMIPLEGIQUES ...	129
FIGURE 19: EFFETS D'UNE SESSION PAS SUR LA SURFACE DU PEM REDRESSE (MOYENNE DE 2 FOIS 10 MESURES) DU MUSCLE ECR CHEZ UN SUJET, MESURES REALISEES PENDANT PLUS DE 150 MINUTES.....	133
FIGURE 20: EFFETS D'UNE SESSION PAS, CHEZ LES SUJETS SAINS, SUR LES PEM DES MUSCLES ECR, FCR ET FDI.....	136
FIGURE 21: EFFETS D'UNE SESSION PAS SUR LES VARIATIONS DU SEUIL MOTEUR AU REPOS (RMT) CHEZ 11 SUJETS SAINS.....	137
FIGURE 22: CORRELATION ENTRE LES VARIATIONS DE SURFACE DU PEM DU MUSCLE ECR (Δ PEM) ET DES VARIATIONS DU SEUIL MOTEUR AU REPOS (Δ RMT)	137
FIGURE 23 : EFFETS D'UNE SESSION PAS SUR LE PEM CONDITIONNE, EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM TEST, EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE TEMPS (ISI) ENTRE LES DEUX CHOCS	138

FIGURE 24 : EFFETS D'UNE SESSION PAS CHEZ 10 SUJETS SAINS, SUR LES PERFORMANCES MOTRICES	140
FIGURE 25 : COMPARAISON DE L'EFFET D'UNE INTERVENTION DE TYPE PAS ET D'UNE INTERVENTION DE TYPE STIMULATION ELECTRIQUE REPETEE, SUR LE PEM POST (EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE) CHEZ 9 SUJETS SAINS.	141
FIGURE 26: COMPARAISON DE L'EFFET D'UNE INTERVENTION DE TYPE PAS ET D'UNE STIMULATION MAGNETIQUE SEULE, SUR LE PEM POST EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE, CHEZ 1 SUJET SAIN.	142
FIGURE 27 : COMPARAISON DE L'EFFET D'UNE INTERVENTION DE TYPE PAS ET D'UNE INTERVENTION DE TYPE PAS AVEC UNE STIMULATION ELECTRIQUE CUTANEE PURE.	143
FIGURE 28 : EFFET D'UNE SESSION RPAS SUR LA SURFACE DU PEM REDRESSE (MOYENNE DE 2 FOIS 10 MESURES) DU MUSCLE ECR CHEZ UN SUJET.	145
FIGURE 29 : EFFET D'UNE SESSION RPAS CHEZ 12 SUJETS SAINS, SUR LE PEM DU MUSCLE ECR.	146
FIGURE 30 : ETUDE DE L'EFFET D'UNE STIMULATION RPAS SUR LES PERFORMANCES AU TEST DES 9 CHEVILLES (NPH), CHEZ 9 SUJETS SAINS.	147
FIGURE 31 : COMPARAISON DE L'EFFET D'UNE INTERVENTION DE TYPE RPAS ET D'UNE INTERVENTION DE TYPE RTMS, SUR LE PEM POST (EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE) CHEZ 7 SUJETS SAINS.	149
FIGURE 32 : COMPARAISON DE L'EFFET D'UNE INTERVENTION DE TYPE RPAS ET D'UNE INTERVENTION DE TYPE STIMULATION ELECTRIQUE REPETEE, SUR LE PEM POST (EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE) CHEZ 5 SUJETS SAINS.	150
FIGURE 33 : COMPARAISON DE L'EFFET D'UNE INTERVENTION RPAS AVEC UN INTERVALLE DE 20 MS ENTRE LES 2 STIMULATIONS ET D'UNE INTERVENTION DE TYPE RPAS AVEC UN DELAI DE 8 MS, SUR LE PEM POST (EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE) CHEZ 5 SUJETS SAINS.	151
FIGURE 34 : COMPARAISON DES EFFETS D'UNE INTERVENTION PAS ET D'UNE INTERVENTION RPAS SUR LE PEM POST (EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE) DU MUSCLE ECR.	152
FIGURE 35 : SUIVI DES DEFICIENCES, 1 MOIS, 5 MOIS ET 12 MOIS APRES L'AVC.	155
FIGURE 36 : EFFETS D'UNE SESSION PAS SUR LE PEM POST (EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE) DU MUSCLE ECR PARETIQUE, 1 MOIS APRES AVC	156
FIGURE 37: EFFETS D'UNE SESSION PAS, SUR LE PEM DU MUSCLE ECR PARETIQUE, 5 MOIS APRES AVC	159
FIGURE 38 : EFFETS D'UNE SESSION PAS, SUR LE PEM DU MUSCLE ECR PARETIQUE, 12 MOIS APRES AVC	160
FIGURE 39 : SUIVI DES DEFICIENCES 1 MOIS, 5 MOIS ET 1 MOIS APRES AVC	164
FIGURE 40 : SUIVI DES PERFORMANCES MOTRICES AVANT INTERVENTION, 1 MOIS, 5 MOIS ET 12 MOIS APRES AVC	166
FIGURE 41: EFFET D'UNE SESSION RPAS SUR LE PEM POST (EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE) DU MUSCLE ECR PARETIQUE, 1 MOIS APRES AVC	167
FIGURE 42 : EFFET D'UNE SESSION RPAS SUR LA SURFACE DU PEM REDRESSE (MOYENNE DE 2 FOIS 10 MESURES) U MUSCLE ECR PARETIQUE, CHEZ LE PATIENT N°1, 1 MOIS APRES SON AVC.	168

FIGURE 43 : EFFET D'UNE SESSION RPAS SUR LE PEM <i>POST</i> (<i>EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE</i>) DU MUSCLE ECR PARETIQUE, 5 MOIS APRES AVC.	169
FIGURE 44 : EFFETS D'UNE SESSION RPAS SUR LE PEM <i>POST</i> (<i>EXPRIME EN POURCENTAGE DU PEM PRE</i>) DU MUSCLE ECR PARETIQUE, 12 MOIS APRES AVC.....	170
FIGURE 45 : EFFETS D'UNE SESSION RPAS SUR LES TESTS MOTEURS.....	173
FIGURE 46: DEROULEMENT DE L'ETUDE CIPASS.....	200

Liste des Abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

TEP : Tomographie par Emission de Positons

MEG : MagnétoEncéphaloGraphie

TMS : Transcranial Magnetic Stimulation (stimulation magnétique transcrânienne)

rTMS : repetitiv TMS

LTP : Long-Term Potentiation (Potentialisation à long terme)

LTD : Long-term Depression

IHH : Inhibition InterHémisphérique

tDCS : transcranial Direct Current Stimulation (stimulation électrique transcrânienne directe)

PAS : Paired Associative Stimulation

rPAS : rapid-rate Paired Associative Stimulation

PEM : Potentiel Evoqué Moteur

RMT : Rest Motor Threshold (seuil moteur au repos)

ECR : muscle Extensor Carpi Radialis

FCR : muscle Flexor Carpi Radialis

FDI : First Dorsal Interosseous : muscle 1^{er} interosseux dorsal

APB : muscle Abductor Pollicis Brevis

ADM: muscle Abductor Digiti Minimi

SMA : aire motrice supplémentaire

PMC : cortex prémoteur

TES : Transcranial Electric Stimulation (stimulation électrique transcranienne)

NPH : Nine Peg Hole, test des 9 chevilles

WT : Wrist-tapping (frappes répétées)

WH : Pont de Wheastone

GF : Grip force (dynamomètre)

JTT : Jebsen Taylor Test

FMS : Fugl-Meyer Scale

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

• INTRODUCTION

Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) touchent en France, chaque année 130 000 personnes et sont la première cause de handicap des sujets de plus de 40 ans.

La thrombolyse précoce pour les AVC ischémiques et l'admission dans une unité neuro-vasculaire sont les traitements reconnus à la phase aiguë [70].

La prise en charge rééducative précoce a montré son intérêt dans la récupération des déficits secondaires à un AVC. Alors que 80% des patients qui survivent à leur AVC récupèrent la marche, seulement 20 % récupèrent un membre supérieur fonctionnel, La récupération du déficit des extenseurs du poignet et des doigts étant le meilleur facteur pronostic de la motricité globale du membre supérieur après AVC.

Aucune technique de rééducation utilisée en pratique courante n'a montré sa supériorité par rapport à une autre. Alors que certaines, telles que les techniques neuromotrices, sont empiriques, d'autres, telles que l'apprentissage moteur par répétition d'une tâche spécifique induisent une plasticité cérébrale par des mécanismes bien décrits.

Nous avons voulu dans ce travail, développer un protocole de stimulation pour induire une plasticité cérébrale en nous focalisant sur les muscles extenseurs des poignets (le muscle Extensor Carpi Radialis ECR), qui sont des muscles importants dans la récupération du déficit moteur du membre supérieur après AVC. Nous avons utilisé la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) en tant qu'outil pour évaluer cette plasticité cérébrale, par une modification de l'excitabilité corticale du muscle ECR, mais aussi en tant qu'outil de neuromodulation couplé à une stimulation électrique périphérique. Nous avons d'abord développé, d'après les travaux de Stefan et ses collaborateurs [236], et de Ridding et Taylor [200] un protocole appelé **PAS (Paired Associative Stimulation)**, que nous avons d'abord réalisé chez le sujet sain. La stimulation en elle-même durait 30 minutes ; nous en avons étudié les effets sur l'excitabilité des motoneurons et interneurons du cortex moteur primaire et sur les performances motrices. Nous avons aussi réalisé ce protocole chez des patients

hémipariétales, un mois après la survenue de l'AVC et l'avons répété au cours du suivi de ces patients à 5 mois et 12 mois après l'AVC. **L'objectif primaire de cette étude pilote chez les patients était électrophysiologique**, afin d'étudier les effets sur l'excitabilité corticale. L'objectif secondaire était de voir s'il existait une période « critique » de sensibilité à ce protocole dans la phase de récupération motrice.

Nous avons ensuite développé un protocole de neuromodulation plus court, en s'inspirant des travaux de l'équipe de Quartarone [188], où la stimulation corticale durait 2 minutes seulement, appelé **rPAS (Rapid rate Paired Associative Stimulation)** qui nous a permis d'associer à l'étude électrophysiologique, une étude comportementale dans le but de mettre en évidence des changements des performances motrices de la main stimulée. Nous l'avons mise au point chez un groupe de sujets sains puis appliquée chez des patients hémipariétales dans les suites d'un AVC à différentes périodes de leur récupération motrice. **L'objectif primaire dans ce second groupe de patients était comportemental.**

Enfin nous avons essayé de comparer les deux méthodes, afin de déterminer laquelle pourrait être applicable à plus grande échelle chez les patients.

Au cours de nos 3 ans de travail de thèse, nous avons rencontré des difficultés de recrutement des patients hémipariétales liées à nos critères de sélection nécessaires pour avoir une population la plus homogène possible en terme de lésion et ou de déficit. Malgré ces difficultés, une partie des résultats présentés dans cette thèse (PAS sujets sains et patients) ont été acceptés pour publication dans deux journaux internationaux à comité de lecture (cf Annexes n°2 et n°3). Les derniers résultats obtenus avec la rPAS chez les sujets sains et les patients sont très encourageants malgré le faible nombre de patients recrutés et sont en cours de soumission pour publication.

Dans la première partie de ce travail de thèse, intitulée « **Etat de la question** », nous exposerons d'abord les *données épidémiologiques concernant la récupération motrice après un AVC*. Nous aborderons ensuite les *définitions de la plasticité cérébrale* puis *la mise en évidence de cette plasticité cérébrale*, au cours de ce sous-chapitre nous présenterons les méthodes d'exploration de cette plasticité cérébrale. Puis nous intéresserons plus particulièrement à la *plasticité corticale, aux facteurs influençant la plasticité du cortex moteur, aux mécanismes de cette plasticité* et nous terminerons cette première partie en présentant *une revue de la littérature concernant la PAS et la rPAS*.

La deuxième partie intitulée « **Méthode** » présentera les *outils électrophysiologiques* que nous allons utiliser dans nos études et plus particulièrement la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS), et nous détaillerons nos deux protocoles PAS et rPAS appliqués sur les muscles extenseurs du poignet (ECR) chez les sujets sains et les patients hémipariés.

La troisième partie présentera nos **Résultats** électrophysiologiques et moteurs, obtenus chez les *sujets sains* avec le protocole PAS puis le protocole rPAS, puis de la même manière chez *nos patients hémipariés*.

La quatrième partie « **Discussion** » discutera nos résultats pour terminer sur les perspectives et **les conclusions** de ce travail.

• **ETAT DE LA QUESTION**

.1. ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

.1.1. Epidémiologie des AVC

En France, 130000 nouveaux AVC surviennent tous les ans [267], la prévalence est estimée entre 400 000 et 500 000 personnes. C'est la troisième cause de décès dans les pays industrialisés [135], et la première cause de handicap chez les sujets de plus de 40 ans. Ils sont responsables d'environ 250 000 handicaps moyens à sévères. Un quart des patients sont en activité professionnelle, soit environ 30 000 patients par an ; 20 à 25% ont moins de 65 ans. Au décours de l'AVC plus de 90% des patients ont un déficit moteur ou cognitif [83].

Deux groupes d'AVC sont individualisés : les causes ischémiques par infarctus artériel (80%) et les causes hémorragiques (20%).

Dans une étude récente, parmi 9594 patients admis pour un AVC, 66% présentaient un déficit moteur et 28% des troubles du langage [14]

.1.2. Epidémiologie de la récupération motrice après un AVC

.1.2.1. Décours temporel de la récupération motrice

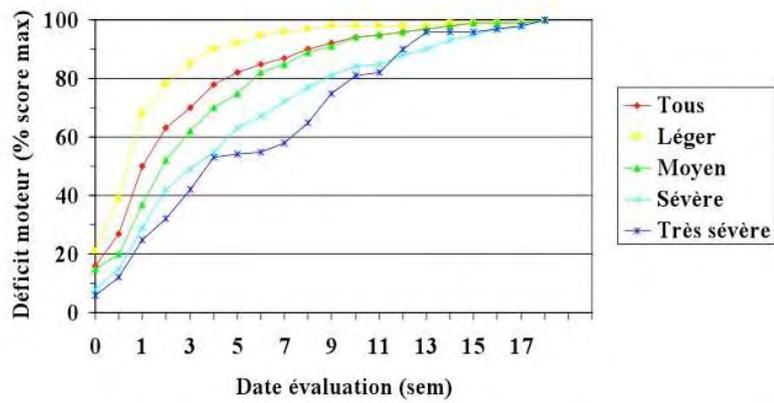
Une des études de référence quant à la récupération motrice suite à un AVC a été réalisée à Copenhague en 1995 [90, 91]. Cette étude prospective, exhaustive a permis d'inclure 1197 patients ayant présenté un AVC dans la région de Copenhague durant la première semaine après l'apparition des symptômes. L'évaluation clinique du déficit moteur et des incapacités était réalisée à partir de deux tests validés : le « Scandinavian Neurological Stroke Scale » (SSS) où le score 0 correspond à l'absence de motricité et 58 l'absence de déficit et l'indice de Barthel où le score 0 correspond à l'absence totale de capacité fonctionnelle, et 100 l'absence d'incapacité. Tous les patients bénéficiaient d'une prise en charge rééducative quotidienne selon la méthode de Bobath.

21% des patients sont décédés durant leur séjour à l'hôpital. Les survivants étaient répartis en trois groupes : un tiers avec un déficit moteur très lourd (SSS= 0 à 14)

ou lourd (SSS= 15 à 29), un tiers avec un déficit modéré (SSS = 30 à 44) et un tiers avec un déficit léger (SSS= 45 à 58). Ils ont tous présenté une récupération fonctionnelle mais de degré variable, 80% des survivants n'ayant plus qu'un déficit léger à la fin de leur prise en charge rééducative. 64% marchaient de façon indépendante, 14% avec une aide technique, et 22% n'arrivait pas à marcher seul. **Seulement 15% récupéraient un membre supérieur fonctionnel.**

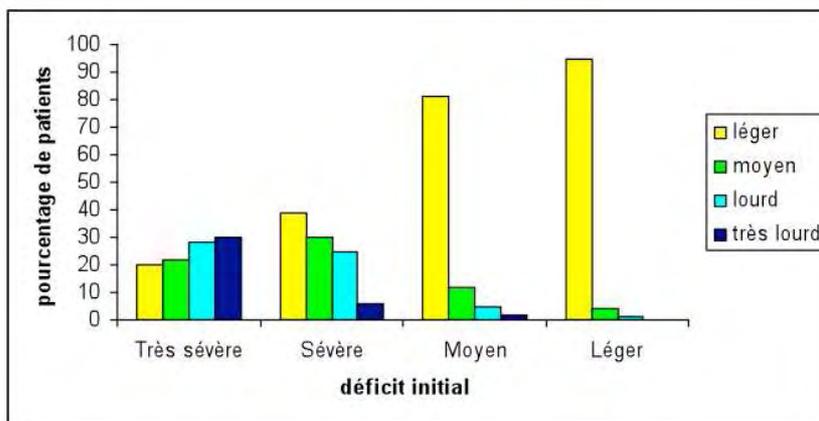
A l'issue de la prise en charge rééducative, 87% des survivants pouvaient retourner à domicile alors que 13% devaient être placés en institution. En effet 46% n'avaient pas d'incapacité fonctionnelle (indice de Barthel = 100), 26% présentaient une incapacité légère (indice de Barthel compris entre 75 et 95), 8% une incapacité modérée (indice de Barthel compris entre 50 et 70), 6% une incapacité lourde (indice de Barthel compris entre 25 et 45), et 14% une incapacité très lourde (indice de Barthel compris entre 0 et 20).

Le meilleur score moteur était obtenu pour 95% des patients 11 semaines après l'AVC, et le meilleur score d'indépendance fonctionnelle (indice de Barthel) 12,5 semaines après l'AVC.



Selon Jorgensen et al. 1995

Figure 1 : Décours temporel de la récupération motrice, après AVC selon l'étude de Copenhague
Moyenne des scores moteurs (Scandinavian Neurological Stroke Scale) en fonction du déficit moteur initial exprimée en pourcentage du score maximal obtenu au cours de l'étude.



Selon Jorgensen et al. 1995

Figure 2 : Evolution du déficit moteur dans l'étude de Copenhague
Sévérité du déficit moteur à la fin de l'étude, en fonction du déficit initial

De nombreuses études épidémiologiques [88] montrent que la **récupération fonctionnelle a lieu durant les 6 premiers mois après l'AVC** ; cependant le pronostic individuel est difficile à établir, puisque 5 à 10% des patients continuent à récupérer au-delà du sixième mois après l'AVC.

.1.2.2. Facteurs pronostics de la récupération motrice

Le pronostic individuel est variable et polyfactoriel.

La sévérité du déficit initial est un facteur pronostic péjoratif [88]. Cependant dans l'étude de Copenhague, 20% des sujets avec un déficit très lourd initial avaient à la fin de leur prise en charge un déficit léger.

L'âge avancé est également un facteur de mauvais pronostic. Il semblerait que la population d'âge supérieur à 85 ans ait un pronostic vital ou fonctionnel moins bon. Mais les pathologies associées, et l'âge « physiologique » sont des données plus pertinentes mais difficiles à évaluer dans les études.

La nature hémorragique ou ischémique n'a pas d'influence sur le pronostic [89].

La localisation de la lésion cérébrale, son type et sa taille sont aussi des facteurs pronostiques connus de la qualité finale de la récupération fonctionnelle. Les accidents lacunaires ont classiquement un meilleur devenir fonctionnel [262]. Cependant concernant les lacunes touchant le bras postérieur de la capsule interne et le thalamus le pronostic est réservé, alors que pour les lacunes touchant le bras antérieur de la capsule interne ou seulement la branche postérieure le pronostic est bon [59].

Les troubles cognitifs tels que les troubles des fonctions exécutives ou les troubles attentionnels, sont de mauvais pronostic sur la récupération fonctionnelle [168]. L'héminégligence spatiale ou visuelle, l'anosognosie retardent la récupération motrice [85].

Enfin la dépression a un rôle délétère sur la récupération fonctionnelle [63, 160].

.1.2.3. Récupération motrice du membre supérieur

Seuls 5 à 20% des patients hémiplésiques récupèrent un membre supérieur totalement fonctionnel [74, 159], 30 à 66 % des patients ne récupèrent aucune motricité fonctionnelle [74, 258]. Cette absence de fonctionnalité est non seulement due à un déficit de force globale mais aussi à la prédominance de ce déficit sur les mouvements d'extension du poignet et des doigts [95, 112, 190]. Les raisons exactes de ce déséquilibre après AVC entre l'extension et la flexion du poignet et des doigts restent encore largement discutées : les propriétés biomécaniques intrinsèques de chaque groupe musculaire [40, 251], l'hypertonie des muscles fléchisseurs [95] ou la prédominance du déficit sur les muscles extenseurs ont été évoquées. Néanmoins, la récupération du déficit des extenseurs du poignet et des doigts est le meilleur facteur pronostique de la motricité globale du membre supérieur après AVC [234]. Enfin, certains programmes de rééducation des muscles extenseurs du poignet et des doigts ont démontré leur capacité à améliorer globalement la fonction du membre supérieur après AVC [183].

Cliniquement le meilleur facteur pronostique de récupération de la fonction de préhension est l'état de motricité volontaire du membre supérieur un mois après l'AVC [110].

Le développement des techniques de rééducation permettant d'améliorer les performances fonctionnelles du membre supérieur après AVC, et plus particulièrement celles centrées sur les mouvements d'extension, constitue donc un axe important de la recherche actuelle dans le domaine de la neuro-rééducation.

.1.3. Place de la rééducation dans la récupération motrice après AVC

La prise en charge rééducative a eu un effet bénéfique sur la récupération des cérébro-lésés dans l'ensemble des études.

La réalisation d'essais cliniques sur la prise en charge rééducative (efficacité de la rééducation, comparaison des techniques employées), est difficile à mettre en œuvre du fait de son caractère polyfactoriel : elle dépend du patient, de son déficit, des structures de prise en charge disponibles, des habitudes des thérapeutes...

Cependant, il a été retenu dans une méta-analyse comprenant les études publiées entre 1960 et 1990 [171], que **les patients bénéficiant d'une prise en charge rééducative spécifique, présentaient une amélioration significative des troubles moteurs, de la qualité des transferts et de la marche, et une durée d'hospitalisation plus courte.**

De plus, il a été retrouvé une corrélation positive entre l'intensité de la prise en charge rééducative et les progrès analytiques et fonctionnels [109]. Dans une méta-analyse plus récente entre 1960 et 2003, il a été retenu qu'une **prise en charge rééducative intensive dans les six premiers après l'AVC diminuait significativement les incapacités** dans les actes de la vie quotidienne [111]. Cette méta-analyse a étudiée les effets de la rééducation sans tenir compte de la technique utilisée.

Différentes méta-analyses de la revue Cochrane ont depuis étudié plus spécifiquement les effets des techniques couramment employées en pratique clinique, synthétisées dans une revue de la littérature de Langhorn et ses collaborateurs [113] :

- Aucune technique, telle que celle de Bobath de type neuro-motrice, ou bien réentraînement moteur par répétition d'une tâche spécifique, n'a prouvé sa supériorité par rapport aux autres.

- Plus de 19 types de prise en charge ont été par ailleurs répertoriées, afin de recommander certaines de ces techniques en pratique courante selon les déficits du patient et les objectifs de sa prise en charge (par exemple un entraînement bimanuel en cas de déficit persistant au membre supérieur, ou bien la marche sur un tapis de marche avec allègement du poids du corps).

- En conclusion **la répétition intensive de tâches spécifiques, avec un rétrocontrôle des performances a été préconisée.**

Enfin durant la prise en charge des patients hémiparétiques, l'environnement sensoriel doit être enrichi de stimuli plurimodaux (proprioceptifs, visuels...) [104].

.1.4. Notion de « période critique » et de récupération motrice

Chez l'animal et chez l'homme, l'existence **d'une période « critique »** dans la récupération motrice a été identifiée.

Chez le rat cérébro-lésé, la prise en charge rééducative intensive précoce (dans les 5 à 14 jours post-lésionnels) dans un milieu enrichi entraîne une meilleure récupération qu'une prise en charge rééducative plus tardive (30 jours post-lésionnels)[16]. Cette rééducation consistait à mettre les rats cérébro-lésés dans des cages avec de nombreuses stimulations et accessoires de les faire courir longtemps, avec une complexification et augmentation de la durée progressives au cours de la prise en charge.

Chez les patients hémiplegiques, l'intérêt d'une prise en charge rééducative précoce, dans le premier mois post AVC [134], spécifique et intensive [77, 217] est reconnu.

.2. PLASTICITÉ CÉRÉBRALE: DÉFINITIONS

La plasticité cérébrale correspond à l'ensemble des mécanismes cérébraux qui permettent au cerveau d'adapter son fonctionnement afin de répondre à une situation nouvelle tout au long de la vie : maturation, adaptation à une modification de l'environnement, apprentissage, ou lésion neurologique ...

Alors que le concept d'adaptation, de restauration de fonction est connu de façon empirique depuis de nombreux siècles, les mécanismes de la plasticité cérébrale ont été décrits à partir des années 1940.

La plasticité cérébrale implique selon la définition de Donoghue (1990), **tout changement durable des propriétés cérébrales**, telles que la force des connexions internes, les propriétés morphologiques ou fonctionnelles des réseaux neuronaux.

Elle peut être induite par différents mécanismes :

- modification de l'efficacité des synapses déjà existantes : potentialisation à long terme, dépression à long terme,
- changements globaux de l'excitabilité post-synaptique,
- changements morphologiques : augmentation du nombre de dendrites, des collatérales axoniques.

Du point de vue comportemental, la plasticité cérébrale correspond à ce qui nous permet d'interagir et de nous adapter à notre environnement, à travers l'apprentissage chez le sujet sain, voire le ré-apprentissage d'une fonction chez le sujet cérébro-lésé.

Il convient de distinguer

- la plasticité corticale : depuis les travaux de Penfield et Boldrey qui ont établi par stimulation électrique corticale une cartographie décrivant l'homonculus moteur et sensitif [180]..., les modifications de ses représentations corticales peuvent être mises en évidence au cours du développement, d'un changement d'environnement, d'un apprentissage ou d'une lésion, il s'agit **d'un changement fonctionnel du cerveau**.

- la plasticité synaptique, dont le modèle est la potentialisation à long terme, où il est mis en évidence une modification de la transmission synaptique.

.3. MISE EN EVIDENCE DE LA PLASTICITÉ CORTICALE

.3.1. Mise en évidence chez les organismes en cours de

Développement et de Maturation

.3.1.1. *Plasticité du cortex visuel chez l'animal*

Les modifications cérébrales induites par l'expérience au cours du développement ont été mises évidence au niveau des voies visuelles. Les travaux de David Hubel et Torsten Wiesel sur la vision leur ont permis d'obtenir le prix Nobel de Physiologie et de médecine en 1981.

Ils ont décrit l'organisation en colonne de dominance visuelle au niveau du cortex visuel primaire en injectant un acide aminé radioactif (traceur rétrograde) au niveau de l'œil d'un singe ; l'analyse histologique a ainsi rapporté que la substance se fixait au niveau de la couche IV, en colonne, en alternance avec des colonnes non marquées. Chaque hémisphère reçoit ainsi les informations visuelles des deux yeux, ceci étant à l'origine de la vision binoculaire.

.3.1.1.1. *Méthodologie : enregistrement électrophysiologique neuronal unitaire par microélectrodes*

Les microélectrodes permettent de détecter et de mesurer une différence de potentiel. Elles sont de type métallique ou en fibres de carbone pour les enregistrements extracellulaires, et en verre pour les enregistrements intracellulaires.

Les électrodes extracellulaires sont placées au contact d'un neurone ou d'un groupe de neurones selon la taille des électrodes et mesurent une différence de potentiel entre deux électrodes. Ces variations de potentiel reflètent l'activité électrique neuronale.

Les électrodes intracellulaires mesurent la différence de potentiel entre le neurone et le milieu extracellulaire.

Ces techniques sont essentiellement employées chez l'animal, elles nécessitent une méthodologie rigoureuse, et ont une résolution spatiale très performante (de l'ordre du micromètre selon les électrodes).

Elles permettent ainsi d'obtenir des cartographies corticales précises.

.3.1.1.2. Résultats : étude de Hubel et Wiesel

Chez le chat, en période néonatale, Hubel et Wiesel ont réalisé une occlusion palpébrale droite par tarsoraphie. A l'âge adulte (c'est à dire vers 6 mois), ils ont alors mis en évidence, par enregistrement neuronal, une diminution du nombre de neurones réagissant aux stimuli provenant de l'œil droit et une augmentation de neurones réagissant aux stimuli provenant de l'œil non occlus. L'analyse histologique montrait un élargissement de l'épaisseur des colonnes de dominance oculaire de l'œil non occlus et une diminution de l'épaisseur des colonnes de dominance oculaire de l'œil droit. Dans un deuxième temps, les auteurs ont recherché une période « critique » à cette sensibilité à la déprivation visuelle. Si cette occlusion a lieu entre la 4^{ème} et 8^{ème} semaine de vie, les modifications neuronales du cortex visuel sont irréversibles [79].

Les influences environnementales, durant une période critique du développement induisent des pertes irréversibles de connections entre l'œil et le cortex.

Par ailleurs, la déprivation sensorielle à la naissance s'associe à une augmentation des compétences dans d'autres domaines sensoriels. Chez le chat aveugle de naissance, certaines aires qui sont normalement activées seulement par des stimuli visuels chez l'animal sain, sont activées par des stimuli auditifs ou tactiles ; ces résultats étant mis en évidence par enregistrement électrophysiologique neuronal [193].

.3.1.2. *Plasticité du cortex visuel chez l'Homme*

.3.1.2.1. *Etude en Tomographie par Emission de Positrons*

Chez l'enfant aveugle de naissance, des résultats similaires à ceux chez l'animal ont été retrouvés lors d'une étude en Tomographie par Emission de Positrons (TEP) [215].

.3.1.2.1.1. Méthodologie

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant d'étudier le débit sanguin régional.

Elle utilise des radio-isotopes de demi-vie courte, émettant lors de leurs transformations des positons. Ce positon en rencontrant son antiparticule l'électron, émet deux photons gammas rayonnant en sens opposés. La détection en coïncidence de ces photons permet de connaître la concentration du traceur. Le couplage de l'image TEP et d'une imagerie classique permet la localisation anatomique avec une bonne résolution du signal du traceur.

L'étude des variations temporelles de la concentration du traceur, permet d'estimer la valeur du Débit sanguin cérébral régional (cRBF).

Les variations de débit sanguin lors d'une tâche mises en évidence par des outils statistiques permettent de définir les aires cérébrales activées par cette tâche.

Cette technique a une bonne résolution spatiale (entre 4 et 7 millimètres), mais pas une bonne résolution temporelle (qui est de l'ordre de la seconde).

.3.1.2.1.2. Résultats : étude de Sadato et ses collaborateurs

Dans cette étude, la tâche de discrimination tactile activait les aires visuelles primaires et secondaires uniquement chez les sujets aveugles de naissance et lisant le braille, alors qu'il était retrouvé une hypoactivation de ces aires chez le sujet normal. Une tâche simple, tactile ne nécessitant pas de discrimination, n'activait pas les aires visuelles [215].

.3.1.2.2. Etude par stimulation magnétique Transcrânienne

(Transcranial Magnetic Stimulation TMS)

Le rôle fonctionnel du cortex visuel a pu être appréhendé par une étude où la stimulation magnétique transcrânienne était utilisée pour créer une lésion virtuelle [39].

.3.1.2.2.1. Méthodologie

La stimulation magnétique transcrânienne repose sur le principe physique d'induction électromagnétique (M.Faraday 1831), et a été introduite en tant qu'outil électrophysiologique non invasif et non douloureux par Barker en 1985.

Le stimulateur magnétique est constitué d'une batterie de condensateurs capable de générer un courant électrique de très haut voltage et de très courte durée dans cette bobine et d'induire une brève variation du champ magnétique de la bobine de l'ordre de 1.5 Tesla. Ce champ magnétique pénètre alors l'os et les tissus mous pour induire des courants électriques circulaires dans les structures excitables sous-jacentes, parallèles à la surface du cerveau. Ces courants excitent préférentiellement les cellules nerveuses orientées dans le plan horizontal : les projections cortico-corticales, les collatérales des axones et les interneurons.

Lorsque la stimulation magnétique est appliquée au niveau du cortex moteur en regard de la zone dédiée au membre supérieur, le courant induit active préférentiellement les neurones pyramidaux (faisceau cortico-spinal) par voie transsynaptique via les interneurons. La réponse à cette stimulation est enregistrée en périphérie par électromyographie sous forme de Potentiel Evoqué Moteur (PEM).

Cette technique a une bonne résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) et une moins bonne résolution spatiale (de l'ordre du centimètre).

La TMS a d'abord été utilisée comme outil de stimulation corticale pour étudier l'excitabilité du cortex moteur primaire : variation d'amplitude du PEM, cartographie de représentation corticale des différents muscles, courbe en intensité, ou pour étudier

l'excitabilité des interneurons modulateurs corticaux (TMS double-choc, SICI, ICF, voir chapitre méthode). En mode répétitif (rTMS), elle a d'abord été utilisée pour créer une lésion virtuelle transitoire d'une zone du cerveau (rTMS 1Hz) permettant de mieux comprendre le rôle fonctionnel de certaines régions et enfin plus récemment comme outil de neuromodulation cérébrale permettant d'induire des post-effets durables potentiellement intéressants sur le plan thérapeutique dans diverses pathologies dont la récupération motrice post-AVC (cf paragraphe méthodologie).

.3.1.2.2. Résultats : étude de Cohen et ses collaborateurs

Chez des lecteurs de braille, afin de créer une lésion virtuelle, un train de stimulation magnétique a été appliqué au niveau du cortex visuel pendant que les sujets lisaient en braille. Chez les sujets aveugles de naissance, cette stimulation magnétique perturbait la lecture alors que chez les sujets normaux, cette stimulation n'entravait pas leur capacité à lire du braille. Cette étude a permis de confirmer le rôle fonctionnel du cortex visuel dans un processus somatosensoriel telle que la lecture du braille chez des sujets aveugles de naissance [39].

.3.1.3. *Plasticité du cortex moteur chez l'enfant*

Les enfants ayant subi une hémisphérectomie dans le cadre du traitement pour épilepsie rebelle ont une bonne récupération motrice et phasique, et permettent donc aussi d'illustrer l'existence d'une plasticité cérébrale.

De multiples études ont montré l'utilité de l'IRM dans l'étude de l'activation cérébrale lors de la réalisation d'une tâche motrice, en particulier. Elle se prête tout particulièrement à ce type d'étude grâce à sa bonne résolution spatiale et à sa quasi innocuité.

.3.1.3.1. Méthodologie : Imagerie par Raisonance Magnétique fonctionnelle (IRMf).

L'oxygène est utilisé comme produit de contraste endogène [169]: c'est l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). La consommation d'oxygène liée à l'activité neuronale induit une augmentation du flux sanguin régional et donc un surcroît d'apport d'oxygène. L'extraction d'oxygène n'est toutefois pas proportionnelle à cette majoration de débit. Il en résulte un excès relatif d'oxyhémoglobine (diamagnétique) par rapport à la concentration dans le sang de désoxyhémoglobine (paramagnétique). Cela se traduit localement par une augmentation du signal IRM. Le délai d'adaptation par rapport à l'activation cérébrale est de l'ordre de la seconde nécessitant une technique d'imagerie rapide en « Echo-Planar ». Il est mis en évidence grâce à la combinaison de cet effet et de cette technique, une augmentation significative de 1 à 5% du signal dans les aires activées. Des calculs statistiques utilisant des logiciels adaptés, où sont comparées des images réalisées en situation contrôle (de repos) et des images réalisées en situation test (par exemple lors de la réalisation d'un mouvement du poignet), permettent de mettre en évidence des aires cérébrales activées (lorsque le signal obtenu en situation test est plus important que celui en situation contrôle) ou inversement hypoactivées.

Comme la TEP, cette technique a une bonne résolution spatiale (de l'ordre du mm), mais pas une bonne résolution temporelle (qui est de l'ordre de la seconde)

.3.1.3.2. Résultats : étude de Graveline et ses collaborateurs

Lors d'une étude en IRM fonctionnelle, chez 2 enfants ayant subi une hémisphérectomie totale, les tâches motrices réalisées avec la main parétique ou la main saine activaient l'hémisphère sain, mais selon un pattern très différent. Les tâches motrices réalisées avec la main saine activaient normalement l'aire motrice primaire, alors que les tâches motrices réalisées avec la main parétique activaient des aires motrices supplémentaires de l'hémisphère sain. Des résultats similaires étaient obtenus avec une tâche sensitive [68].

Des résultats identiques ont été obtenus lors d'une étude en TEP [153].

La plasticité cérébrale chez l'animal comme chez l'enfant en cours de développement a été mise en évidence par de nombreuses études. Il existe par ailleurs la notion d'une période critique où les modifications environnementales peuvent avoir des conséquences définitives.

.3.2. Mise en évidence chez les organismes adultes

Alors que la plasticité cérébrale au cours du développement chez l'animal et l'enfant est bien connue ; c'est seulement depuis les années 1960 que la plasticité cérébrale chez l'adulte a été appréhendée.

.3.2.1. Plasticité du cortex sensoriel

.3.2.1.1. Chez l'animal

.3.2.1.1.1. Plasticité du cortex sensitif

Chez le singe, la cartographie précise de la représentation corticale de la sensibilité de la patte a été décrite[139]. Deux à 9 mois après **section du nerf médian**, une modification importante de la représentation corticale de la sensibilité de la patte a été mise en évidence par microélectrodes ; cette technique consistait à enregistrer l'activité des neurones du cortex sensitif, dans les aires 3a et 1 de Brodmann lors de la stimulation des champs récepteurs de la patte. Immédiatement après la section nerveuse, un élargissement de la représentation corticale du 4^{ème} doigt a été mis en évidence, puis progressivement au cours des semaines, un élargissement de la représentation corticale de la face dorsale des premier et second doigts (innervés par le nerf radial) et de la loge hypothénarienne (innervée par le nerf ulnaire), envahissant le territoire correspondant initialement, avant section du nerf médian, à la face palmaire des 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} doigts. [140].

La même équipe a ensuite réalisée une **lésion complète de l'aire sensitive** correspondant au 3^{ème} doigt, pour montrer quelques semaines après que des zones voisines à la lésion prenait en charge la sensibilité du 3^{ème} doigt [86].

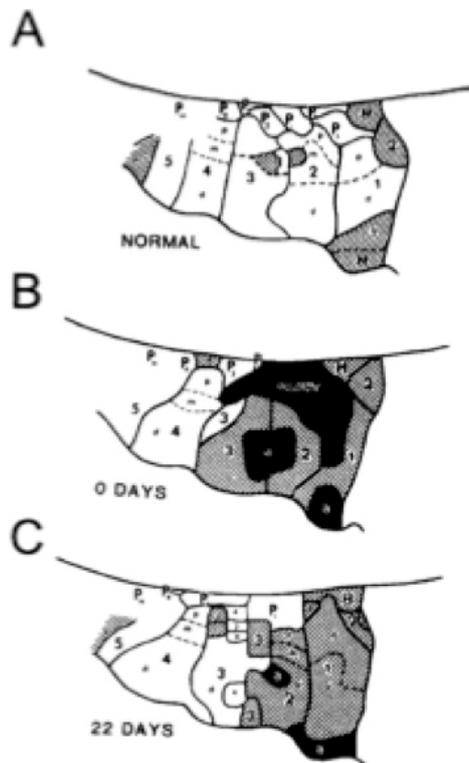


Figure 3 : Représentation de la main lors d'une section de nerf médian, selon l'étude de Merzénich et ses collaborateurs (1983)

Représentation somatotopique de la main dans l'aire 3B chez un singe avant (A), immédiatement après (B) et 22 jours après la section de nerf médian. Les chiffres de 1 à 5 correspondent aux doigts, les lettres p, m et d correspondent à la partie proximale, moyenne et distale de chaque doigt. Les parties hachurées correspondent aux surfaces dorsales de la main, et les zones noires aux aires silencieuses qui ne répondent pas aux stimuli (Schéma modifié par Buonomano et Merzenich 1998).

Puis ils ont réalisé une **microstimulation électrique intracorticale** (5 microAmpères, 2-6 heures) au niveau du cortex sensitif dans l'aire 3a. Les propriétés de la zone stimulée n'ont pas été modifiées (seuil de perception, somatotopie, champs récepteurs), mais en revanche les neurones voisins de la zone stimulée sont devenus réceptifs aux champs récepteurs des neurones stimulés. Ces résultats traduisent un élargissement de la représentation corticale d'un champ récepteur cutané [194].

Enfin, normalement, les neurones de l'aire 3a ont des champs récepteurs localisés à un seul doigt. Si l'on coupe et suture la peau afin de créer une surface cutanée continue

entre le 3^{ème} et le 4^{ème} doigt (**syndactylie**), les neurones de l'aire 3a dédiés avant lésion, au 3^{ème} et 4^{ème} doigt, « fusionnent » devenant réceptifs à la fois aux champs récepteurs du 3^{ème} et 4^{ème} doigt [3].

Les stimulations corticales directes ou bien les modifications des informations provenant des afférences périphériques induisent une plasticité corticale des aires sensibles chez l'animal.

.3.2.1.1.2. Plasticité des autres aires corticales sensorielles

Chez le mammifère adulte, on observe ces phénomènes de plasticité aussi au niveau du **cortex visuel**. En effet, si on associe chez le chat une lésion de 5 à 10° de la rétine à une énucléation de l'œil contro-latéral, on observe une modification de la représentation corticale visuelle : les neurones dédiés normalement aux 5-10° lésés deviennent réceptifs aux champs visuels périlésionnels, mais sans organisation rétinotopique [92].

Et ces phénomènes sont aussi observés au niveau du **cortex auditif**, après lésion de la cochlée [206].

La plasticité corticale a été aussi mise en évidence chez l'animal adulte au niveau du cortex visuel, du cortex auditif...

.3.2.1.2. Chez l'Homme

.3.2.1.2.1. Méthodologie : magnétoencéphalographie

La magnétoencéphalographie (MEG) est apparue relativement récemment, dans les années soixante-dix. Contrairement à la technique de l'électroencéphalographie qui permet l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale, la magnétoencéphalographie permet l'enregistrement du champ magnétique induit par l'activité électrique du cerveau.

Les champs magnétiques induits par l'activité de neurones individuels sont bien plus faibles que le seuil de détection de la MEG ; pour qu'un signal soit mesuré, il est nécessaire que l'activité électrique de plusieurs milliers de neurones soit synchrone.

Ces enregistrements s'effectuent toutes les millisecondes, la résolution spatiale est de quelques mm³ mais la localisation précise de la source des signaux est difficile.

Elle permet de localiser certaines activités cérébrales et de les suivre au cours du temps.

La magnéto-encéphalographie, MEG, enregistre directement en temps réel, à proximité du scalp, les champs magnétiques stationnaires produits par des réseaux de neurones activés au cours de la tâche cognitive considérée.

Complémentairement, l'électro-encéphalographie, EEG, enregistre la répartition des potentiels à la surface du scalp produits par le passage de courants volumiques dans la boîte crânienne.

La technique la plus couramment utilisée pour distinguer les sites activés par la tâche étudiée des sites activés par d'autres tâches est celle du moyennage des tracés EEG et MEG.

En additionnant les tracés obtenus lors de la répétition d'un même stimulus dans la même tâche, on augmente le rapport signal/bruit ce qui permet de faire ressortir les composantes spécifiques, qualifiées de réponses évoquées, de l'activité cérébrale étudiée : par exemple, une stimulation externe comme la perception d'une image ou une stimulation interne comme le mouvement volontaire d'un doigt est répétée un grand nombre de fois (plus de 100 fois) et les signaux enregistrés sont ensuite moyennés.

Cette technique a une bonne résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde), alors que la résolution spatiale n'est pas bonne, et est superficielle et corticale.

.3.2.1.2.2. Résultats : étude de Pascual-Leone et Torres

Dans une étude chez les lecteurs professionnels de braille, à l'aide de la magnétoencéphalographie, la représentation corticale sensitive de l'index droit (utilisé pour lire le braille) est plus large que celle de l'index gauche de ces sujets ou celle des index droit et gauche des sujets témoins. Cette étude témoigne d'une plasticité corticale sensitive induite par la lecture du braille [174].

Chez l'homme les stimulations répétées des afférences périphériques induisent aussi une plasticité corticale des aires sensibles.

.3.2.2. Plasticité du cortex moteur : exemple de l'amputation

.3.2.2.1. Chez l'animal

L'amputation de la patte avant chez le rat, induit une augmentation progressive entre la première semaine et le quatrième mois après la lésion, de la représentation corticale motrice des muscles de l'épaule au dépend des territoires corticaux normalement dédiés aux muscles de la patte avant [218].

.3.2.2.2. Chez l'homme

Des résultats identiques à ceux chez l'animal ont été rapportés chez l'Homme dans une étude réalisée avec la TMS, dans les suites d'une amputation. Il existe une augmentation de la représentation corticale et une diminution du seuil moteur des muscles adjacents au site d'amputation : muscle Deltoïde pour une amputation au dessus du coude, muscle biceps brachial pour une amputation au niveau du coude. [38].

.3.3. Mise en évidence après lésion cérébrale : AVC

.3.3.1. Chez l'animal

La réorganisation corticale motrice a été étudiée chez le singe après lésion cérébrale ischémique focalisée au niveau de l'aire motrice de la main [165]. Initialement, les auteurs ont mis en évidence une diminution de l'aire de représentation corticale motrice des muscles de la main (zone lésée) et des régions adjacentes non lésées (doigts et poignet) probablement du fait d'une non utilisation du membre parétique. Dans un deuxième temps, après 4 semaines de prise en charge rééducative de type « thérapie contrainte » (patte saine bloquée), une augmentation de l'aire de représentation corticale des muscles de la main et du poignet était retrouvée au dépend des régions corticales saines périlésionnelles normalement dédiées aux muscles du coude et de l'épaule, associée à une récupération fonctionnelle de la préhension [167].

L'étude de la récupération motrice de la main après lésion corticale chez le singe montre que l'évolution de la plasticité cérébrale pouvait être inadaptée et que l'utilisation du membre supérieur y compris de façon forcée pouvait permettre de guider la plasticité corticale vers une évolution plus favorable.

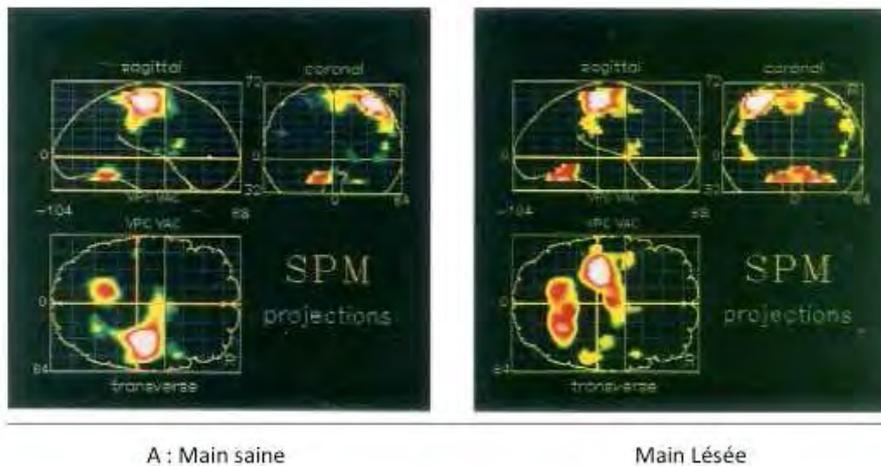
.3.3.2. Chez l'Homme

.3.3.2.1. Etude en Tomographie par Emission de Positrons

Chollet et ses collaborateurs, ont décrit les activations cérébrales étudiées par TEP d'un mouvement répété des doigts de la main saine et de la main lésée chez 6 patients ayant présenté un AVC survenu au moins 2 mois avant l'étude.

Lors des mouvements des doigt de la main saine, le débit sanguin cérébral augmentait dans le cortex sensorimoteur primaire controlatéral et dans l'hémisphère cérébelleux ipsilatéral. Lors des mouvements des doigts de la main parétique, l'augmentation du Débit sanguin cérébral était mise en évidence au niveau du cortex sensorimoteur primaire et l'hémisphère cérébelleux de façon **bilatérale. De plus d'autres aires**

étaient recrutées de façon bilatérale : l'insula, le cortex prémoteur et le cortex pariétal inférieur [34].



Selon Chollet et al. 1991

Figure 4 : Activation cérébrale des mouvements des doigts, par TEP selon l'étude de Chollet et al. (1991)

Activation cérébrale lors de mouvements des doigts de la main saine (A) et de la main lésée (B).

L'étude de Chollet et ses collaborateurs a donc permis de montrer l'existence d'une modification de la représentation corticale motrice après AVC.

.3.3.2.2. Dynamique de la réorganisation corticale : suivi longitudinal en IRM fonctionnelle

Au sein de notre unité INSERM, une étude longitudinale en IRM fonctionnelle a permis de suivre 8 patients hémiparétiques ayant présenté un AVC sous-cortical afin d'étudier le déroulement temporel de la réorganisation corticale. Leur déficit était modéré, et à l'inclusion, dès le premier mois après leur AVC, ils étaient capables de réaliser un mouvement de flexion-extension du poignet avec leur main parétique. Ce mouvement était utilisé comme paradigme moteur en IRM fonctionnelle, et les patients passaient 3

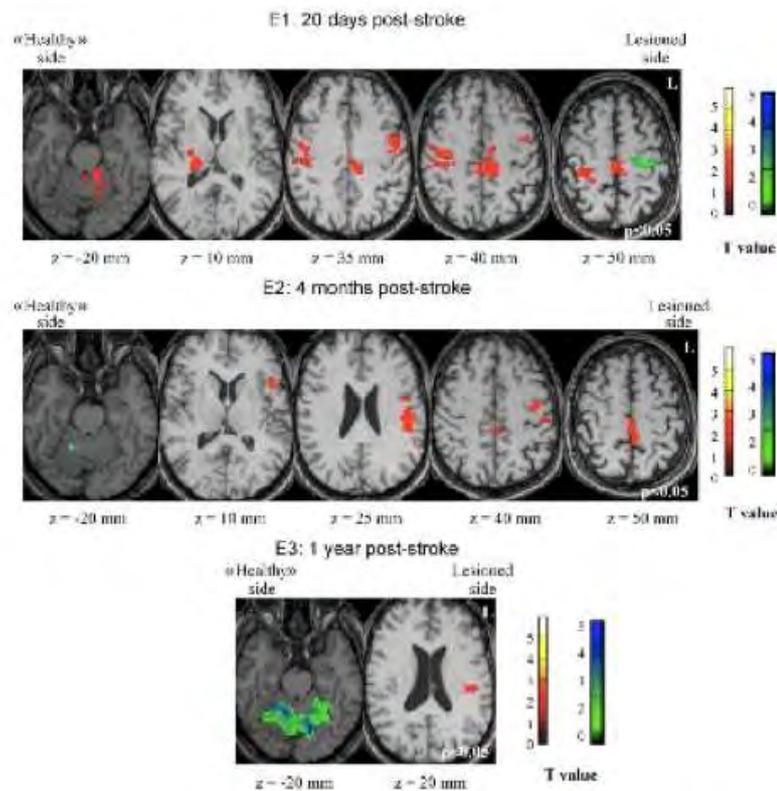
IRM : à 15 jours, 4 mois et un an après leur AVC. Les résultats obtenus étaient comparés à ceux de sujets contrôles, sains et appariés en âge [254].

En phase précoce, **15 jours après l'AVC**, chez les patients une **hyperactivation controlésionnelle**, donc de l'hémisphère sain, du cortex sensorimoteur primaire, de l'aire motrice supplémentaire (SMA) et de la partie postérieure du cortex cingulaire était obtenue par rapport aux sujets sains. Ces résultats correspondraient à la mise en place d'un réseau compensatoire. Par ailleurs une **hypoactivation** du cortex sensori-moteur primaire **ipsilésionnel** apparaissait, secondaire à une déafférentation.

Secondairement, **4 mois après l'AVC**, l'activation du cortex sensorimoteur primaire était modifiée, puisque seule une **hyperactivation du côté ipsilésionnel** était mise en évidence ; cliniquement les patients avaient progressé, mais un déficit moteur évalué par différents tests cliniques, persistait.

Enfin, **un an après l'AVC**, il n'y avait plus de différence d'activation du cortex sensori-moteur primaire par rapport aux sujets contrôles, bien que l'examen clinique fût inchangé par rapport à celui réalisé 4 mois après l'AVC, c'est-à-dire qu'un léger déficit moteur persistait. De plus, une hyperactivation du cortex somatosensoriel secondaire SII ipsilésionnel et une hypoactivation du cervelet étaient mises en évidence, pouvant correspondre à un réapprentissage de l'habileté motrice.

Ces résultats sont illustrés par la figure n°5.



Selon Tombari et al. 2004

Figure 5 : Suivi longitudinal de la réorganisation corticale en IRM fonctionnelle après AVC, selon Tombari et al.(2004)

chez 8 patients hémiparétiques 20 jours (E1), 4 mois (E2) et 1 an (E3) après un AVC sous-cortical (en rouge zones d'hyperactivation, vert zones d'hypoactivation).

L'étude longitudinale en IRMf de la récupération motrice après AVC lacunaire a montré que l'interprétation de la réorganisation corticale des aires motrices et de son caractère positif ou négatif devaient tenir compte de la dynamique temporelle de cette réorganisation.

.3.3.2.3. Excitabilité corticale et AVC

Une étude par TMS a été conduite en phase subaiguë post-AVC (2 mois après leur AVC), alors que l'état neurologique des sujets était stable [255].

Une **diminution de l'excitabilité corticale a été retrouvée** au niveau du muscle Abductor digiti minimi (ADM), avec une augmentation du seuil moteur au repos et une diminution de l'amplitude du PEM du muscle ADM, et une diminution de l'aire de

représentation corticale du muscle ADM du côté hémiparalysé par rapport au côté sain et aux sujets contrôles. Suite à une prise en charge rééducative de type Bobath de 8 à 10 semaines, apparaissaient une augmentation de l'aire de représentation corticale, et de l'amplitude du PEM au repos du muscle ADM. Ces résultats étaient corrélés aux progrès réalisés du point de vue fonctionnel.

Après un accident vasculaire cérébral, il a été démontré dans de nombreuses études chez l'animal et chez l'homme des phénomènes de plasticité corticale évolutifs au cours du temps, au cours de la récupération et influencés par la prise en charge rééducative

.3.3.3. Mise en évidence d'une plasticité inadaptée

La plasticité cérébrale observée n'est pas toujours bénéfique comme on peut le voir à travers des exemples dans certaines pathologies telles que l'accident vasculaire cérébral.

Les travaux de Nudo déjà développés ci-dessus, nous ont déjà montré qu'en l'absence d'un entraînement spécifique adapté, l'évolution spontanée de la réorganisation corticale après une lésion dans l'aire de représentation de la main pouvait être défavorable avec une diminution au fil du temps de la représentation des doigts et de la main.

D'autres exemples de plasticité corticale inadaptée existe.

.3.3.3.1. Notion de Balance Interhémisphérique

Les interactions intrahémisphériques et interrégionales sont nombreuses et complexes [195]. Les deux hémisphères sont couplés grâce entre autres aux connexions transcallosales qui sont principalement inhibitrices, mais peuvent être facilitatrices [10, 72, 144]; on parle d'**Inhibition Interhémisphérique Transcallosale (IIH)**.

.3.3.3.1.1. Chez le sujet sain

L'inhibition Interhémisphérique Transcallosale a été étudiée chez le sujet sain par TMS [53]. Il s'agit d'un protocole de TMS double choc reposant sur un principe de conditionnement :

- La stimulation conditionnante est appliquée sur le cortex moteur ipsilatéral au muscle où le PEM est enregistré.

- La stimulation test est appliquée sur le cortex moteur controlatéral au muscle où le PEM est enregistré.

Le PEM conditionné (PEMc) est recueilli après l'application des deux stimulations ; sa surface est alors exprimée en pourcentage de la surface du PEM test (PEMt) recueilli après seulement la stimulation test.

Pour une intensité de stimulation supraliminaire ($\approx 120\%$ RMT), la surface du PEMc est inférieure à la surface du PEMt lorsque la stimulation conditionnante précède de 5 à 12 ms la stimulation test : on parle d'inhibition interhémisphérique.

Ces fibres transcallosales seraient de type glutamaergique et se projetteraient sur les interneurons inhibiteurs GABAergiques de l'autre hémisphère [33].

.3.3.3.1.2. Implications chez les patients hémiparésiques

La TMS permet d'étudier l'excitabilité des interneurons modulateurs corticaux, avec en particuliers la méthode TMS double-choc décrite par Kujirai [106] qui explore l'inhibition intracorticale (ICI) et la facilitation intracorticale (ICF) (cf Méthodes)

Liepert et ses collaborateurs ont ainsi montré chez les patients victimes d'un AVC responsable d'une sévère hémiparésie, que l'inhibition intra-corticale de l'hémisphère sain était diminuée, probablement secondaire à une altération des fibres transcallosales responsable de la balance interhémisphérique, c'est à dire une diminution de l'inhibition exercée par le cortex lésé sur le cortex sain [121].

Cette hypothèse a été vérifiée par Shimizu et ses collaborateurs : il a été confirmé chez douze patients ayant présenté un AVC cortical, une diminution de l'Inhibition

intracorticale de l'hémisphère sain et une diminution de l'inhibition exercée par l'hémisphère lésé sur l'hémisphère sain; ses résultats étant plus marqués chez les patients victimes d'un AVC depuis moins de 4 mois. De plus ses modifications de l'excitabilité intracorticale et interhémipshérique n'étaient pas mise en évidence chez les patients victimes d'un AVC sous-cortical [226].

Enfin le rôle de l'inhibition interhémisphérique dans la génération d'un mouvement de l'index parétique par une épreuve simple de temps de réaction, a été étudié chez 9 patients hémiplésiques chroniques [155]. Il a été mis en évidence une **augmentation de l'inhibition exercée par le cortex sain sur le cortex lésé corrélée au temps mis pour réaliser l'épreuve du finger-tapping**. L'inhibition du cortex lésé exercée sur le cortex sain n'était pas différente de celle mesurée chez le sujet sain.

.3.3.3.2. *Plasticité inadaptée suite à un AVC*

Au décours d'un AVC, la réorganisation corticale n'est pas toujours corrélée à une bonne récupération motrice.

En effet, un travail réalisé au sein de notre unité INSERM, a permis d'étudier la relation entre le pattern d'activation en IRM fonctionnelle en phase précoce de l'AVC (11 jours en moyenne) et la récupération motrice évaluée sur un an chez 9 patients ayant présenté un AVC sous cortical: l'activation du cortex sensorimoteur primaire ipsilésionnel, du cortex pariétal inférieur (BA40) et de l'aire SMA ipsilésionnelle en phase précoce de l'AVC, était corrélée à une récupération rapide et de bonne qualité, alors que l'activation du cortex controlésionnel (cortex préfrontal, cortex pariétal inférieur, gyrus cingulaire postérieur) était corrélée à une récupération lente et de mauvaise qualité [125].

Ainsi, il semble que, si dans un premier temps la récupération fait appel à des réseaux neuronaux impliquant à la fois des aires sensori-motrices secondaires ipsilésionnelles et des aires controlésionnelles, c'est le retour à un réseau plus classique qui permettrait une récupération de qualité [28, 260]. En effet, plus l'asymétrie entre les deux hémisphères est grande, moins bonne est la récupération [211, 212].

Une lésion cérébrale corticale peut être responsable d'un déséquilibre de la balance inhibitrice interhémisphérique au détriment de l'hémisphère lésé qui peut entraîner une majoration du déficit moteur. Certaines méthodes que nous allons évoquer dans le chapitre suivant, ont pour objectif d'induire une plasticité chez le patient hémiparétique soit en stimulant le cortex moteur du côté lésé, soit en inhibant le cortex moteur du côté sain pour rétablir la balance interhémisphérique.

.4. FACTEURS INFLUENÇANT LA PLASTICITÉ DU CORTEX

MOTEUR

Nous allons à présent étudier plus spécifiquement la plasticité du cortex moteur primaire et les moyens dont nous pourrions disposer pour favoriser cette plasticité « naturelle ».

Nous allons voir successivement, comme précédemment à travers des exemples chez l'animal, chez l'Homme et dans certaines pathologies, des moyens pour induire une plasticité cérébrale soit par des stimulations périphériques, via des modifications des afférences et une transformation sensori-motrice, soit par des stimulations directes du cortex moteur, soit par des stimulations couplées

.4.1. Modifications des informations sensibles afférentes

Nous avons déjà vu dans le chapitre 3. plusieurs exemples de plasticité corticale induite par une modification des informations afférentes et de l'appareil sensoriel. Nous présentons ici plus en détails des études centrées sur la plasticité du cortex moteur.

.4.1.1. Stimulations électriques

.4.1.1.1. Chez le sujet sain

Chez l'Homme, la répétition prolongée durant 2 heures d'une stimulation nerveuse périphérique du nerf ulnaire à une fréquence de 10 Hz, entraînait une augmentation des informations afférentes, ayant pour conséquence une augmentation de l'excitabilité corticale motrice, évaluée par TMS: augmentation de l'aire de représentation corticale des muscles de la main innervés par ce nerf sans modification de l'excitabilité périphérique ou spinale [198].

Tinazzi et ses collaborateurs [253] ont appliqué une stimulation nerveuse électrique transcutanée à très haute fréquence (TENS, 150 Hz) sur le muscle Flexor carpi radialis (FCR) pendant 30 minutes. Une inhibition du PEM du muscle FCR, et une augmentation du PEM de l'Extensor Carpi radialis (ECR) ont été retrouvées. En réalisant la stimulation inverse (ECR/FCR), les résultats étaient opposés. De plus l'absence de modification de l'excitabilité corticale si la TENS était appliquée sur le nerf cutané, démontrait ainsi la sélectivité de la stimulation.

.4.1.1.2. Chez le patient hémiplégique

Différents protocoles de stimulations électriques périphériques ont été réalisés chez les patients hémiplégiques : en phase sub-aiguë ou en phase chronique post-AVC, une séance ou plusieurs séances répétées... :

En phase sub-aiguë post-AVC, Powell et ses collaborateurs ont proposé chez 60 patients hémiplégiques, victimes d'un AVC dans les 2 à 4 semaines précédant l'inclusion un protocole contrôlé de stimulations électriques des muscles extenseurs du poignet appliquée 3 fois 30 minutes par jour pendant 8 semaines (deux groupes : un groupe intervention + rééducation habituelle, une groupe rééducation habituelle). Les stimulations électriques ont permis d'augmenter les scores de préhension du poignet parétique [183].

En phase chronique post-AVC, une séance de stimulation électrique appliquée pendant 2 heures sur le nerf médian du côté parétique, à une fréquence de 1 Hz augmentait la force de la pince pouce-index corrélée à l'intensité de stimulation [42].

Une session de stimulation électrique du membre supérieur, réalisée à l'aide de trois paires d'électrodes, stimulant sous forme d'un train de 500ms à la fréquence de 1Hz les nerfs médian, ulnaire et radial, pendant 2 heures, améliorait le score du Jebsen Taylor Test (JTT) d'environ 8% [269].

La répétition 6 heures par jour pendant 10 jours, d'une stimulation électrique musculaire des muscles extenseurs du poignet et des doigts parétiques, déclenchée lorsque l'activité musculaire de ce muscle atteignait en électromyographie un seuil pré-déterminé, a amélioré les performances de préhension (Box and Block Test, amélioration d'environ 14%), s'accompagnant en IRM fonctionnelle d'une augmentation

de l'activation du cortex somatosensoriel controlésionnel [102]. Le but de cette stimulation était de produire une contraction musculaire plus importante que celle que le sujet était en train de faire.

.4.1.2. *Stimulations proprioceptives*

.4.1.2.1. *Chez l'animal*

Chez le rat anesthésié, le changement de position de la patte (passage de la position coude fléchi, poignet en extension à la position coude tendu, poignet fléchi) par stimulation électrique via une microélectrode intracérébrale, induisait un élargissement de l'aire de représentation corticale de la patte précoce et durable [219].

.4.1.2.2. *Chez l'Homme*

Dans notre unité INSERM, l'effet d'un entraînement proprioceptif a été étudié en imagerie fonctionnelle chez des sujets normaux (IRMf) : mouvements passifs de flexion-extension du poignet 20 minutes par jour, pendant 4 semaines. Après la période d'entraînement, une augmentation de l'activation dans le cortex sensori-moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire controlatérales à la stimulation, a été retrouvée par rapport à un groupe contrôle [29].

.4.1.2.3. *Chez le patient hémiplégique*

Nelles et ses collaborateurs ont étudié chez des patients hémiplégiques en phase sub-aiguë d'un AVC sous-cortical, l'effet d'un programme d'un entraînement du membre supérieur consistant initialement à des mobilisations passives puis actives selon la récupération, par imagerie fonctionnelle [161]. Après un entraînement de 45 minutes par jour pendant 3 semaines, une activation bilatérale du cortex pariétal inférieur, et du cortex prémoteur, ainsi qu'une activation du cortex sensorimoteur ipsilésionnel ont été retrouvées.

Au sein de notre unité INSERM, le même programme de rééducation proprioceptive de flexion-extension du poignet, développé initialement chez le sujet

sain, a été proposé durant quatre semaines à des patients ayant présenté un AVC sous-cortical de petite taille, lourdement déficitaires. Une hyperactivation des aires sensori-motrices secondaires, contro-lésionnelles a été retrouvée chez ces patients, parallèles à une amélioration des scores moteurs. Ces résultats, en accord avec ceux de Kimberley et ses collaborateurs [102], ont permis de souligner le rôle de l'hémisphère sain chez les patients hémiparétiques, lourdement déficitaires [44].

Les stimulations périphériques, en augmentant les afférences induisent une plasticité du cortex moteur, par transformation sensori-motrice.

.4.1.3. Diminution des informations afférentes

.4.1.3.1. Chez l'animal

L'amputation de la patte avant du rat induit une augmentation de la représentation corticale des muscles restants, adjacents à la zone d'amputation, c'est à dire l'épaule. De même en cas de lésion du nerf facial, la représentation corticale de la patte avant augmente [218].

.4.1.3.2. Chez l'Homme

Les modifications des informations afférentes ont pour conséquence une modification de la représentation corticale motrice dans les études par imagerie fonctionnelle et par TMS. Lors d'une diminution des informations afférentes au décours d'une amputation, d'une ischémie nerveuse transitoire ou d'une immobilisation, différents auteurs ont retrouvé une diminution de l'aire de représentation corticale motrice des régions qui ne reçoivent plus d'informations sensibles, associée à une expansion de l'aire de représentation corticale motrice des régions adjacentes.

.4.1.3.2.1. L'ischémie et l'anesthésie

Suite à une déafférentation transitoire (ischémie et anesthésie) juste au dessous du coude, il existait une diminution progressive au cours de la déafférentation, de la représentation corticale des muscles appartenant au territoire anesthésié (muscle abducteur du pouce), contrebalancée par une augmentation progressive, réversible durant plus de 20 minutes après la fin de l'anesthésie de la représentation corticale des muscles juste adjacents au territoire déafférenté (biceps brachial ipsilatéral) [20, 22, 266].

.4.1.3.2.2. L'immobilisation

Selon les mêmes principes, l'immobilisation de la cheville induisait une diminution de la représentation corticale du muscle tibial antérieur [119].

La diminution des afférences induit une diminution de la représentation corticale motrice du territoire correspondant, et une augmentation de la représentation corticale des aires adjacentes.

.4.1.3.3. Chez le patient hémiplégique

L'anesthésie du membre supérieur sain [56] pendant au moins 48 minutes, chez l'hémiplégique chronique, induisait une amélioration des performances au finger-tapping de la main parétique, proportionnelle à la durée de l'anesthésie. En effet la réduction des informations afférentes de l'hémisphère sain est responsable d'une diminution de l'excitabilité de cet hémisphère qui en retour inhibe moins l'hémisphère lésé.

.4.2. Entraînement « Practice »

.4.2.1. Chez l'animal

L'entraînement à une tâche spécifique chez le singe (retirer des pastilles d'un petit cylindre avec un à 2 doigts), répétée pendant 2 semaines, induisait une augmentation de la représentation corticale des muscles de la main et une diminution de la représentation corticale des muscles du poignet et de l'avant-bras [166].

.4.2.2. Chez l'Homme

Chez les musiciens jouant un instrument à cordes, la représentation corticale des muscles des doigts de la main gauche est plus grande que dans celle de la population contrôle ; cette différence est moins importante pour les muscles du pouce gauche et absente pour les muscles de l'ensemble de la main droite. Ces résultats sont corrélés à l'âge des sujets et la durée de leur pratique musicale [50].

Pascual-Leone et ses collaborateurs. ont permis de montrer que l'apprentissage d'une tâche séquentielle améliorerait le temps de réaction, en rapport avec un élargissement de la représentation corticale des muscles engagés dans la tâche séquentielle, étudiée par TMS [175]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude portant sur les exercices spécifiques des doigts au piano : après 5 jours d'entraînement, un élargissement de la représentation corticale des muscles de la main exercés a été mis en évidence [177].

D'autres études utilisant soit l'IRM fonctionnelle soit la Tomographie par Positrons ont retrouvé une réorganisation de la représentation corticale des muscles exercés [97, 224].

Enfin nous citerons l'étude de Classen et ses collaborateurs réalisée chez 20 sujets sains sur l'effet d'un entraînement à un exercice du pouce [37]. Avant l'entraînement, le sujet était installé et le site de stimulation magnétique (TMS) optimal appliqué au niveau du cortex moteur était recherché afin d'obtenir un mouvement d'abduction du pouce controlatéral (Hotspot). Le mouvement était étudié par deux accéléromètres. Dans un deuxième temps, les sujets étaient entraînés à réaliser un

mouvement opposé à celui obtenu par TMS, pendant environ 30 minutes. A la fin de l'entraînement, la stimulation magnétique était à nouveau appliquée (le bon positionnement de la sonde de TMS avait été contrôlé). Pendant environ 15 à 20 minutes, le mouvement évoqué n'était plus dans la direction initiale (abduction) mais dans la direction du mouvement entraîné (flexion-adduction), pour revenir ensuite progressivement dans le sens initialement évoqué. Cet entraînement a donc induit une modification de la représentation corticale motrice du pouce avec un retentissement fonctionnel. **Cette dernière étude témoigne d'une bonne corrélation entre plasticité cérébrale et les performances motrices.**

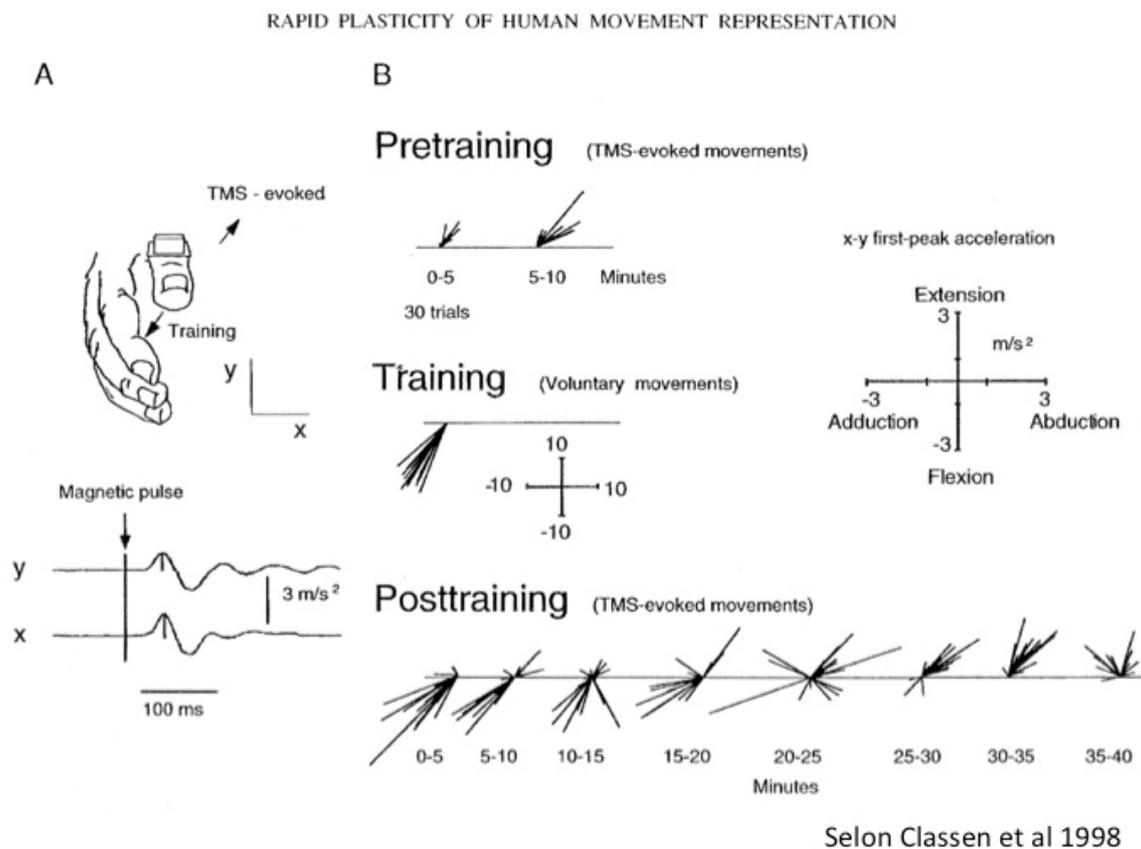


Figure 6 : Résultats de l'étude de Classen et al. (1998)

Mouvement d'extension-abduction du pouce évoqué par TMS en début d'expérience, puis après entraînement à la réalisation d'un mouvement de flexion-adduction, la TMS évoquait pendant plus de 15 minutes non plus un mouvement d'extension-abduction, mais un mouvement de flexion-adduction.

La répétition d'un mouvement ou d'une tâche spécifique permet donc de modifier les aires corticales motrices chez l'animal ou l'homme. On parle de **plasticité induite par l'utilisation**.

.4.2.3. Chez le patient hémiparalysé

La plasticité induite par l'utilisation joue un rôle dans la récupération motrice après AVC, démontré chez l'animal à travers les travaux de Nudo déjà présentés [167] ou bien chez les rats dans un milieu enrichi [16].

Chez les patients hémiparalysés, la répétition de mouvements de flexion-extension des doigts 15 minutes deux fois par jour, augmente la force de préhension alors qu'une prise en charge standard de type Bobath échoue [26].

.4.2.4. Utilisations forcées

Taub, a dans un premier temps chez le singe réalisé une déafférentation d'une patte par rhizotomie, et mis alors en évidence au décours immédiat une absence d'utilisation de la patte déafférentée irréversible spontanément. Puis l'immobilisation de la patte saine ou l'entraînement de la patte lésée a permis aux singes d'utiliser à nouveau au quotidien la patte déafférentée. A partir de ses observations, il a décrit chez le patient hémiparalysé le protocole de "Constraint-induced movement therapy" consistant en un blocage du membre sain pendant 90% de la journée, alors que le membre paralysé est entraîné 6 heures par jour, pendant 2 semaines. Chez 4 patients ayant une hémiparésie chronique secondaire à un AVC, il a été retrouvé après ce protocole de thérapie contrainte, une amélioration des performances motrices et fonctionnelles [246].

Il a été ensuite mis en évidence une réorganisation cérébrale secondaire à ce protocole de thérapie contrainte [120]. 13 patients hémiparalysés chroniques ont bénéficié de ce programme de rééducation associé à une évaluation clinique et magnétique par TMS avant, un jour et 4 semaines après l'intervention.

Avant l'intervention, la représentation corticale de la main était significativement plus petite que du côté sain. Après l'intervention et 4 semaines après, la représentation corticale de la main du côté de l'hémisphère lésé s'était élargie d'environ 40%. **Cette**

réorganisation cérébrale était accompagnée d'une amélioration des performances motrices fonctionnelles de la main évaluée par l'échelle de MAL (Motor Activity Log). Six mois après, l'amélioration des performances motrices persistait, alors qu'il n'y avait plus de différence de représentation corticale entre les deux hémisphères.

Depuis de nombreuses études ont été réalisées chez le sujet hémiparétique sur la thérapie contrainte. Cette thérapie est intéressante pour des patients ayant des possibilités de préhension mais il est nécessaire de poursuivre les études afin de mieux quantifier ses effets [231].

.4.3. Stimulations corticales directes

Nous avons déjà vu dans le chapitre 3. plusieurs exemples de plasticité corticale induite par des stimulation corticales. Nous présentons ici plus en détails, comme dans le chapitre sus-jacent, des études centrées sur la plasticité du cortex moteur.

.4.3.1. *Stimulations invasives*

.4.3.1.1. *Chez l'animal*

Dès les années 1912, Graham Brown et Sherrington ont utilisé des stimulations électriques corticales pour modifier la représentation corticale des muscles.

Chez le rat, la stimulation électrique intracorticale répétée à une fréquence de 1 Hz, appliquée au niveau de l'aire corticale motrice de la patte avant, pendant une durée de 1 à 3 heures, induisait une plasticité cérébrale avec une augmentation de la surface de la représentation corticale de la patte avant [164].

.4.3.1.2. *Chez le patient hémiplegique*

Dans une étude randomisée multicentrique, chez 6 patients, hémiplegiques chroniques des électrodes épidurales ont été implantées au niveau de l'aire motrice corticale du poignet identifiée en IRM fonctionnelle. Pendant trois semaines, les séances de rééducation étaient associées de façon concomitante à une stimulation corticale à une fréquence de 50 Hz (100 secondes). Deux patients ont arrêté le protocole pour cause infectieuse non imputée au protocole. Cette prise en charge n'a pas eu d'effets indésirables notables, et a augmenté de façon significative les performances motrices évaluées par le Fugl-Meyer Scale par rapport aux 4 patients hémiplegiques témoins [24].

.4.3.2. Stimulation non invasives chez l'Homme

.4.3.2.1. transcranial Direct Current Stimulation (tDCS ; stimulation électrique transcrânienne directe)

.4.3.2.1.1. Chez les sujets sains

Nitsche et Paulus ont utilisé des courants galvaniques, appliqués directement sur le crâne en regard du cortex moteur primaire afin d'en étudier les effets sur l'excitabilité corticale (variation d'amplitude du PEM avant et après stimulation).

Ce courant était appliqué à l'aide de deux larges électrodes non métalliques (5 x 7 cm) entourées d'une solution saline. Une des électrodes était positionnée en regard de l'aire motrice primaire du muscle ADM ; s'il s'agissait de l'anode, on parlait de stimulation anodale et s'il s'agissait de la cathode, on parlait de stimulation cathodale. La deuxième électrode était positionnée sur la peau dans la région fronto-orbitale controlatérale. Le courant appliqué pendant 5 à 10 minutes, à une amplitude 1 mA, lors d'une stimulation anodale, induisait une augmentation de l'amplitude du PEM, ayant donc un effet facilitateur, alors que la stimulation cathodale diminuait l'amplitude du PEM avec donc un effet inhibiteur. Ce post-effet facilitateur ou inhibiteur selon le sens du courant appliqué était réversible en 20-30 minutes [162].

.4.3.2.1.2. Chez les sujets hémiplegiques

Ce protocole de stimulation de type tDCS tel qu'il a été décrit chez le sujet sain, a été réalisé chez six patients hémiplegiques chroniques [80]. Il s'agissait d'une stimulation anodale, positionnée au niveau de l'aire motrice de la main, pendant 20 minutes à une intensité de 1 mA dans un protocole en simple aveugle contre placebo. La stimulation tDCS a amélioré les performances motrices de la main parétique évaluées par le Jebsen Taylor Test (amélioration de l'ordre de 8,8%). Cette amélioration était d'installation rapide, durable, supérieure à trente minutes, et réversible. Elle était par ailleurs corrélée à l'augmentation de l'excitabilité corticale du muscle FDI, mise en évidence grâce à la stimulation magnétique transcrânienne par une augmentation de la pente de la courbe en intensité et une diminution de l'inhibition intracorticale.

.4.3.2.2. rTMS

.4.3.2.2.1. Chez le sujet sain

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive consiste à appliquer sur l'aire motrice primaire, un train de stimulations magnétiques de même intensité, pour une fréquence donnée, variant de 1 stimulus à 50 stimuli par seconde. La rTMS module l'excitabilité corticale (effet inhibiteur ou effet facilitateur) pendant une durée variable après l'arrêt de la stimulation (post-effet) et le sens de cette modulation dépend des paramètres de stimulations que sont la fréquence et l'intensité délivrées, du train de stimulations et du site de stimulation :

A basses fréquences (<1Hz) on observe un post-effet inhibiteur durable et réversible; à hautes fréquences (>5 Hz) on observe un post-effet facilitateur durable et réversible.

Les données de la littérature sur la rTMS sont présentées plus en détail dans le chapitre « Méthode ».

.4.3.2.2.2. Chez le patient hémiplégique

rTMS facilitatrice

Une étude en cross-over contre placebo a été réalisée chez 15 patients hémiplégiques chroniques où une stimulation par rTMS (train formé de 20 chocs à une fréquence de 10 Hz et de durée 2 secondes, répété 8 fois soit au total 160 chocs, pour une durée totale de 8 minutes) infraliminaire (80% seuil moteur), était appliquée en regard du cortex moteur ipsilésionnel. Entre chaque train, les patients réalisaient une tâche motrice complexe séquentielle avec les doigts parétiques. Cette stimulation rTMS améliorait les performances motrices de l'ordre de 20 %. Cette amélioration était corrélée à une augmentation de l'amplitude du PEM du muscle FDI [101].

rTMS inhibitrice

Une séance de stimulation liminaire par rTMS, à la fréquence de 1Hz pendant 10 minutes du cortex moteur controlésionnel, améliore les performances (temps de réaction amélioré de 16%, Peg board test amélioré de 30%) du membre parétique [131].

Un autre étude où la stimulation infra-liminaire, était appliquée au niveau du cortex moteur contro-lésionnel à une fréquence de 1 Hz pendant 25 minutes, a permis de confirmer l'existence d'une diminution de l'excitabilité du cortex moteur sain induite par cette stimulation et une diminution de l'inhibition transcallosale de l'hémisphère sain sur l'hémisphère lésé [241].

Par ailleurs, ce protocole, appliqué pendant 20 minutes par jour, 5 jours consécutifs, a permis d'obtenir une amélioration des performances motrices de la main lésée (de l'ordre de 10 %) corrélée à une diminution de l'excitabilité corticale de l'hémisphère sain et une augmentation de l'excitabilité de l'hémisphère lésé [58].

Au sein, de notre unité INSERM, dans une étude de neuroimagerie fonctionnelle couplée à la rTMS chez des sujets sains et des patients, chez des patients hémiparétiques une hyperactivation des aires sensorimotrices primaires de l'hémisphère lésé a été observée après une séance de stimulation par rTMS 1 Hz du cortex moteur de l'hémisphère sain, qui durait au moins 20 minutes après la fin de la stimulation [41].

Liepert et ses collaborateurs ont quant à eux retrouvés une amélioration motrice d'environ 10 % lors d'une simple session de rTMS pendant 20 minutes [122], et Nowak et ses collaborateurs ont retrouvé après une session rTMS pendant 10 minutes une amélioration de la cinématique des mouvements de la main parétique, ainsi qu'une diminution de l'hyperactivation de l'hémisphère sain lors de la réalisation de mouvements de la main parétique [163].

Une équipe Egyptienne a récemment montré chez des patients victimes d'un AVC, en phase aigue, qu'une stimulation par rTMS 3 Hz appliqué sur l'hémisphère lésé, un inhibiteur (1 Hz) appliqué sur l'hémisphère sain, répétés pendant 5 jours, amélioraient la récupération motrice par rapport à une stimulation placebo [100]. De plus la stimulation inhibitrice de l'hémisphère sain avait de meilleur résultats sur la récupération motrice que la stimulation excitatrice de l'hémisphère lésé.

.4.3.2.3. Thêta-burst Stimulation

.4.3.2.3.1. Chez l'animal

Les stimulations de type Thêta burst, ont été étudiées au niveau de l'hippocampe : stimulations électriques d'intensité infraliminaire organisée en trains (burst, formés de 4 stimuli à une fréquence de 100Hz) répétés à une fréquence de 5 Hz, mimant l'activité thêta intrinsèque des neurones de l'hippocampe, dans un but d'explorer la Potentialisation à long terme (LTP) et la Dépression à long terme (LTD) (cf sous-chapitre 5.2. « plasticité synaptique ») [17, 114]. Ces courants de stimulation ont aussi été utilisés au niveau du cortex moteur pour aussi induire une LTP ou une LTD [75, 76].

.4.3.2.3.2. Chez l'Homme

Récemment une version adaptée à l'homme a été développée en rTMS [78]: un trains de 3 coups à une fréquence de 50 Hz était répété à la fréquence de 5 Hz, pour un total de 600 coups, appliqué au niveau du cortex moteur. L'intervalle de temps entre les trains définit différents modes de stimulations :

1. Lorsque la stimulation était continue (cTBS) pendant 40 secondes, l'amplitude du PEM après la stimulation était diminuée par rapport au niveau basal pendant plus de 60 minutes, et associée à une augmentation de l'inhibition intracorticale.

2. Lorsque la stimulation était intermittente (iTBS ; trains de stimulation pendant 2 secondes, répétés toutes les 10 secondes, pour une durée totale de 190 secondes), l'amplitude du PEM après la stimulation était augmentée pendant plus de 15 minutes, et associée à une diminution de l'inhibition intracorticale.

3. Lorsque la stimulation était intermédiaire (trains de stimulation pendant 5 secondes, répétés toutes les 10 secondes, pour une durée totale de 110 secondes), l'amplitude du PEM après la stimulation n'était pas modifié.

.4.3.2.3.3. Chez le patient hémiplégique

Les effets d'une stimulation thêta-burst soit continue soit intermittente ont été étudiés contre placebo chez 6 patients hémiplégiques chroniques [243].

La stimulation thêta-burst intermittente a été appliquée au niveau du cortex moteur ipsilésionnel, et a induit une augmentation de l'excitabilité corticale du muscle FDI du côté parétique (étudiée par les variations d'amplitude du PEM, et de la pente de la courbe en intensité) associée à une amélioration des performances motrices lors d'une tâche de temps de réaction (d'environ 10%).

La stimulation thêta-burst continue, quant à elle, a été appliquée au niveau du cortex moteur controlésionnel, et a induit une diminution de l'excitabilité corticale du muscle FDI du côté sain, sans conséquence physiologique ou motrice sur la main parétique.

Les stimulations corticales directes invasives chez l'animal, et non-invasives chez l'homme induisent une plasticité du cortex moteur et sont donc des outils de neuromodulation.

.4.4. Apprentissage par conditionnement : Stimulations couplées

.4.4.1. Principes du conditionnement classique

Le principe du conditionnement a été décrit par Pavlov (1849-1936) avec ses expériences chez le chien. Il associe deux stimuli :

1. **Un stimulus inconditionnel** : pour lequel on obtient une réponse systématique, dite inconditionnelle, ne nécessitant pas d'apprentissage (la nourriture entraîne une salivation)
2. **Un stimulus conditionnel** : pour lequel on n'obtient pas systématiquement de réponse (sonnette).

Lorsque le stimulus conditionnel précède le stimulus inconditionnel et que cette association est répétée, alors la présentation du seul stimulus conditionnel induit systématiquement une **réponse, dite conditionnelle** (la sonnette induit une salivation).

Selon la nature du stimulus inconditionnel, on obtient

1. un conditionnement appétitif, si le stimulus inconditionnel est une récompense (nourriture)
2. un conditionnement aversif, si le stimulus inconditionnel est douloureux (par exemple un choc électrique).

L'intensité de la réponse au stimulus conditionnel décroît si ce stimulus conditionnel est présenté seul de façon répétée sans le stimulus inconditionnel ; ce phénomène est appelé « **Extinction** ».

.4.4.2. Chez l'animal

Chez le chat, le rôle du conditionnement associatif sur un réseau sensori-moteur a été exploré à travers l'association d'une stimulation *conditionnelle* d'un site cérébelleux évoquant une flexion du coude et d'une stimulation *inconditionnelle* de la peau du coude évoquant par réflexe spinal une flexion. La répétition quotidienne pendant 10 jours de ces 2 conditions entraînait une augmentation du nombre et de l'amplitude des réponses motrices, alors que la stimulation conditionnelle seule n'entraînait pas de modification [204]. Cette augmentation de la réponse obtenue par conditionnement associatif était durable, toujours présente 15 jours à 2 mois après l'arrêt du conditionnement.

Par ailleurs deux types de conditionnement ont été comparés :

1. un conditionnement où le délai entre des deux stimulations était long : 100ms, l'organisme avait le temps de prévoir après l'arrivée de la stimulation conditionnelle l'arrivée imminente de la stimulation inconditionnelle.
2. Un conditionnement de type Hebbien, où les deux stimuli étaient délivrés de façon synchrone.

Pour les deux types de conditionnement, il était obtenu une augmentation du pourcentage de mouvements produits par la stimulation conditionnelle, mais l'augmentation d'amplitude de ces mouvements produits par la stimulation conditionnelle n'était obtenue que lors du conditionnement avec un délai de 100 ms entre les deux stimulations. Ainsi la relation diachronique entre les deux stimulations jouait un rôle important dans ce type d'apprentissage moteur.

.4.4.3. Chez l'Homme

.4.4.3.1. Paired Associative Stimulation (PAS)

En 2000, chez le sujet sain, une plasticité cérébrale durable a été induite sur l'excitabilité des muscles des doigts (APB) en couplant une stimulation électrique du nerf médian à une stimulation magnétique appliquée en regard du cortex moteur au site optimal pour stimuler le muscle APB (Hotspot) [236]. Cette stimulation couplée était répétée à une fréquence de 0,05 Hz pendant 30 minutes. Il s'agit d'une intervention nommée *Paired Associative Stimulation* (PAS). Une autre méthode très proche développée par une équipe australienne consiste à remplacer la stimulation du nerf médian par un train de stimulations appliqué au point moteur d'un muscle des doigts et une stimulation magnétique du cortex moteur [200].

Lorsque la stimulation périphérique précède de 25 millisecondes la TMS, on induit des post-effets facilitateurs (augmentation d'amplitude du PEM). Lorsqu'à l'inverse l'intervalle entre la stimulation périphérique et la stimulation magnétique est de 10 ms, on induit des post-effets inhibiteurs (diminution d'amplitude du PEM).

Nous avons utilisé la méthode du PAS dans notre travail de recherche et nous la décrirons de façon plus détaillée dans un sous- chapitre à part (n°6.1)

D'autres études ont montré grâce à la technique du « mapping » qu'un protocole de type PAS (une session par jour) répétée durant 3 jours chez des sujets normaux, induisait une expansion et un déplacement du centre de gravité de l'aire de représentation corticale du muscle FDI, persistant 2 jours après l'arrêt des stimulations [137]. Cependant il n'a pas été observé d'amélioration des tests fonctionnels.

.4.4.3.2. PAS cortico-cortical

Un autre protocole de type PAS a été récemment proposé : la stimulation magnétique corticale était précédée cette fois-ci d'une stimulation magnétique corticale appliquée au niveau du cortex moteur controlatéral, avec un intervalle de temps de 8 ms [205]. Les sujets recevaient 90 paires de stimuli à une fréquence de 0,05Hz pendant 30 minutes. Ce protocole induisait lui aussi une augmentation de l'amplitude du PEM du

muscle FDI, en rapport avec une diminution de l'inhibition interhémisphérique, et parallèle à une amélioration des performances lors de tests de mesure du temps de réaction.

.4.4.3.3. Rapid Rate Associative Stimulation (rPAS)

Un autre protocole de neuromodulation corticale, proche de la PAS, a été récemment proposé, nommé rapid-rate paired associative stimulation (rPAS) [188].

Il consiste à appliquer une rTMS 5 Hz sur le cortex moteur et à la coupler avec une stimulation d'un nerf périphérique à 5 Hz pendant 2 minutes. Elle induit chez les sujets normaux des post-effets excitateurs (augmentation d'amplitude du PEM) pendant au moins 30 minutes. Elle n'a jamais été appliquée chez des patients.

Nous avons utilisé la méthode du rPAS dans notre travail de recherche et nous la décrirons de façon plus détaillée dans un sous-chapitre à part (n°7.3)

.4.4.4. Chez les patients hémipariés

Deux études seulement ont été publiées concernant l'application de protocoles PAS sur des muscles des membres inférieurs chez les patients hémipariés.

Ridding et Taylor ont combiné chez 9 sujets cérébro-lésés ayant une hémiparié chronique et stable, une stimulation magnétique du cortex moteur du côté lésé en regard de l'aire de la jambe et une stimulation nerveuse électrique du nerf fibulaire commun du côté du membre inférieur parétique 30 minutes par jour, pendant 4 semaines [256]. Les auteurs ont combiné une stimulation magnétique du cortex moteur en regard de l'aire de la jambe et une stimulation nerveuse électrique du nerf fibulaire commun, 30 minutes par jour, pendant 4 semaines.

Une augmentation de l'amplitude des PEM des muscles innervés par le nerf fibulaire commun a été mise en évidence chez 6 des 9 patients: le muscle Tibial antérieur et les muscles Fibulaires. De plus une amélioration de certains paramètres de marche : cadence, longueur de pas, a été constatée. Les résultats étaient cependant très variables d'un sujet à l'autre, en raison de l'hétérogénéité de la population.

En s'appuyant sur le concept de balance interhémisphérique, Jayaram et Stinear ont proposé un protocole de type PAS inhibitrice, appliqué au niveau du membre inférieur sain et sur le cortex moteur du côté sain chez des patients hémiplegiques chroniques, et mis en évidence une inhibition du PEM du muscle Tibial Antérieur du côté du membre inférieur sain, et une facilitation du PEM du muscle Tibial antérieur du côté hémiplegique [84].

.5. MECANISMES DE LA PLASTICITÉ CÉRÉBRALE

Les mécanismes impliqués dans la plasticité cérébrale reposeraient à court terme sur un démasquage des réseaux intracorticaux, à moyen terme sur une modification des synapses pré-existantes, et à plus long terme sur une prolifération axonale ou une neurogénèse à l'origine d'une synaptogénèse [93].

.5.1. Plasticité rapide : démasquage des réseaux intracorticaux.

Jacobs et Donoghue ont injecté de façon focale au niveau du cortex moteur du rat un agoniste gabaergique, avec pour conséquence une expansion de la représentation corticale des zones voisines au site d'injection, semblable à celle observée après une lésion. Ces phénomènes de plasticité seraient donc dus à une modification de la balance interneurones inhibiteurs/interneurones excitateurs. La zone étudiée exercerait donc une inhibition sur les zones voisines, qui serait démasquée après une lésion périphérique ou centrale [82].

Chez l'homme, Ziemann et ses collaborateurs ont retrouvé des mécanismes identiques. Lors d'une ischémie transitoire de l'avant bras, ils ont mis en évidence une modification de l'excitabilité corticale (augmentation de l'amplitude du PEM du muscle biceps proche de la zone d'ischémie) et une diminution de l'inhibition intracorticale. L'adjonction d'inhibiteurs gabaergiques (benzodiazépine : lorazepam) et d'inhibiteurs de canaux sodiques et calciques dépendants inhibent ces modifications de l'excitabilité corticale, et intracorticale, alors que les inhibiteurs des récepteurs NMDA ne bloquent que les effets sur l'inhibition intracorticale [276]

Sur le plan anatomique, ce type de plasticité suppose une forte redondance ou vicariance des représentations corticales du mouvement.

.5.2. Plasticité à moyen terme : plasticité synaptique

.5.2.1. *Potentialisation à long Terme (Long terme Potentiation = LTP)*

.5.2.1.1. *Postulat de Hebb*

Les travaux de Donald Hebb ont guidé les travaux sur la plasticité corticale au niveau synaptique. La loi de Hebb dit « Lorsque l'axone d'une cellule A est suffisamment proche d'une cellule B pour l'exciter et qu'elle le fait de façon répétitive et continue, des mécanismes de croissance ou des variations métaboliques apparaissent dans l'une ou les deux cellules, entraînant une augmentation de la réponse de la cellule B pour une même stimulation provenant de la cellule A. » (1949). En d'autres termes, l'activation simultanée de deux neurones connectés entre eux favorise le renforcement de la synapse qui les connecte.

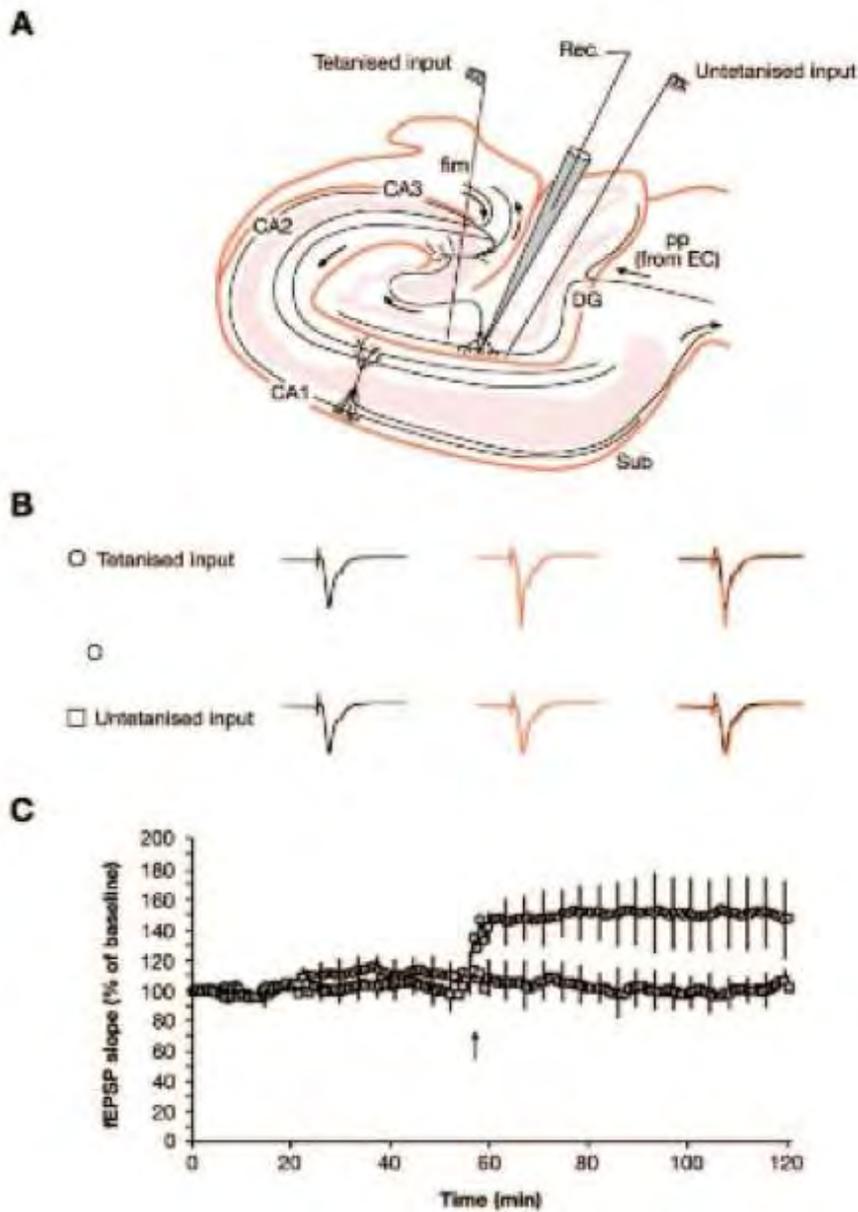
A la même époque (1948), Jerzy Konorski propose que la plasticité synaptique induite, évoquée par l'association de stimuli répétés, peut-être liée à la transformation de connexions synaptiques potentielles en connexions synaptiques fonctionnelles, à la suite de modifications morphologiques.

.5.2.1.2. *LTP au niveau de l'hippocampe*

La potentialisation à long terme est un phénomène synaptique au cours duquel une stimulation répétée sur un système d'afférences, induit non seulement une activation immédiate de l'élément post-synaptique, mais également une modification de longue durée de l'efficacité synaptique. Les premiers travaux ont été réalisés au niveau de l'hippocampe, région nécessaire à la mémorisation [17].

Chez le lapin anesthésié, les électrodes de stimulation étaient positionnées au contact des neurones de la voie perforante, qui établissent des synapses avec les cellules granulaires du gyrus dentelé au niveau duquel étaient positionnées les électrodes d'enregistrement. L'enregistrement se faisait à deux niveaux : au niveau synaptique et au niveau cellulaire post-synaptique. Les auteurs ont montré qu'en appliquant un train de stimuli à haute fréquence (entre 10 et 15 Hz) pendant 10-15 secondes, ils obtenaient

une augmentation de l'amplitude des réponses post-synaptiques, durable (plusieurs heures). **On parle alors de potentialisation si la durée de l'effet est supérieure à 30 minutes.** Cependant ces résultats étaient variables dans leur amplitude, leur reproductibilité, et ils étaient obtenus chez 15 des 18 animaux étudiés. Dans un deuxième temps de leurs expériences, ils ont appliqué un train de stimulation plus rapide (100 Hz) plus court pendant 3 à 4 secondes et cela a aussi induit une augmentation de l'amplitude des réponses post-synaptiques durable (supérieure à 1 heure).



Selon Beck et al 2000.

Figure 7 : Exemple de Potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe, selon l'étude de Beck et al. 2000

A: coupe transverse de l'hippocampe, DG: gyrus denté, Sch: collatérales de Schaffer, pp: voie perforante).

B et C: Enregistrement du potentiel post synaptique 1 heure puis 2 heures après une stimulation tétanique ou une stimulation non tétanique (flèche).

Plus tard, il a été mis en évidence une plasticité associative, qui correspondait au postulat de Hebb donc appelée « Hebbienne », toujours dans la région hippocampique. L'association d'une stimulation des axones de la région CA 3, à basse fréquence (1 Hz) et d'une dépolarisation des neurones de la région CA 1 a induit aussi une augmentation de l'amplitude des réponses post-synaptiques mesurées dans la région CA 1, durable. Cette réponse correspondait aussi à de la potentialisation à long terme [98, 220]. Grâce aux techniques intracellulaires plus précises, au niveau d'une cellule, il a été démontré que la coïncidence entre les activités pré et post-synaptiques était fondamentale afin d'induire une LTP [69, 132]. **Cette plasticité associative se rapproche du modèle synaptique du conditionnement associatif.**

A partir de ces travaux, plusieurs modèles de LTP ont été décrits [25],

- certains liés à la fréquence de stimulation (facilitation temporelle) :

- **Tétanisation** : Trains de stimulation de forte intensité à haute fréquence (1 à plusieurs trains de 50-100 stimuli à une fréquence $\geq 100\text{Hz}$),

- **Stimulation de type Théta-burst** : 10 bursts à la fréquence de 5 Hz, un burst correspondant à 4 stimuli à une fréquence de 100Hz,

- un autre lié à l'**Association de deux stimulations** (facilitation spatiale) : stimulation afférente de basse fréquence (autour de 0,1Hz) associée à une dépolarisation intracellulaire post-synaptique concomitante et synchronisée.

Les principales propriétés de la LTP sont [18]:

- **la coopérativité** qui signifie qu'un seuil de dépolarisation minimum est nécessaire pour induire une LTP.

- **l'associativité** : une voie faiblement activée au moment même où une autre l'est fortement, est alors elle-même potentialisée. Il s'agit d'un phénomène de facilitation sélective d'un groupe de terminaisons afférentes activées conjointement.

- **la spécificité** : la LTP est spécifique des synapses activées et ne porte pas sur toutes les synapses d'une cellule donnée.

.5.2.1.3. Aspects moléculaires de la LTP

Les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), qui sont des sous-types de récepteurs glutamatergiques, voltage-dépendants, et qui sont perméables au calcium (Ca^{2+}) jouent un rôle moléculaire déterminant dans l'induction de la potentialisation à long terme, en détectant la coïncidence des activités pré et post-synaptiques.

En effet, la perfusion intraventriculaire d'un antagoniste spécifique des récepteurs NMDA : l'acide aminophosphonovalérique (AP5) bloque l'induction de LTP et induit un déficit de la mémoire spatiale chez le rat. Les récepteurs à NMDA joueraient donc un rôle dans la mémoire spatiale et la LTP [147, 148].

De plus, l'injection intracellulaire d'un chélateur de calcium bloque l'induction de LTP [126], alors que l'injection post-synaptique d'une molécule libérant du calcium (quand elle est exposée aux rayons UV) potentialise la réponse des neurones de la région CA 1 de l'hippocampe [129].

L'augmentation post-synaptique du calcium intracellulaire est un élément aussi important dans l'induction de la LTP, or les récepteurs NMDA permettent cette entrée intracellulaire de calcium.

Cependant, le rôle des récepteurs NMDA n'est pas le même selon la région et les neurones étudiés; en effet les expériences réalisées toujours dans l'hippocampe, au niveau des fibres moussues et des neurones de la région CA3 ont montré que les récepteurs NMDA n'étaient pas nécessaires pour induire une LTP dans ces régions [73].

.5.2.1.4. Aspects morphologiques de la LTP

L'application d'une stimulation de type thêta-burst (2 Trains de 100 chocs à une fréquence de 100 Hz) au niveau de dendrites de la région CA 1 de l'hippocampe, induit une augmentation du nombre d'épines dendritiques, dans un périmètre très proche de la zone de stimulation (50 μm), mises en évidence par une technique d'immunofluorescence. Ces modifications morphologiques dendritiques, qui jouent un rôle dans l'établissement de connexions synaptiques, sont inhibées par l'adjonction d'inhibiteurs des récepteurs à NMDA [130].

Les stimulations électriques répétées induisent une modification synaptique qualifiée de LTP, et des modifications morphologiques synaptiques.

.5.2.1.5. LTP néocorticale

Au niveau cortical, les études sont de réalisation plus difficiles, car du point de vue anatomique et histologique l'organisation des fibres nerveuses est plus complexe ; les enregistrements sont de réalisation et d'interprétation plus difficiles. Mais à travers différentes études, il a pu être démontré l'existence de plasticité synaptique de type LTP.

Chez le chat non anesthésié, mais avec des électrodes intracérébrales implantés de façon chronique, Baranyi et ses collaborateurs ont développé un modèle de stimulation pour induire une LTP au niveau du cortex moteur. Ils associaient une stimulation de neurones du noyau ventrolatéral du thalamus à une dépolarisation des neurones pyramidaux (fréquence 0,1-0,5 Hz) pour induire une augmentation durable de l'amplitude de la réponse post-synaptique dans 58 % des cellules enregistrées [7].

De même, l'association d'une stimulation tétanique de neurones issus du cortex sensitif et d'une stimulation de type thêta-burst des neurones issus du noyau ventrolatéral du thalamus, augmentait l'amplitude de la réponse post-synaptique entre les neurones thalamiques et les neurones de la couche superficielle du cortex moteur, alors que la stimulation seule, de type thêta-burst des neurones thalamiques n'induisait pas de LTP [81].

In vitro, au niveau de tissu du cortex auditif du rat, il a pu aussi être mis en évidence de la LTP associative : la stimulation de neurones verticaux de la substance blanche couplée 250 ms plus tard à une dépolarisation des neurones des couches II/III du cortex auditif, à une fréquence de 0,1 Hz, pendant 7 minutes augmentait sélectivement l'amplitude la réponse post-synaptique au niveau des couches II/III, de façon durable [25].

.5.2.1.6. LTP chez l'homme

Les expériences chez l'Homme, sont difficilement réalisables dans les mêmes conditions que chez l'animal.

Elles ont pu être réalisées, *in vitro*, à partir de tissu hippocampique obtenu lors d'une exérèse chirurgicale dans les épilepsies temporales rebelles. Beck et ses collaborateurs à partir de ce tissu ont réalisé les expériences telles qu'elles ont été décrites chez l'animal, en appliquant une stimulation de type Thêta-Burst au niveau des cellules perforantes faisant synapses avec les neurones du gyrus denté. Ils ont obtenu une augmentation de l'amplitude des réponses post-synaptiques, durable (2 heures), mais plus faible chez les patients ayant une épilepsie focalisée localisée dans l'hippocampe que chez les patients ayant une épilepsie focalisée en dehors de l'hippocampe. Cette induction de LTP était inhibée par l'injection d'antagoniste des récepteurs NMDA [11].

Les stimulations intracrâniennes étant difficiles à mettre en œuvre chez l'Homme, de même que les enregistrements électrophysiologiques *in vivo*, des techniques de stimulation non-invasives corticales ont été utilisées pour étudier les phénomènes de LTP/LTD. Ces techniques sont difficilement utilisables au niveau de l'hippocampe qui est trop profond pour être stimulé ; et les effets des stimulations seraient aussi difficilement évaluables. Les études se sont donc focalisées sur les aires corticales plus accessibles comme par exemple le cortex moteur où il est facile grâce à la mesure de l'amplitude du PEM d'observer des variations d'excitabilité corticale induites par des stimulations répétitives.

Nous avons vu dans le paragraphe précédent, que la TMS répétitive ou la PAS pouvaient induire des post-effets durables et mesurables tels qu'une augmentation ou une diminution de l'amplitude du PEM. Ces protocoles de stimulation se rapprochent de ceux décrits chez l'animal : stimulation répétée ou stimulations couplées.

Dans les études utilisant la rTMS ou la thêta-burst stimulation (TBS) on observe bien des modifications durables de l'amplitude du PEM après l'arrêt de l'intervention, mais il n'y a pas d'argument direct à une origine synaptique de cette plasticité. Cependant beaucoup d'arguments indirects convergent vers cette hypothèse. Il en est de même pour les études utilisant le PAS où le mécanisme d'action serait de type LTP (« LTP like »).

Par ailleurs au niveau du cortex auditif, une stimulation auditive de type tétanique augmente de façon durable l'amplitude du Potentiel évoqué auditif, alors

qu'une stimulation à basse fréquence diminue son amplitude [36]. Des résultats identiques ont été obtenus au niveau de cortex visuel [250].

.5.2.1.7. LTP et homéostasie cérébrale

La plasticité doit être un phénomène synaptique précisément contrôlé : une plasticité trop facile à induire serait à l'origine d'adaptations excessives et non voulues, alors qu'une plasticité trop difficile à induire serait à l'origine de difficultés concernant l'apprentissage. Bienenstock et ses collaborateurs ont établi une théorie de plasticité synaptique bidirectionnelle, où le seuil pour induire une LTP ou une LTD dépendrait du niveau d'activité synaptique. Si le niveau d'activité post-synaptique est élevé (par exemple après une stimulation qui induit une LTP), le seuil de stimulation pour induire une LTP est alors plus élevé alors que le seuil pour induire une LTD est abaissé [15]. On parle ainsi de **plasticité homéostatique**.

La plasticité homéostatique est donc un processus qui consiste à réguler l'efficacité globale des entrées synaptiques (excitatrices et inhibitrices) sur un neurone afin d'empêcher des modifications trop importantes de son niveau d'activité.

Chez le rat, dans la région amygdalienne, Li et ses collaborateurs ont mis en évidence in vitro l'existence de cette régulation synaptique : une stimulation longue de basse fréquence (1 Hz, 15 minutes), n'induit plus, si elle est précédée d'une stimulation de haute fréquence (100 Hz, 1s) d'augmentation de l'activité post-synaptique, mais une diminution de cette activité post-synaptique [118].

Chez l'homme en utilisant des stimulations corticales non-invasives, on retrouve des résultats semblables : une stimulation par rTMS (fréquence 1 Hz) infraliminaire quand elle est précédée une stimulation tDCS anodale induit une augmentation de l'excitabilité corticale ; alors que si elle précédée par une stimulation tDCS cathodale, elle induit une diminution de l'excitabilité corticale [230]. D'autres études utilisant la stimulation PAS ont mis aussi en évidence cette plasticité homéostatique (Cf sous-chapitre « PAS »).

.5.2.1.8. LTP et apprentissage moteur

.5.2.1.8.1. Chez l'animal

La relation entre LTP et mémoire a été clairement établie chez le rat [1, 147]. Par ailleurs, les travaux de Rioult-Pedotti et ses collaborateurs chez le rat ont mis en évidence un lien entre plasticité synaptique et apprentissage moteur.

Ils entraînaient pendant 5 jours des rats à une tâche motrice consistant à attraper des petits aliments. A la fin de cet entraînement, ils réalisaient un enregistrement cellulaire au niveau des couches II/III du cortex moteur ipsi et controlatéral à la patte entraînée, afin d'étudier l'activité synaptique et les effets d'une stimulation tétranique (qui normalement induit une LTP) sur les potentiels post-synaptiques. Ils ont montré une augmentation de l'amplitude du potentiel post-synaptique au niveau du cortex moteur controlatéral à la patte entraînée par rapport à celui mesuré du côté ipsilatéral ou chez des rats témoins [202]. Après une stimulation de basse fréquence au niveau du cortex moteur controlatéral à la patte entraînée, ils n'obtenaient pas d'augmentation durable du potentiel post-synaptique, (donc de LTP) et induisaient au contraire une augmentation de la LTD (Long Term Depression) [203]. Ils ont pu mettre ainsi en évidence une relation entre l'apprentissage moteur, des modifications synaptiques et la notion de plasticité homéostatique.

.5.2.1.8.2. Chez l'homme

L'entraînement à une tâche motrice spécifique ipsilatérale à la stimulation électrique, réalisé juste avant un programme PAS, inhibe l'effet d'un protocole PAS facilitateur, et n'a pas d'effet ou augmente l'inhibition d'un protocole PAS inhibiteur [239, 278].

Lors d'un apprentissage d'une tâche motrice sur 5 jours, après le premier jour d'apprentissage, l'effet de la PAS facilitatrice était inhibé tel que cela a été décrit dans les études précédentes. Le 5^{ème} jour, alors qu'il était mis en évidence une augmentation de l'excitabilité du cortex moteur, l'effet de la PAS facilitatrice a été restauré. L'entraînement à une tâche motrice sur une session induirait donc des modifications

synaptiques, connues et renforcées par l'existence d'une plasticité homéostatique, alors que l'entraînement prolongé sur plusieurs jours induirait une modification de l'excitabilité corticale, en rapport avec une modification de l'organisation corticale motrice telle que la synaptogénèse, mais non plus avec une modification de l'activité post-synaptique [209]. Les mécanismes ne sont pas encore clairement établis, mais ils sont congruents avec les résultats déjà retrouvés chez l'animal [203]

.5.2.2. Dépression à Long Terme (Long terme Depression LTD)

De façon similaire, il a été mis en évidence un phénomène synaptique avec une diminution de l'activité post-synaptique, nommée Dépression à long terme (Long-terme Depression, LTD).

On distingue la LTD homosynaptique et le LTD hétérosynaptique.

.5.2.2.1. LTD homosynaptique

Elle peut être induite par la coïncidence d'une activité pré et d'une activité post-synaptique, ou bien par l'association d'une activité présynaptique et d'une dépolarisation ou une hyperpolarisation de l'élément post-synaptique [25].

Comme pour la LTP, les premières études ont été réalisées au niveau de l'hippocampe. Chez le rat, la stimulation des collatérales de Shaffer au niveau de l'hippocampe, à une fréquence entre 1 et 3 Hz (900 coups) induit une diminution durable (> 1 heure) et spécifique de l'amplitude de la réponse post-synaptique au niveau de la région CA 1, alors qu'à une fréquence de 50 Hz, on observait une augmentation de cette réponse post-synaptique. Cette dépression à long terme était inhibée par l'injection d'antagoniste des récepteurs NMDA [49].

In vitro, si la stimulation d'un interneurone, précède de 10 ms la dépolarisation du neurone pyramidal avec lequel il fait synapse, on observe un phénomène de LTD, alors que si la stimulation présynaptique est précédée de 10 ms par la dépolarisation du neurone post-synaptique, on observe une LTP [132].

.5.2.2.2. LTD hétérosynaptique

Elle est induite passivement par une activation à distance de la synapse : La stimulation tétanique de neurones des voies perforantes ipsilatéraux, induit une diminution durable de l'amplitude de la réponse post-synaptique controlatérale, chez le rat anesthésié [117].

La Potentialisation à Long Terme, considérée comme le modèle de plasticité synaptique à l'origine de la mémoire et de l'apprentissage, a été largement étudiée depuis les années 1970, chez l'animal, in vivo et in vitro, au niveau de l'hippocampe mais aussi au niveau cortical. Chez l'Homme, les explorations sont de réalisation plus difficiles ; il n'y a aucune étude qui in vivo a pu démontrer de façon directe l'existence de mécanismes de type Potentialisation à long terme, telle qu'elle a été définie chez l'animal mais il existe beaucoup d'arguments indirects qui la suggèrent.

.5.3. Plasticité à long terme : Prolifération axonale et neurogénèse

.5.3.1. Prolifération axonale

Le bourgeonnement hétérotopique ou repousses nerveuses à partir d'axones sains a été décrit au niveau du système nerveux périphérique dès les années 1940 par Wedell et ses collaborateurs après section du nerf sural chez le lapin. [261]. Liu et Chambers ont quant à eux observé des bourgeonnements hétérotopiques au niveau médullaire après section sub-totale des racines de la moelle épinière chez le chat [124]. D'autres études ont eu alors pour objectif de trouver des facteurs de repousse axonale au niveau du système nerveux ; nous citerons en exemple les travaux de Ramon-Cueto et ses collaborateurs chez le rat ayant subi une section médullaire, chez qui ils ont administré localement des cellules gliales olfactives. 3 à 7 mois après l'intervention, ils ont pu noter une récupération motrice associée à une prolifération axonale mis en évidence par techniques immuno-histochimiques [191]. De même l'utilisation de la thérapie génique en inactivant certains récepteurs tels que le récepteur

Nogo sur lequel se fixent les protéines de la myélines inhibitrices de la croissance axonale, permet la prolifération des axones des neurones rétiniens [54].

Papaopoulos et ses collaborateurs ont conduit une étude similaire chez le rat ayant subi une lésion cérébrale du cortex sensorimoteur ; ils ont injecté un inhibiteur du récepteur Nogo et ont pu alors mettre en évidence une récupération motrice fonctionnelle en rapport avec une prolifération axonale contro-lésionnelle [172]. Cette prolifération axonale peut être aussi mise en évidence dans les régions périlésionnelles (1 à 4 mm de la lésion) après un infarctus cérébral de petite taille, à l'origine de nouvelles connexions somatosensorielles [30].

L'administration chez le rat de BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) couplée à une rééducation améliore la récupération motrice après lésion cérébrale et agirait sur le réapprentissage. En effet, l'injection intraventriculaire d'un oligonucléotide antisens du BDNF, 28 jours après lésion cérébrale, annule l'effet bénéfique de la rééducation [182].

.5.3.2. Neurogénèse

Récemment, il a pu être mis en évidence que le système nerveux adulte pouvait générer de nouveaux neurones. Ces cellules souches neuronales, qui **in vitro** peuvent être à l'origine de nouveaux neurones, ont été identifiés dans la région sous-ventriculaire [196] et le gyrus denté de l'hippocampe [62], mais aussi dans la moelle épinière [225] et le cortex... Cette neurogénèse a été mise en évidence chez le rat, après ischémie médullaire, au niveau du gyrus denté et de la zone subventriculaire de façon bilatérale mais plus marquée du côté de la lésion [87].

Chez l'homme, dans une étude en immunofluorescence post-mortem, il a été aussi mis en évidence une neurogénèse endogène au niveau du gyrus denté de l'hippocampe, sans impact fonctionnel [51].

La littérature concernant les repousses axonales, la synaptogénèse, la neurogénèse est riche chez l'animal ; cependant les applications chez l'homme sont encore rares.

.5.4. Deux exemples en pathologie

.5.4.1. Mécanismes impliqués dans la plasticité cérébrale après

AVC

Deux phénomènes qualifiés de *substitution* et de *compensation* sont habituellement retenues pour expliquer la plasticité cérébrale après AVC.

La substitution implique trois notions :

***La redondance** : prise en charge de la fonction perdue par une zone cérébrale initialement impliquée dans cette fonction.

***La vicariance** : prise en charge d'une fonction perdue par une zone cérébrale initialement non impliquée dans la fonction ou située à distance.

***Le ré-apprentissage**

La compensation : Le système s'adapte à son dysfonctionnement en induisant des modifications dynamiques des interactions cellulaires.

.5.4.1.1. Le Diaschisis

Décrit initialement par Von Monakov, il correspond à une baisse du métabolisme à distance de la zone cérébrale lésée, mais connectée à cette zone lésée. Cette baisse du métabolisme pourrait correspondre à une baisse de l'activité neuronale de la région concernée consécutive à la déafférentation de cette région par les projections issues de la région lésée. C'est ainsi qu'a été décrit le diaschisis cérébelleux croisé, c'est-à-dire un hypométabolisme cérébelleux controlatéral à un infarctus cortical supra-tentorial [9]. De la même façon, il a été retrouvé, chez 8 patients victimes d'un AVC capsulo-thalamique, une baisse du débit sanguin cérébral de repos au-delà du site lésionnel, et ce par comparaison à une population de sujets sains [263].

Ce phénomène a été initialement proposé pour expliquer les phénomènes de récupération motrice après AVC. Cependant à ce jour, aucune corrélation entre l'importance du diaschisis et la récupération motrice n'a pu être mise en évidence même

s'il est légitime de penser que ce type de réorganisation joue un rôle dans la récupération après AVC.

.5.4.1.2. La Vicariance

La vicariance correspond à **la prise en charge de la fonction par une autre zone cérébrale saine et donc à un recrutement d'aires cérébrales à distance de la lésion.**

L'étude des profils de réorganisation cérébrale, en TEP ou par IRMf, a permis de montrer l'existence d'un recrutement d'aires cérébrales à distance de la zone lésée, dans les suites d'une lésion vasculaire. La première étude a été celle de Chollet et ses collaborateurs que nous avons décrit précédemment [34].

.5.4.1.3. La Redondance

La redondance correspond à des modifications des représentations corticales et des cartes d'activation corticale.

Weiler et Chollet dans une deuxième étude en TEP, ont mis en évidence des modifications des cartes d'activation corticale, et surtout une extension d'aires spécialisées [264]. Huit patients présentant une lésion vasculaire capsulo-thalamique associée à un déficit du membre supérieur ont été comparés à des sujets contrôles. Ces patients réalisaient une tâche impliquant la main antérieurement affectée, après récupération complète de leur déficit. Il a été noté lors du mouvement, chez quatre de ces sujets, une extension de la représentation de l'aire corticale de la main affectée vers l'aire de la face, avec déplacement du pic d'activation à ce niveau, ceci pouvant participer au processus de récupération.

.5.5. Un exemple de plasticité excessive : les dystonies Focales

La dystonie est définie comme un syndrome caractérisé par des contractions musculaires prolongées qui cause des mouvements répétés et des postures anormales d'une ou de plusieurs parties du corps [52]. Ces mouvements dystoniques peuvent toucher le corps en entier (Dystonie généralisée), l'hémicorps (hémidystonie), deux

segments contigus (dystonie segmentaire), plusieurs segments non contigus (dystonie multifocale) ou être plus focalisée et parfois ne survenir que lors de la réalisation d'un mouvement spécifique bien défini (dystonie focale de fonction de l'écriture, dystonie de musiciens).

Les dystonies de fonction surviennent essentiellement à l'âge adulte et sont souvent associées à un entraînement intensif à la tâche spécifique, objet de la dystonie, comme par exemple dans la dystonie du musicien, et persiste même si le patient réduit son activité. Il existe une prédisposition génétique à la dystonie [142].

La physiopathologie de la dystonie est complexe et non encore élucidée. Nous ne ferons que citer les études chez l'animal réalisées par Byl et ses collaborateurs qui ont entraîné deux singes d'âge adulte à répéter rapidement un mouvement de préhension couplant des mouvements de flexion/extension : 300 séries de mouvement par jour (entre 1000 et 3000 mouvements par jour). Sont apparus au bout de quelques mois chez ces singes surentraînés, des troubles moteurs similaires à une dystonie focale. Lorsque les singes ne faisaient plus que 50 % des mouvements correctement, les auteurs ont procédé à des études électrophysiologiques au niveau du cortex sensitif primaire. Ils ont mis en évidence une dédifférenciation du cortex sensitif avec un élargissement et un chevauchement de la représentation corticale des zones cutanées de la main, une perte de la sélectivité des champs récepteurs [27].

Chez l'homme, les études en électroencéphalographie et magnétoencéphalographie ont confirmé la désorganisation du cortex sensitif primaire avec une perte de l'organisation somatotopique [6, 138]. Ces anomalies étaient bilatérales même si la dystonie était localisée d'un côté de l'hémicorps [141]. De même, les études en Tomographie par positrons ont confirmé ses résultats avec une hyperactivation du cortex sensori-moteur primaire et de l'aire motrice supplémentaire controlatérale à un stimulus sensitif (vibration), que la stimulation soit appliquée au niveau de la main atteinte par la dystonie ou de la main saine [248]. Des résultats identiques ont été rapportés en IRM fonctionnelle [65].

Plus récemment, des études électrophysiologiques utilisant la méthode PAS chez des patients avec une crampe des écrivains ont apporté des arguments en faveur d'une plasticité « excessive » « aberrante » (augmentation des réponses au protocole PAS par

rapport aux sujets contrôles et disparition de la somatotopie des post-effets), suggérant une réponse maladaptative à des stimulations répétées, aboutissant à un renforcement des connexions synaptiques non souhaitables [186]. De plus, il a été montré chez ces patients par la méthode dite de « priming » qui fait précéder une session rTMS de 20 minutes appliquée sur le cortex moteur par une session de tDCS de 5 à 10 minutes (et qui permet d'étudier indirectement les mécanismes homéostatiques de régulation de la plasticité corticale) que, dans une période d'intense activité synaptique, l'efficacité des mécanismes de LTP ne serait pas bien régulée, aboutissant à un renforcement de connexions synaptiques redondantes et à des consolidations de mouvement non souhaitables (Quartarone Rizzo Brain 2005).

Les dystonies de fonction représentent un modèle de plasticité excessive et inadaptée du cortex sensori-moteur.

.6. PAIRED ASSOCIATIVE STIMULATION (PAS)

Les protocoles PAS et rPAS que nous détaillons dans ce chapitre, sont à l'origine de nos travaux de recherches. Nous nous sommes inspirés de ces études, et plus particulièrement de celles réalisées au niveau des muscles de la main, pour développer nos techniques de stimulations du muscle extenseur du poignet.

.6.1. Sujets sains

.6.1.1. *Membre supérieur*

.6.1.1.1. *Etudes princeps*

Stefan et ses collaborateurs ont combiné une stimulation électrique périphérique simple choc du nerf médian au poignet et une stimulation magnétique transcrânienne du cortex moteur primaire en regard de l'aire de la main, et ont étudié l'effet de cette stimulation couplée sur l'excitabilité des projections cortico-spinales du muscle abducteur du pouce (APB). Les auteurs ont alors mis en évidence, après la PAS, une augmentation rapide, durable d'au moins 30 minutes, réversible de l'amplitude du PEM du muscle APB, traduisant une augmentation de l'excitabilité corticale [236].

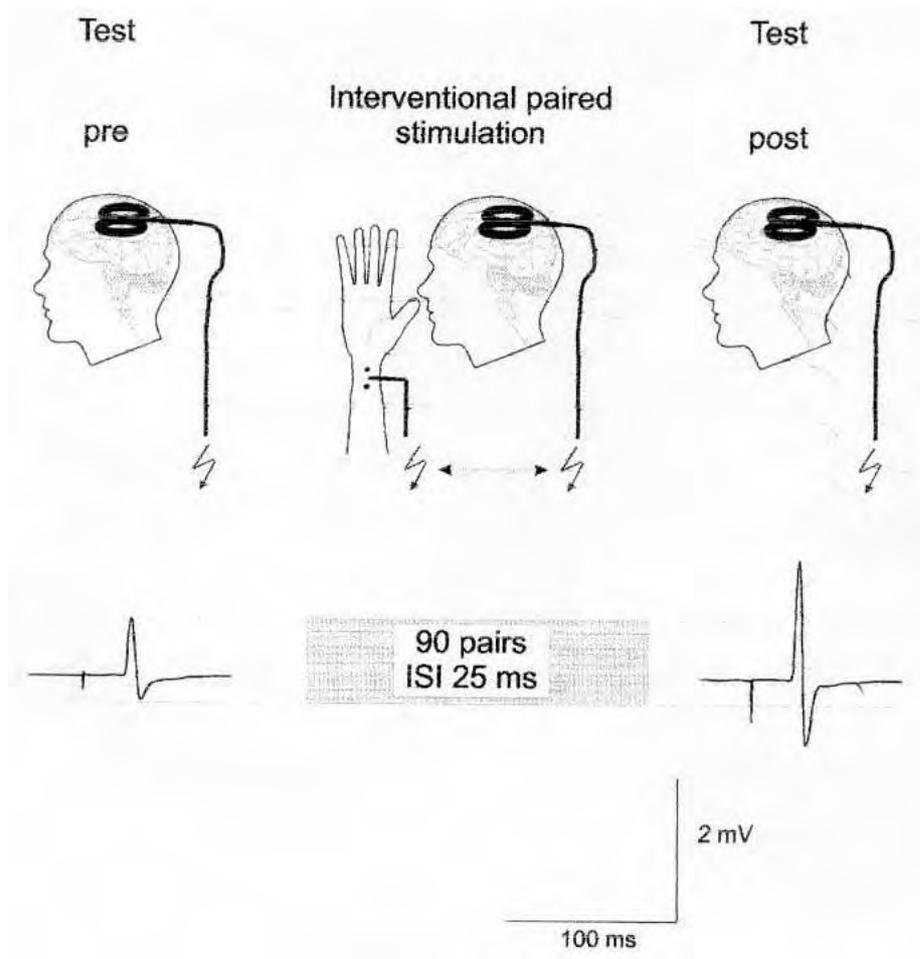


Figure 8 : Etude PAS selon Stefan et al. (2000)

Une autre équipe australienne [200] a combiné un train de stimulations électriques, périphériques appliquées directement sur la peau en regard d'un muscle des doigts, le FDI (first dorsal interosseous), au point moteur, et une stimulation magnétique au niveau du cortex moteur primaire en regard de l'aire de la main. Les auteurs ont mis aussi en évidence après la PAS, une augmentation de l'amplitude du PEM du muscle FDI.

.6.1.1.1. Intervalle de temps entre la stimulation électrique périphérique et magnétique corticale

Dans l'étude princeps de Stefan, l'importance de l'intervalle de temps fixé à 25 ms entre la stimulation périphérique et la stimulation centrale a été démontrée; l'augmentation de l'amplitude du PEM du muscle l'APB était moins importante à 35ms et n'étant pas retrouvée pour des intervalles de 100, 525, 5000 ms. Cet intervalle de temps

de 25 ms correspond au temps nécessaire aux informations afférentes après stimulation électrique périphérique, pour arriver au cortex sensitif controlatéral puis atteindre le cortex moteur (calculé à partir des potentiels évoqués somesthésiques).

Dans une autre étude, l'intervalle entre les deux stimulations a été raccourci ; une diminution significative de l'amplitude du PEM du muscle APB était obtenue pour un intervalle de 10 ms, et non pour des intervalles entre -10 (simulation magnétique précédent la stimulation électrique), 0, 5 et 15 ms [268].

Un intervalle de temps entre la stimulation électrique périphérique et la simulation corticale magnétique de 25 ms, induit une PAS facilitatrice et un intervalle de 10 ms induit une PAS inhibitrice.

Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus dans les études sur la LTP et la LTD chez l'animal. En effet, Markram et ses collaborateurs ont couplé au niveau de neurones pyramidaux une stimulation présynaptique de type thêta burst à une dépolarisation post-synaptique. Si la stimulation présynaptique précédait de 10 ms la dépolarisation, il était obtenu une augmentation du Potentiel post-synaptique de type LTP, et inversement, si la stimulation présynaptique été précédée de 10 ms par la stimulation post-synaptique, il était obtenu une diminution du potentiel post-synaptique de type LTD [132].

.6.1.1.1.2. Spécificité topographique

Dans l'étude princeps de Stefan , l'effet était localisé au niveau du muscle APB, avec une augmentation de l'amplitude du PEM significativement moins élevée pour les autres muscles étudiés, distants du site de stimulation : biceps brachial, tibial antérieur et abducteur du pouce controlatéral.

De même dans l'étude de Ridding et Taylor, la facilitation du PEM du muscle FDI était plus importante que celle du muscle FCR.

L'effet d'une session PAS a bien une spécificité topographique (somatotopie).

.6.1.1.2. Mécanismes d'action de la PAS

.6.1.1.2.1. Rôle du NMDA

Le Dextromethorphan, antagoniste du récepteur au NMDA, bloque le mécanisme de LTP. Stefan et ses collaborateurs ont montré que l'administration de Dextromethorphan, inhibait l'augmentation de l'amplitude du PEM après la PAS facilitatrice [237], inversement lors d'un protocole PAS inhibiteur, l'administration de Dextromethorphan, inhibait la diminution de l'amplitude du PEM après PAS [268].

.6.1.1.2.2. Inhibition Intracorticale

Dans une deuxième étude, Stefan et ses collaborateurs ont étudié les mécanismes qui sous-tendent cette modification de l'excitabilité corticale, lors du protocole PAS facilitateur précédemment décrit. L'inhibition intra-corticale, par stimulation magnétique double choc selon la méthode de Kujirai, n'était pas modifiée après la PAS. Pour compenser cette augmentation du PEM après la PAS, l'intensité de la stimulation magnétique test lors de la mesure de l'inhibition intra-corticale, était ajustée ; cette stimulation test devait toujours induire un PEM stable d'environ 1mV.

L'absence de modification de l'ICI par un protocole PAS a été confirmée dans l'étude de Ridding et Taylor ainsi que dans d'autres études [105, 186, 208].

La PAS ne modifie pas l'inhibition intra-corticale de, type gabaergique A

Récemment, Russmann et ses collaborateurs ont montré qu'un protocole PAS appliqué au niveau du muscle Flexor Pollicis Brevis (FPB) ne modifiait pas l'ICI, mais diminuait la LICI, qui étudie **l'inhibition intra-corticale de type gabaergique B (cf chapitre Méthode)**. Des résultats opposés étaient obtenus pour un protocole PAS avec un intervalle de temps entre les deux stimulations de 10ms [214].

De plus les résultats sont divergents concernant les effets de la PAS sur la période de silence électrique qui étudie aussi l'inhibition intracorticale de type gabaergique B. Dans les travaux de Stefan, la facilitation du PEM après PAS était parallèle à

l'augmentation de la période de silence électrique, confirmés par d'autres travaux [186, 238], alors que dans leur étude, Ridding et Taylor n'ont pas mis en évidence modification de la période de silence électrique.

Les effets de la PAS sur l'inhibition intracorticale de type gabaergique B ne sont donc pas clairement établis.

.6.1.1.2.3. Facilitation intracorticale

Ridding et Taylor ont mis en évidence une facilitation du PEM du muscle FDI associée à une augmentation de la facilitation intra-corticale sans modification de l'inhibition intra-corticale. La facilitation intra-corticale était étudiée selon une méthode décrite par Ziemann utilisant des intervalles courts entre les 2 chocs (0.8 à 5.2 ms), étudiant les interactions des ondes I dans le cortex. L'augmentation de l'excitabilité corticale induite par la PAS pourrait être ainsi due à une augmentation des interactions des ondes I au sein du cortex moteur.

.6.1.1.2.4. Effet sur les volées descendantes

Les stimulations électrique ou magnétique évoquent de nombreux potentiels sous forme d'une volée excitatrice descendante multiple au niveau du faisceau cortico-spinal, qui peuvent être, entre autre, enregistrés chez l'homme au niveau du tronc cérébral ou au niveau cervical par des électrodes épidurales [46]. Ces potentiels sont formés par des **ondes Directes (D-waves) et indirectes (I-Waves) : les ondes D sont dues à l'activation directe des axones pyramidaux, alors que les ondes I, plus tardives, sont dues à une décharge répétitive semi-synchrone des axones pyramidaux activés par des interneurons corticaux.** Ces ondes sont préférentiellement activées selon la stimulation employée et son intensité, les caractéristiques de la stimulation magnétique employée (courant mono ou biphasique, sens du courant, cf chapitre « Méthode »- sous-chapitre « TMS »)....

Dans l'étude princeps de Stefan, le courant était appliqué dans le sens Postéro-Antérieur (PA). Kujirai et ses collaborateurs, ont quant à eux fait varier le sens du courant de stimulation, soit Postéro-Antérieur soit Antéro-Postérieur (AP), lors d'un

protocole PAS pendant lequel les sujets réalisaient une contraction musculaire volontaire ipsilatérale à la stimulation électrique. Seule la stimulation avec un courant AP (recrutement des ondes I3) sous-liminaire induisait une facilitation du PEM, alors que la stimulation PA pour induire une facilitation devait être supraliminaire (recrutement des ondes I1 en sous liminaire et des ondes I1+I3 en supraliminaire) [105].

Di Lazzaro et al, dans deux publications, ont démontré que la PAS facilitatrice augmentait l'excitabilité corticale en facilitant les ondes I tardives sans avoir d'effet sur les ondes I1 précoces [47] et qu'inversement la PAS inhibitrice diminuait l'excitabilité corticale en inhibant les ondes I tardives et non les ondes I1, selon les mêmes mécanismes que la rTMS 1Hz [48].

La PAS a une action principalement sur les ondes I
--

.6.1.1.2.5. Origine de l'effet de la PAS

Dans l'étude princeps de Stefan, l'augmentation de l'amplitude du PEM après la PAS n'était pas en rapport avec une modification de l'onde F, évoquée par stimulation supramaximale du nerf médian au poignet. Ces résultats étaient confirmés dans une autre étude [268], et une origine purement supra-spinale à la facilitation post-PAS était suggérée.

Cependant cette hypothèse a été remise en question par les résultats obtenus avec la méthode du réflexe H par Meunier et ses collaborateurs, suggérant la possibilité d'une contribution spinale aux post-effets observés après l'application d'un protocole de type PAS [143].

Les propriétés de la PAS concernant

1. la spécificité topographique,
2. l'effet durable et réversible,
3. la relation diachronique entre les deux stimulations,
4. le rôle du récepteur NMDA
5. L'origine corticale prépondérante

permettent de suggérer que **la PAS induirait une plasticité cérébrale reposant sur des mécanismes « de type » LTP associative [47] .**

.6.1.1.3. Facteurs influençant les effets du PAS

.6.1.1.3.1. Variabilité intra et interindividuelle

La PAS induit une modification de l'excitabilité corticale qui est reproductible, mais avec une grande variabilité intraindividuelle [57]. Deux sessions PAS ont été réalisées à 1 semaine d'intervalle. L'augmentation moyenne de l'amplitude du PEM après la PAS, reste reproductible à une semaine d'intervalle. Cependant pour un même sujet, les résultats étaient très variables.

La variabilité interindividuelle dépend par ailleurs du seuil moteur (RMT), et de l'intensité de stimulation nécessaire pour induire un PEM de 1mV ; ces deux paramètres sont corrélés négativement à l'effet d'un protocole PAS [154].

.6.1.1.3.2. Age

Le RMT augmente de façon significative avec l'âge, un protocole PAS induit une plasticité moins importante chez la femme âgée en comparaison aux sujets jeunes et aux hommes âgés [247].

Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude [154].

L'effet du PAS diminue avec l'âge.

.6.1.1.3.3. Rythme circadien

Sale et ses collaborateurs ont étudié plusieurs protocoles PAS sur le muscle APB : un protocole dit « long » (90 paires de stimuli, fréquence 0,05Hz) et un protocole dit « court » (132 paires de stimuli, fréquence 0,2Hz). Ce dernier induisait une plus importante facilitation que le protocole « long », et quel que soit le protocole la facilitation était plus importante et plus reproductible si le protocole avait lieu l'après-midi au lieu du matin [216].

.6.1.1.3.4. Rôle de l'Attention

Lorsque l'attention du sujet est détournée de sa main stimulée, le protocole PAS échoue à induire une augmentation de l'amplitude du PEM ; de plus les effets de la PAS sont maximaux quand le sujet peut focaliser son attention et voir sa main stimulée [238].

La PAS induit une plasticité cérébrale d'autant plus que le sujet focalise son attention sur le muscle cible.

.6.1.1.3.5. Contraction simultanée du muscle ipsilatéral

Kujirai et ses collaborateurs ont proposé un protocole court de 50 paires de stimuli qui induisait une facilitation du PEM du muscle FDI uniquement lorsque durant la PAS, le sujet réalisait une contraction volontaire de ce muscle FDI ipsilatéral à la stimulation électrique [105].

.6.1.1.3.6. Etat d'excitabilité du cortex moteur

Si une session PAS facilitatrice est précédée par une session PAS inhibitrice, alors la facilitation est durable, alors que si elle est précédée par une session PAS facilitatrice alors l'effet est inhibé [152].

Ces résultats sont en rapport avec une plasticité homéostatique (Cf sous-chapitre « plasticité synaptique »), où il existe une régulation de l'activité synaptique : une

session PAS facilitatrice augmente l'excitabilité corticale et donc si elle est suivie par une nouvelle stimulation qui devrait normalement elle même induire une augmentation de l'excitabilité corticale, les effets de cette dernière stimulation sont régulés, et elle ne peut donc plus induire une augmentation de l'excitabilité corticale. Ces résultats confortent aussi l'hypothèse d'un mécanisme « LTP like » synaptique.

Le nombre de sujets, les paramètres de stimulation, le site de stimulation des différentes études sur la PAS sont présentées dans un tableau (Annexe 1).

.6.1.2. PAS aux membres inférieurs

Ce protocole PAS a été aussi réalisé aux membres inférieurs, et plus précisément lors de la marche [240].

Les sujets marchaient sur un tapis roulant à une vitesse de marche de 4 Km/H ; la stimulation électrique était appliquée au niveau du nerf fibulaire, la stimulation magnétique en regard de l'aire motrice du muscle Tibial antérieur. L'intervalle entre les deux stimulations était randomisé : soit à un intervalle égal à la latence du PEM du muscle Tibial Antérieur + 5ms équivalent à la PAS facilitatrice du membre supérieur, soit - 10ms équivalent à la PAS inhibitrice. Les sujets recevaient 120 coups en 10 minutes (0,2Hz). Les auteurs ont obtenu des résultats similaires à ceux du membre supérieur : La PAS facilitatrice augmente le PEM du muscle Tibial antérieur, alors que la PAS inhibitrice l'inhibe.

Des résultats similaires ont été obtenus lors de protocole PAS réalisés au repos ou lors de flexion dorsale de la cheville [149].

La PAS est réalisable aux membres inférieurs avec des résultats superposables à ceux décrits aux membres supérieurs.
--

.6.2. La PAS dans différentes pathologies

La PAS est devenu un **moyen d'étudier la physiopathologie** de certaines pathologies telles que les dystonies ou la maladie de Parkinson.

.6.2.1. Crampe des écrivains et dystonie focale

Chez ces patients atteints d'une dystonie focale, la PAS induit comme chez le sujet sain, une facilitation du PEM étudié mais cette augmentation de l'excitabilité corticale est plus importante, avec moins de spécificité topographique et sans effet sur la période de silence électrique. Ces résultats traduiraient une plasticité inadaptée et excessive du cortex moteur [186, 189].

Récemment, la plasticité du cortex sensitif primaire S1 a aussi été étudiée grâce à un protocole PAS modifié où la stimulation magnétique était appliquée au niveau de du cortex sensitif primaire S1. Il a été retrouvé une augmentation de l'amplitude du potentiel évoqué sensitif, résultats non obtenus chez les sujets sains, évoquant ainsi une plasticité anormale du cortex sensitif chez les patients atteints de dystonie focale [244].

.6.2.2. Maladie de Parkinson

Des résultats similaires ont été retrouvés chez des patients atteints de maladie de Parkinson en période Off (c'est à dire sans traitement dopaminergique) : l'augmentation de l'amplitude du PEM était plus importante que chez les sujets sains, moins sélective et sans effet sur la période de silence électrique. Ces différences avec les sujets sains disparaissaient lorsque les patients prenaient leur traitement dopaminergique (période On) [5].

Des résultats opposés ont été rapportés par une autre équipe. Chez des patients en période Off, dyskinétiques ou non, la PAS échouait à induire une augmentation de l'amplitude du PEM. Par contre en période On, chez le groupe de patients non dyskinétiques, le PAS induisait une augmentation de l'amplitude du PEM alors que chez les patients dyskinétiques la PAS échouait toujours à induire une facilitation du PEM.

Ainsi ils ont conclu que les patients atteints de maladie de Parkinson non dyskinétiques ont une plasticité synaptique normale, restaurée par la prise de médicaments dopaminergiques; par contre les patients dyskinétiques ont une plasticité LTP-like anormale, persistante malgré la prise de médicament dopaminergique. [146].

.6.3. Rapid rate Paired Associative Stimulation (rPAS)

Il s'agit d'une méthode de neuromodulation non invasive dérivée d'un protocole de type PAS mais appliquée sur une durée beaucoup plus courte (2 minutes au lieu de 30 minutes) et qui a été proposée par l'équipe de Quartarone. L'originalité de la méthode tient à l'association d'une stimulation magnétique répétitive à 5 Hz (au lieu d'une TMS simple choc) et d'une stimulation électrique périphérique répétitive à 5 Hz, appliquées **pendant seulement 2 minutes**. Lorsque l'intervalle de temps entre la stimulation électrique et la stimulation magnétique était de 25 ms, il était mis en évidence une augmentation durable, supérieure à 60 minutes, de l'amplitude du PEM, alors que lorsque cet intervalle était de 10 ms, l'amplitude du PEM n'était pas modifiée [188]. Comme dans la stimulation PAS, les effets de la rPAS n'étaient pas associés à une modification de l'inhibition intracorticale, ou de la facilitation intracorticale étudiés selon la méthode de Kujirai. Ces effets étaient spécifiques du muscle stimulé, puisqu'on n'observait pas de modification de l'amplitude du PEM des muscles FDI et ECR, et n'étaient pas non plus associés à une modification de l'amplitude de l'onde F. Enfin la stimulation électrique ou la stimulation magnétique appliquées de façon isolée et non couplée n'induisait pas de modification de l'amplitude du PEM du muscle APB.

.6.4. Conclusions

La plasticité cérébrale est le mécanisme essentiel de la récupération après lésion cérébrale. Un des objectifs dans la prise en charge des patients hémiparétiques est de développer des méthodes de neuromodulation pour guider cette récupération après AVC.

La PAS est une méthode d'induction de plasticité ayant un intérêt remarquable par sa spécificité topographique. Nous avons ainsi voulu développer un protocole de stimulation PAS ou rPAS pour stimuler les muscles extenseurs du poignet, dont la récupération est un facteur pronostic majeur de la récupération de la fonctionnalité du membre supérieur.

. **METHODE**

.1. Rappels Electrophysiologiques

Dans ce chapitre nous allons exposer des rappels concernant les principes de la stimulation magnétique, puis celui des stimulations électriques périphériques pour finir sur les principes de l'association de ces deux stimulations dans un protocole PAS.

.1.1. Stimulation Magnétique Transcranienne

.1.1.1. *Préambule : Stimulation électrique transcranienne (TES)*

Merton et Morton en 1980 ont utilisé, grâce à une paire d'électrodes placée sur le crâne, un courant de durée brève (50 à 100 ms) de faible impédance de sortie et de tension élevée (750 V). Ces stimulations permettaient d'activer les neurones du cortex moteur et de générer en réponse un potentiel évoqué moteur (PEM) dans un des muscles controlatéral au site de stimulation crânien. En fonction de la position des électrodes il était possible d'évoquer une réponse soit dans les muscles du membre supérieur et soit dans ceux du membre inférieur. Cependant, du fait de leur intensité très élevée, ces stimulations recrutaient aussi les afférences nociceptives situées au niveau de la peau, de la voute crânienne ou même des enveloppes méningées rendant ces stimulations difficilement supportables et donc difficilement applicables chez des patients.

.1.1.2. *Principe de la TMS*

Plusieurs chercheurs et physiciens ont pensé à utiliser les principes de l'induction électro-magnétique pour recruter de manière plus sélective, les neurones corticaux. En effet la variation brutale d'un champ magnétique permet d'induire un courant électrique dans tout milieu conducteur soumis à cette stimulation magnétique. Or les structures nerveuses représentent un milieu conducteur constitué de cellules, les neurones, qui sont capables d'être dépolarisés par le courant induit. Ainsi, d'Arsonval (1896), Thompson (1910), Magnusson (1911) ont utilisé de larges stimulateurs magnétiques et bien que leur technologie ne leur permettait pas de créer des variations de champ

magnétique suffisantes pour recruter les neurones du cortex moteur, ces auteurs sont parvenus à activer les cellules rétinienne provoquant l'apparition de phosphènes dans le champ visuel. Cinq ans après Merton et Morton, Barker [8] utilise la décharge rapide (0,3 à 1 ms) de condensateurs puissants (2-3kV), dans une bobine en forme d'anneau plat contenant une spirale de fils de cuivre. Cette variation de courant crée dans la bobine un champ magnétique très bref (1 seconde) mais très intense de 1,5 à 2 Teslas avec un pic en 100 μ sec. Cette stimulation magnétique est suffisamment puissante pour traverser la peau et l'os, milieux peu conducteurs, et pour induire des courants électriques circulaires dans la zone du cerveau excitable sous la sonde dans un plan parallèle à la surface du cerveau et en sens inverse à celui du courant traversant la spirale.

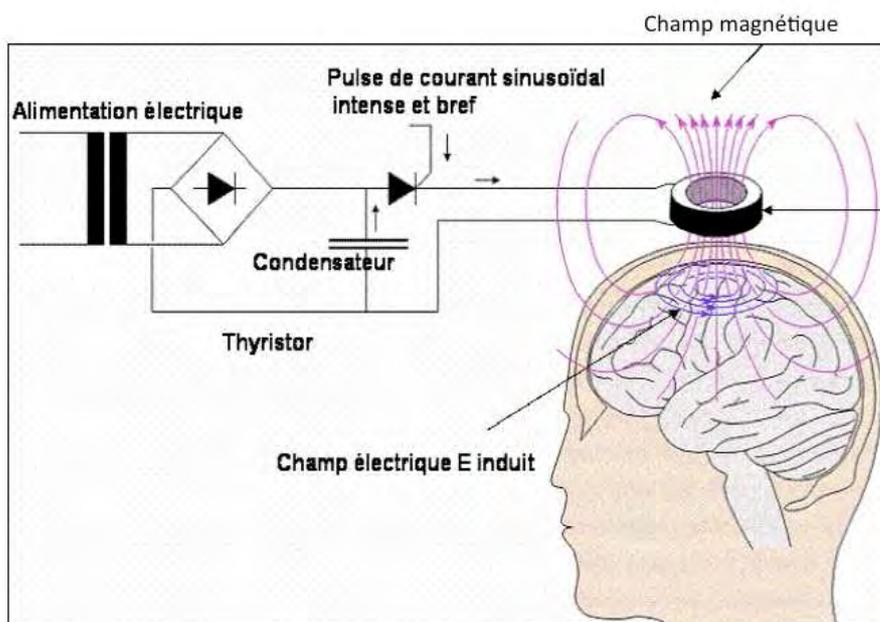


Figure 9 : Principes de la Stimulation Magnétique Transcrânienne

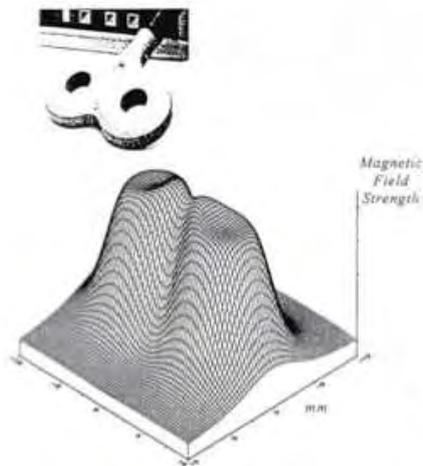
Cette stimulation magnétique appliquée sur le scalp en regard du cortex moteur est indolore et permet d'obtenir un PEM controlatéral, dont la latence est légèrement plus longue que le PEM évoqué par **stimulation électrique directe**, du fait de l'orientation des courants induits différent par rapport à la TES (Cf infra).

.1.1.2.1. Bobines de stimulation

La bobine («*coil*») de stimulation magnétique est formée d'une spirale de fils de cuivre. Elle a la forme d'un anneau plat, et est posée sur le scalp en regard de la zone à stimuler.

L'intensité du champ magnétique dépend de l'intensité du courant appliqué (exprimé en pourcentage de la puissance maximale du générateur), de la taille et de forme de la sonde, et enfin du nombre de tours du bobinage. Le champ magnétique diminue rapidement quand on s'éloigne de l'anneau ; ainsi la TMS n'a aucune action au delà de 3 cm de profondeur : la TMS est une technique de stimulation des structures corticales [249]. Il existe cependant des sondes spéciales permettant de stimuler dans des structures cérébrales plus profondes [116, 272].

Les bobines utilisées dans les services d'exploration fonctionnelle pour mesurer la latence des PEM sont de forme circulaire et induisent un champ électrique peu focal. La bobine en double anneau dite en « figure de 8 » est constituée de deux petites bobines circulaires de 70 millimètres de diamètre, situées dans le même plan ; chaque bobine circulaire induit un champ magnétique et il en résulte une sommation des deux champs magnétiques à leur croisement, permettant une stimulation plus focale. Il existe aussi une bobine en forme de papillon permettant d'évoquer des PEM dans les muscles des membres inférieurs.



profil du champ magnétique focal maximal induit à la surface de la bobine en double huit

Figure 10 : Exemples de Bobines de stimulation et de profil de champ magnétique

.1.1.2.2. Résolution spatiale de la TMS

Dans une étude sur la latence et la variabilité des PEM enregistrés sur 4 muscles différents, l'équipe de Brasil-Neto [21] a pu distinguer des effets différents de la TMS à une distance de 0,5 à 1 cm : la TMS a une bonne résolution spatiale, mais moins bonne que les méthodes d'imagerie fonctionnelle (IRM et TEP).

.1.1.2.3. Comparaison courant monophasique/biphasique

Le courant *biphasique* est formé à partir d'une impulsion électrique appliquée au niveau de la bobine suivie par une oscillation due aux propriétés d'auto-induction de la bobine. Pour générer un courant monophasique, les propriétés d'autoinduction de la bobine sont inhibées par réfrigération.

Kammer et al ont comparé l'efficacité d'un courant monophasique et d'un courant biphasique en utilisant une sonde en forme de huit [94]. Le courant biphasique est plus efficace pour mesurer le seuil moteur que le monophasique. La direction du courant est aussi un élément important à prendre en compte : la direction Antéro-Postérieure – Postéro-Antérieure (AP-PA) est plus efficace pour le courant biphasique, alors que la direction Postéro-Antérieure (PA) est plus efficace pour le courant monophasique.

.1.1.2.4. Comparaison des mécanismes de stimulation TES/TMS

.1.1.2.4.1. Notion de « Ondes D » (Direct waves) et « Ondes I » (Indirect waves)

Une stimulation électrique ou magnétique corticale en choc unique évoquent des potentiels multiples sous forme d'une volée excitatrice descendante multiple au niveau du faisceau cortico-spinal, qui peuvent être enregistrés chez l'homme au niveau du tronc cérébral ou au niveau cervical par des électrodes épidurales [45]. Ces potentiels sont formés par des **ondes Directes (D-waves)** et **indirectes (I-Waves)** selon les hypothèses de Patton et Amassian émises en 1954 [178]. Ces auteurs ont réalisé leurs travaux chez le chat crâniectomisé. La stimulation électrique du cortex moteur sous l'anode au seuil, recrutait une unique volée descendante décrite comme l'onde D. A une intensité supraliminaire, l'onde D est suivie de nombreuses autres volées à un intervalle relativement fixe de 1,5 ms, décrites comme les ondes I (I1, I2, I3 avec une latence respectivement de 1,5 ; 3 ; 4,5ms). Ces ondes I disparaissaient après ablation de la substance grise et étaient les premières affectées par le refroidissement du cortex. Ces résultats ont permis de suggérer que les **ondes D sont dues à l'activation directe des axones pyramidaux, alors que les ondes I, plus tardives, sont dues à une décharge répétitive semi-synchrone des axones pyramidaux activés par des interneurons corticaux.**

Plusieurs études chez l'homme anesthésié [13, 252] ont permis d'établir que la stimulation appliquée au niveau du cortex moteur à une intensité liminaire, si elle était électrique générerait préférentiellement des ondes D alors que la stimulation magnétique

générât préférentiellement des ondes I. Quelle que soit la nature de la stimulation, à des intensités supraliminaire, les ondes D et I étaient toutes générées.

Des études plus précises ont pu être réalisées chez l'homme en enregistrant les volées descendantes chez le sujet cette fois-ci conscient, grâce à des électrodes épidurales implantées pour prise en charge des douleurs chroniques, confirmant les hypothèses émises chez l'homme anesthésié [96, 157].

.1.1.2.4.2. Ondes D et ondes I selon la nature des stimulations corticales

L'équipe de Di Lazzaro a décrit précisément ces volées descendantes chez des sujets 2 à 3 jours après l'implantation d'électrode dans l'espace épidural au niveau de C1-C2 ou bien au niveau de T10 [45]. La stimulation, électrique ou magnétique, était appliquée au niveau du cortex moteur. L'intensité de stimulation était exprimée en pourcentage du seuil moteur sous mouvement ou au repos [46].

TES

La stimulation électrique, sous l'anode, liminaire permet de générer une volée descendante précoce avec une latence de 2-2,6 ms au niveau cervical, correspondant aux **ondes D** déjà décrites. A une intensité plus élevée, des ondes plus tardives sont alors générées, ayant la même latence que les ondes recrutées par stimulation magnétique PA.

TMS Monophasique

- Cette stimulation appliquée dans le sens **postéro-antérieure (PA)** génère une volée plus tardive de 1-1,4 ms que celle générée par TES, correspondant aux **ondes I1**. A une intensité plus élevée, des ondes plus tardives, c'est à dire d'autres ondes I, sont alors générées. A intensité très élevée, des petites ondes D sont générées.

- La stimulation magnétique **latéro-médiale (LM)** génère des ondes précoces de même latence que celles générées par stimulation électrique, donc de **type D**. A intensité plus élevée, elle génère aussi des ondes I.

- La stimulation **antéro-postérieure (AP)** génère des volées de latences différentes selon les sujets, soit des volées précoces de type D, soit des volées très tardives de type I3.

TMS Biphase

Les volées descendantes générées par des courants biphasiques sont **moins homogènes** que celles générées par des courants monophasiques.

L'orientation biphasique AP-PA permet de générer des volées similaires à celles générées lors de stimulation monophasique PA avec des **ondes I** puis des ondes D à intensité de stimulation croissante.

Lorsque l'orientation du courant est inversée PA-AP, les résultats sont variables d'un sujet à un autre.

La stimulation électrique génère des ondes D, recrutant directement des axones pyramidaux,

La stimulation magnétique monophasique PA génère des ondes I1 (intervalle de 1,5 ms par rapport aux ondes D), recrutant indirectement les neurones pyramidaux par les interneurones,

La stimulation magnétique monophasique ML génère plutôt des ondes D

La stimulation biphasique AP-PA génère des ondes I

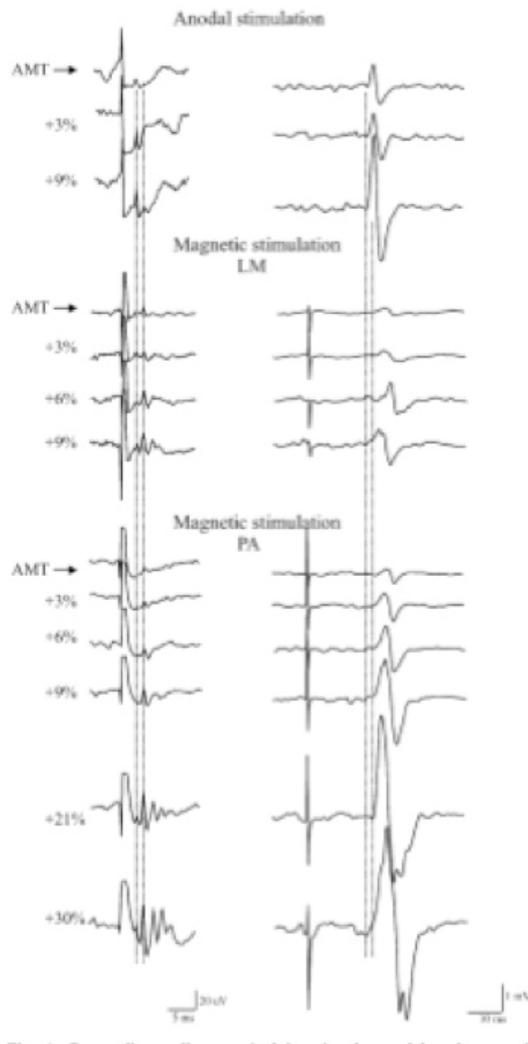


Figure 11: Effets d'une stimulation électrique et une stimulation magnétique sur les volées descendantes selon Di Iazzaro et al. 2004

Utilisation d'une sonde de stimulation magnétique simple, non focale

Un courant PA délivré à l'aide d'une sonde simple non focale recrute des ondes D et des ondes I comme observé avec une sonde focale mais avec des différences notables :

Avec la sonde non focale, les volées recrutées sont plus larges, résultats de la sommation spatiale, de plus les ondes D sont plus facilement recrutées mais à une latence légèrement plus longue, enfin les ondes I1 sont plus petites alors que les ondes I3 sont plus larges.

Effets d'une contraction musculaire volontaire sur les ondes D et I

La contraction musculaire volontaire n'a aucun effet sur l'amplitude des ondes D recrutées par stimulation électrique ou par stimulation magnétique monophasique LM, mais par contre **augmente la taille et le nombre d'ondes I**. Des résultats opposés sont obtenus après l'administration d'agoniste GABA A (lorazepam) : inhibition du recrutement des ondes I.

.1.1.3. TMS simple choc : mesure de l'excitabilité corticale

La TMS permet de quantifier l'excitabilité des neurones du cortex moteur. Elle constitue ainsi un des outils d'évaluation des changements induits par des interventions sur la plasticité cérébrale. Elle se caractérise par une bonne résolution temporelle et une moins bonne résolution spatiale que celle des outils de neuro-imagerie. Différents paramètres peuvent être utilisés :

.1.1.3.1. Le Potentiel Evoqué Moteur

Lorsque la stimulation est appliquée au niveau du cortex moteur primaire, une volée excitatrice descendante est induite au niveau du faisceau cortico-spinal. La nature de cette volée descendante est variable selon la sonde et le sens du courant de stimulation utilisés (cf supra). La réponse musculaire à cette stimulation est enregistrée par électromyographie au niveau du muscle cible, le plus souvent par électrodes de surface : c'est le PEM.

Stimulation Magnétique Transcrânienne sur le cortex moteur

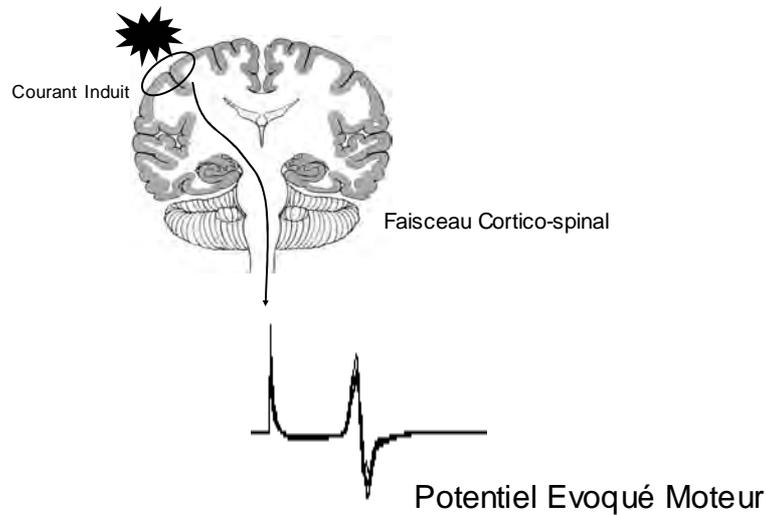


Figure 12: Potentiel Evoqué Moteur (PEM)

.1.1.3.1.1. L'amplitude du PEM

Les variations d'amplitude (mesurée de pic à pic) ou de surface (calcul de l'aire sous la courbe du signal rectifié) du PEM du muscle étudié évoqué par une stimulation magnétique du cortex moteur, **reflètent les variations d'excitabilité des projections cortico-spinales** de ce muscle [19].

L'amplitude du PEM dépend entre autre du positionnement de la bobine ; elle est maximale au « hotspot ».

La notion de « hot spot » : il s'agit du meilleur site de représentation corticale du muscle étudié, c'est à dire le site de stimulation magnétique transcrânienne du cortex moteur où l'on évoque un PEM de grande amplitude par rapport aux sites adjacents pour une intensité donnée et pour un muscle étudié.

.1.1.3.1.2. Latence du PEM et mesure du temps de conduction

Elle correspond au temps écoulé entre la stimulation TMS et le début du PEM détecté par électromyographie. Elle varie selon les muscles étudiés, dépendant de la distance de

ce muscle par rapport au site de stimulation. Lorsque la stimulation est appliquée en regard du cortex moteur primaire, la latence permet d'étudier le **temps de conduction total (TCT)** ; elle est d'environ 20-23 ms pour le muscle premier interosseux dorsal (FDI) [255] et 29-32 ms pour le muscle Tibial antérieur (TA) [184].

Le temps de conduction périphérique (TCP) est obtenu en positionnant la sonde au niveau du rachis cervical ou lombaire, mesurant le temps de conduction entre l'activation des motoneurones α à la sortie de la moelle et la réponse musculaire. **Le temps de conduction central (TCC)** est alors obtenu en soustrayant le temps de conduction périphérique au temps de conduction total :

$$\text{TCC} = \text{TCT} - \text{TCP}$$

Ces mesures de temps de conduction ont de nombreuses applications en pratique clinique : outil diagnostique dans des pathologies telles que la sclérose latérale amyotrophique, les myélopathies cervicales..., monitoring des voies motrices per-opératoires (chirurgie de la scoliose).

.1.1.3.2. Les Seuils Moteurs

.1.1.3.2.1. Seuil moteur au repos = Rest Motor Threshold (RMT)

Il s'agit du seuil d'apparition du PEM du muscle étudié au repos par stimulation magnétique du cortex moteur. Il correspond à **l'intensité minimale** nécessaire pour obtenir un PEM de 50 μ Volt d'amplitude dans 50% des essais [210, 213]

C'est un index complexe reflétant l'excitabilité membranaire du corps cellulaire des neurones et **l'excitabilité membranaire des axones cortico-corticaux** (via les canaux ioniques présynaptiques sodiques et calciques) et **d'autres relais** synaptiques corticaux, médullaires et neuro-musculaires [274].

.1.1.3.2.2. Le seuil moteur sous faible contraction musculaire = Active

Motor Threshold (AMT)

Il s'agit du seuil d'apparition du PEM sous faible contraction musculaire (10-20% de la force maximale) par stimulation magnétique du cortex moteur.

Le seuil moteur sous faible contraction musculaire est plus bas que le seuil moteur au repos, les neurones étant déjà pré-excités durant la contraction musculaire volontaire.

.1.1.3.3. La Période de silence électrique ou Cortical Silent Period

(CSP) :

Elle est déterminée alors que le muscle est volontairement contracté à 10-20 % de la force musculaire ; elle correspond à la période d'inhibition de l'activité électromyographique qui fait suite à l'apparition du PEM du muscle étudié consécutif à une stimulation magnétique corticale d'intensité supraliminaire (égale à 130 % du seuil moteur au repos). Elle résulte de la combinaison de facteurs corticaux et spinaux [60]. Elle explore le niveau d'excitabilité des interneurons **inhibiteurs intracorticaux de type GABA B**.

.1.1.3.4. Le « Mapping » ou cartographie de représentation corticale

Cette technique consiste à appliquer une stimulation magnétique à une intensité constante, autour du « hot spot » du muscle étudié en déplaçant la sonde de stimulation centimètre par centimètre afin d'établir une cartographie de la représentation corticale du muscle. Elle est définie par trois paramètres : **le « hot-spot », le centre de gravité et l'aire de représentation**.

Les deux premiers paramètres sont les plus importants. Au niveau du membre supérieur, le centre de gravité ou le hot spot des muscles proximaux à distaux, s'organisent de médial en latéral au niveau du sulcus central, et donc estiment bien la localisation de la région la plus excitable des projections cortico-spinales sous-jacentes.

L'aire de représentation est plus difficile à réaliser car elle dépend de la représentation corticale du muscle mais aussi de la distance de la bobine pour stimuler les projections cortico-spinales et de l'intensité de stimulation [229].

Cette technique de cartographie permet d'étudier **les variations d'excitabilité corticale** après lésions nerveuses centrales ou périphériques et la plasticité corticale [38]. Sa réalisation nécessite une **méthodologie rigoureuse**.

.1.1.3.5. La Courbe en Intensité

Elle représente une **mesure globale de l'excitabilité de l'output moteur cortico-spinal**. Cette technique consiste à appliquer une stimulation magnétique au niveau du « hot spot » du muscle, avec des intensités croissantes exprimées en fonction du seuil moteur au repos : 110% RMT, 130% RMT, 150% RMT...Elle permet d'établir une courbe des variations des amplitudes du PEM du muscle étudié en fonction de l'intensité croissante de stimulation.

Cette courbe a une forme sigmoïdale et se décrit selon trois paramètres : **le seuil moteur, la pente et le plateau**.

La pente reflète la force des projections cortico-spinales (gain de recrutement cortico-spinal). Plus la pente est élevée, plus la connexion entre les neurones cortico-spinaux et les motoneurones est forte et donc plus vite le plateau sera atteint.

Les variations de la pente de la courbe en intensité reflètent les variations de l'excitabilité corticale ou de l'« *output* » moteur cortico-spinal. La variation de la pente de la courbe reflète soit un changement de la surface de l'aire corticale motrice sans changement de l'excitabilité ou un changement de l'excitabilité sans changement de la surface de l'aire corticale motrice. Cette courbe dépend de nombreux facteurs : le nombre d'éléments corticaux recrutés, de la représentation corticale [197].

Le plateau de la courbe en intensité représente le recrutement maximal des neurones cortico-spinaux. Lorsque le plateau est atteint, l'amplitude du PEM reste stable malgré l'augmentation de l'intensité de stimulation.

.1.1.4. TMS double Choc : mesure de l'excitabilité intra-corticale

La stimulation magnétique transcrânienne par méthode double choc permet d'étudier **le niveau d'excitabilité des interneurones des circuits inhibiteurs et facilitateurs intra-corticaux**.

.1.1.4.1. sICI (short Intracortical stimulation) et ICF (Intracortical Facilitation)

Elle combine :

- une stimulation magnétique conditionnante, dont l'intensité est inférieure à l'intensité du seuil moteur de repos (RMT) (infraliminaire),
- et qui précède une stimulation magnétique test, dont l'intensité est supérieure au seuil moteur de repos (supraliminaire).

La durée de l'intervalle de temps entre les deux chocs conditionne l'effet :

- Pour un intervalle de temps entre **1 et 5 ms**, on étudie l'inhibition intra-corticale (sICI) : l'amplitude du PEM conditionné (obtenu par stimulation magnétique double choc : stimulation conditionnante + stimulation test) est plus petite que celle du PEM test (obtenu par stimulation magnétique simple choc : stimulation test seule);
- Pour un intervalle de temps entre 10 et 15 ms, on étudie la facilitation intra-corticale (ICF) : l'amplitude du PEM conditionné est plus grande que celle du PEM test [106].

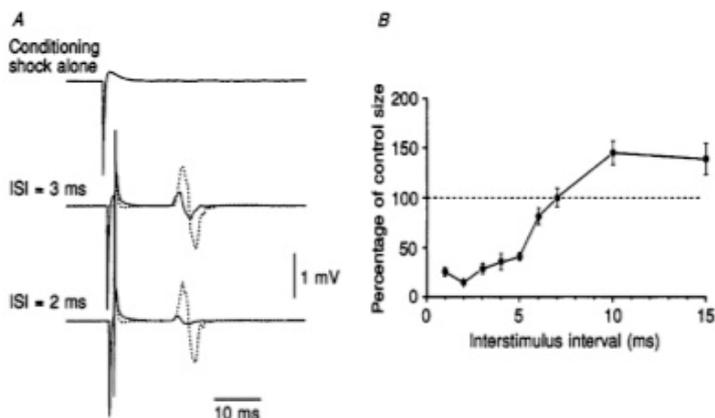


Figure 13: Inhibition intracorticale (sICI) et Facilitation Intracorticale (ICF) selon la méthode par stimulation magnétique transcrânienne double choc décrite par Kujirai et al. (1993).

A : De haut en bas : stimulation conditionnelle seule, stimulation double choc avec un intervalle de 3 ms et de 2 ms (les traits correspondent aux PEM obtenus avec la stimulation conditionnelle, alors que les traits en pointillés correspondent aux PEM obtenus uniquement par la stimulation test).

B : PEM obtenu par stimulation double choc exprimé en pourcentage du PEM test, en fonction de l'intervalle de temps entre les deux stimulations.

D'après les études pharmacologiques, **la sICI permet d'étudier l'excitabilité des interneurons GABA de type A et l'ICF l'excitabilité des interneurons glutamaergiques de type NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) [275].**

Dans la sICI, ce sont les **volées I3** qui sont inhibées dans le conditionnement de type sICI, si le courant du stimulus test est orienté AP [71], quelle que soit l'orientation de la sonde pour la stimulation conditionnante. Les interneurons inhibiteurs activés par la stimulation conditionnante sont donc orientés dans différentes directions puisque l'orientation de la sonde n'affecte pas le niveau d'inhibition.

.1.1.4.2. Long interval intracortical inhibition (IICI)

Elle combine une stimulation magnétique conditionnante, dont l'intensité est supraliminaire (1,1-1,3 x RMT), et qui précède une stimulation magnétique test supraliminaire (1,1- 1,3 x RMT). La durée de l'intervalle de temps entre les deux chocs est de 90-100ms [257]. La stimulation conditionnante inhibe les **volées I2 et les volées suivantes** [158].

La IICI étudie l'excitabilité des **interneurones GABA B** [227, 265].

.1.1.4.3. Short interval intracortical facilitation (sICF)

Elle combine une stimulation magnétique conditionnante, dont l'intensité est supraliminaire, et qui précède une stimulation magnétique test liminaire ou supraliminaire (1,1- 1,3 x RMT). La durée de l'intervalle de temps entre les deux chocs est de 1,5ms. Elle étudie les interactions des ondes Indirectes dans le cortex moteur [277].

.1.1.5. TMS pour créer une Lésion virtuelle : intérêt physiologique

La TMS est capable d'interférer avec une activité neuronale normale durant des tâches diverses telles que la perception, la réalisation d'une tâche motrice ou de tâches cognitives. Cette stimulation magnétique interrompt des fonctions corticales, créant ainsi une lésion virtuelle, le temps de la stimulation.

La relation temporelle entre la stimulation magnétique et le stimulus est fondamentale. Dans une première étude, lors d'une tâche de lecture, si le stimulus visuel (lettre) est appliqué 40-60 ms ou 120-140 ms avant la stimulation magnétique les performances du sujet sont inchangées, alors que si le stimulus précède de 80-100 ms la stimulation magnétique, le sujet a sa vision brouillée [4].

En créant une lésion virtuelle, cette technique de stimulation magnétique est utilisée comme outil d'exploration physiologique du rôle fonctionnel des différentes aires corticales. Selon les protocoles, les stimuli étudiés, la fréquence de stimulation, le délai entre le stimulus et la stimulation magnétique sont variables.

Ainsi des études utilisant ce principe ont permis de montrer le rôle de l'aire visuelle V5 dans la perception du mouvement [12, 259], de l'aire motrice supplémentaire dans la production de mouvements séquentiels complexes répétés des doigts [66], du cortex préfrontal dorsal dans le mémoire de travail [151, 170, 233] etc....

.1.1.6. TMS répétitive (rTMS) : changement durable de l'excitabilité corticale

Elle permet d'appliquer à une aire corticale préalablement définie, un train de stimulations magnétiques de même intensité, pour une fréquence donnée, variant de 1 stimulus à 50 stimuli par seconde. La rTMS module l'excitabilité corticale (effet inhibiteur ou effet facilitateur) pendant une durée variable après l'arrêt de la stimulation (post-effet) et le sens de cette modulation dépend des paramètres de stimulations que sont la fréquence et l'intensité délivrées du train de stimulations et du site de stimulation.

A basses fréquences (< 1Hz) on observe des post-effets inhibiteurs durables et réversibles; à hautes fréquences (> 5 Hz) on observe des post-effets facilitateurs durables et réversibles.

.1.1.6.1. rTMS à haute fréquence

Pascual-Leone et ses collaborateurs ont montré que 20 coups délivrés à 20 Hz, à une intensité supraliminaire (150%RMT) augmentaient l'amplitude du PEM pendant 3-

4 minutes [176]. Des résultats similaires ont été rapportés par Berardelli et ses collaborateurs [13].

Dans une autre étude, Modugno et ses collaborateurs [145] ont délivré 20 coups supraliminaire, appliqués au niveau du cortex moteur à une fréquence de 5, 10 et 20 Hz ; ils ont alors confirmé l'augmentation l'amplitude des PEM controlatéral. La durée de ce post-effet facilitateur est liée à la fréquence de stimulations: elle était de quelques secondes à 5 Hz et de plusieurs minutes à 20 Hz.

.1.1.6.2. rTMS à basse fréquence

Plusieurs études ont évalué les variations de l'excitabilité du cortex primaire ipsilatéral (du même côté que la stimulation) consécutive à une session de rTMS à 1 Hz appliquée à une intensité supraliminaire. La plupart [32, 55] d'entre elles ont enregistré une diminution de l'amplitude des PEM persistant plusieurs minutes après l'arrêt de la stimulation. Trois études ne mettaient en évidence aucune modification de l'excitabilité corticale. Cependant ces études sont difficilement comparables aux autres car certaines ont utilisé des fréquences très basses de 0,1 à 0,3 Hz [32, 35].

D'autres études ont évalué l'excitabilité corticale consécutive à une session de rTMS 1Hz, à une intensité infra-liminaire. La majorité de ces études n'a pas retrouvé de modification de l'excitabilité corticale [23, 43, 55, 145], les autres ont rapporté une diminution significative de l'amplitude du PEM persistant plusieurs minutes [64, 207, 235].

.1.2. Stimulations électriques périphériques

La répétition prolongée d'une stimulation nerveuse périphérique à basse fréquence (5-10 Hz), entraîne une augmentation de l'excitabilité corticale.

Ainsi dans un protocole Ridding et ses collaborateurs ont appliqué une stimulation électrique (cycle de 1 s : train de 10Hz pendant 500 ms puis 500 ms sans stimulation) mixte (cutanée et motrice) du nerf ulnaire à basse fréquence (10 Hz) pendant 2 heures. Cela a entraîné une augmentation des informations afférentes, ayant pour conséquence une augmentation de l'excitabilité corticale motrice, évaluée par TMS : augmentation de l'aire de représentation corticale des muscles de la main innervés par ce nerf (muscles FDI et ADM) sans modification de la représentation corticale d'un muscle voisin mais innervé aussi par le nerf médian, le muscle APB. Une stimulation électrique selon les mêmes caractéristiques mais appliquée uniquement dans le territoire cutané (sans action motrice de la stimulation) ne modifie pas la représentation corticale des muscles FDI, ADM et APB [198].

L'association de **deux stimulations périphériques des points moteurs** de deux muscles de la main (FDI et APB) pendant 1 heure induit une augmentation sélective de l'excitabilité corticale des muscles stimulés (étudiée par une courbe en intensité), durant plus d'une heure après la fin de la stimulation. Cette stimulation consistait en deux chocs de 1ms, les deux chocs étant séparés de 0,15 à 2,85 secondes progressivement (en 8 étapes) selon une fréquence de stimulation croissante (de 0,35 à 6,7 Hz) ; la durée totale de stimulation était d'une heure [201]. La double stimulation électrique, sans relation temporelle entre les 2 chocs, ne modifiait pas l'excitabilité corticale des muscles FDI et APB [201].

.1.3. Association Stimulation Périphérique et Stimulation Magnétique

.1.3.1. PAS

Chez le sujet sain, une stimulation électrique périphérique **simple choc du nerf médian** au poignet a été combinée à une stimulation magnétique transcrânienne du cortex moteur primaire en regard de l'aire de la main. L'effet de cette stimulation couplée a été étudié sur l'excitabilité des projections cortico-spinales du muscle abducteur du pouce (APB) [236].

Cette combinaison était appliquée à une fréquence de **0.05 Hz pendant 30 min, soit 90 paires de stimuli**, la stimulation périphérique précédant de **25 ms** la stimulation centrale.

Les auteurs ont alors mis en évidence, après PAS, une **augmentation rapide, durable d'au moins 30 minutes, réversible de l'amplitude du PEM du muscle APB**, traduisant une augmentation de l'excitabilité corticale.

Des effets inverses étaient observés avec un intervalle de temps plus court de 10 ms (diminution d'amplitude du PEM du muscle APB, [268]).

Une équipe australienne [199] ont combiné un **train** de stimulations électriques, périphériques appliquées directement sur la peau en regard d'un muscle des doigts, le FDI (first dorsal interosseous), **au point moteur**, et une stimulation magnétique au niveau du cortex moteur primaire en regard de l'aire de la main. Cette combinaison était appliquée à une fréquence de **0.1 Hz** (plus rapide que dans l'étude précédente) pendant 30 min, soit **180 paires de stimuli**, la stimulation périphérique précédant toujours de 25 ms la stimulation centrale. Les auteurs ont mis en évidence après PAS, une augmentation de l'amplitude du PEM du muscle FDI, durable et réversible.

.1.3.2. rPAS (Rapid-Rate Paired Associative Stimulation)

Un nouveau protocole, proche de la PAS, a été proposé, mais à une fréquence beaucoup plus rapide : **5Hz** ; nommé rapid-rate paired associative stimulation (rPAS) [188].

Dans cette étude chez 10 sujets sains, la stimulation électrique périphérique simple choc (500 μ s) du nerf médian à une intensité égale deux fois le seuil moteur de perception, précédait une stimulation magnétique, à une intensité égale 90% du seuil moteur sous mouvement ; Cette association de stimulation était répétée à une fréquence de **5Hz, pendant 2 minutes, soit 600 paires de stimuli**. L'intervalle de temps entre la stimulation électrique et la stimulation magnétique était de 25 ou 10 ms. Le protocole rPAS avec un intervalle de temps de 25 ms induisait une augmentation durable de l'excitabilité du muscle stimulé, le muscle APB. Pour un intervalle de 10 ms, la rPAS ne modifiait pas l'amplitude du PEM du muscle APB.

.2. DESCRIPTION DES PROTOCOLES PAS et rPAS utilisés dans notre étude sur les muscles extenseurs du poignet

.2.1. MÉTHODES

.2.1.1. PAS

.2.1.1.1. Installation des sujets

Le sujet était installé confortablement dans un fauteuil inclinable, avec accoudoirs, la tête parfaitement calée grâce à un appui-tête.

.2.1.1.2. Mise en place des stimulations

Les électrodes de stimulation électrique (électrodes de surface adhésives, jetables, large de 2cm/4cm) étaient placées sur la peau en regard du **muscle Extensor Carpi Radialis (ECR) droit**, muscle extenseur du poignet. Cette stimulation devait induire cliniquement une extension pure radiale du poignet. Le seuil d'apparition de la contraction du muscle ECR était recherché. L'intensité de stimulation électrique était réglée à 1,5 fois le seuil moteur, non douloureuse pour le sujet.

Dans un deuxième temps, la sonde de stimulation magnétique était ajustée sur le scalp du sujet en regard **de l'aire motrice primaire du poignet**. De façon à déterminer le plus précisément possible le « *hot spot* » théorique du muscle ECR droit, un bonnet de bain était placé sur la tête du sujet, puis on mesurait et marquait l'emplacement du vertex, qui se trouve à l'intersection entre la mi-distance auriculaire et la mi-distance inion-nasion,. Le « *hot spot* » théorique du muscle ECR droit, qui se trouve à partir du vertex 2 cm en avant et 4 cm latéralement au niveau de l'hémicrâne gauche, était aussi marqué sur le bonnet. La sonde magnétique utilisée était une sonde en huit. Elle était positionnée sur le « *hot spot* », tangentielle à la surface de crâne, la poignée dirigée vers l'arrière et latéralement avec un angle de 45° par rapport au plan sagittal.

Le « *hot spot* » réel était déterminé en bougeant cm par cm la sonde magnétique jusqu'à l'obtention d'une extension clinique du poignet et un PEM du muscle ECR d'amplitude stable.

Des repères étaient directement pris sur le bonnet pour s'assurer du bon emplacement de la sonde et de sa reproductibilité tout au long de l'expérience. Durant toute l'expérience et à chaque mesure la bonne position de la sonde était vérifiée selon ces repères.

.2.1.1.3. Mise en place des électrodes d'enregistrement

Systématiquement et dans chaque étude était enregistrée l'activité électrique musculaire (par électromyographie) du muscle **ECR**.

Chez les sujets sains, dans l'étude PAS, simultanément étaient aussi enregistrées l'activité électrique musculaire selon la randomisation, soit du muscle antagoniste : le muscle **Flexor Carpi Radialis (FCR)**, muscle fléchisseur du poignet, ou bien d'un muscle adjacent : **le premier interosseux dorsal (FDI)**, un muscle des doigts.

Les électrodes d'enregistrement (électrodes de surface adhésives et jetables) étaient positionnées sur la peau en regard des corps musculaires. Le sujet devait rester au repos musculaire. Un feedback visuel et auditif permettait au sujet et à l'expérimentateur de contrôler l'état de relâchement du muscle tout au long de l'expérience (ou de contraction pour certaines mesures).

Ces électrodes restaient en place durant toute la durée de la session.

.2.1.1.4. Stimulation PAS

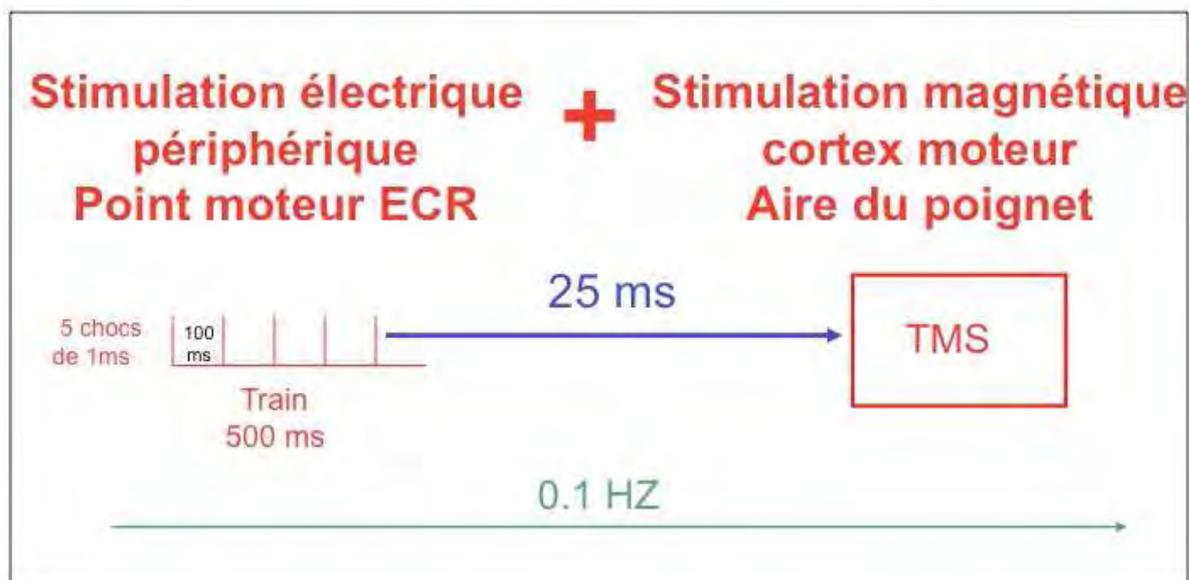
Le protocole de stimulation PAS s'inspirait directement de celui de Ridding et al. (2001).

La stimulation nerveuse électrique périphérique consistait à appliquer **un train** de 10 Hz de fréquence et de 500 ms de durée, formé par 5 chocs de stimulation de 1 ms chacun. La fin du train précédait de **25 ms** la stimulation magnétique corticale. Cette dernière était appliquée à une intensité pour laquelle était obtenu un PEM du muscle ECR stable, d'environ 1 mV d'amplitude sur le scope.

Cette combinaison de deux stimulations était délivrée à une fréquence de **0.1 Hz**, soit un train de stimulation électrique combiné à une stimulation magnétique corticale toutes les 10 secondes, pendant 30 minutes. Cela correspondait donc au total à **180 paires de stimuli**.

Durant la période de stimulation, il était demandé au sujet de se concentrer sur ce qu'il ressentait au niveau de son poignet stimulé.

PAS appliquée sur le muscle Extensor Carpi Radialis



Pendant 30 minutes = 180 paires de stimuli

.2.1.1.5. Montage expérimental

Le signal électromyographique était amplifié, filtré (100 Hz-3kHz) (amplificateurs TEXTRONIX analogiques), numérisé grâce à un convertisseur analogique-digital, rectifié, analysé et stocké grâce à un logiciel spécifique (LABVIEW modifié système ELITEK) sur un ordinateur MACINTOSH. L'ordinateur pilotait le déclenchement du stimulateur magnétique (MAGSTIM 200) et des stimulations périphériques (stimulateur électrique DIGITIMER Ds7A). Le stimulateur magnétique était relié à une bobine de stimulation en huit (MAGSTIM 70 mm de diamètre) et était

muni d'un module "bistim" permettant le branchement d'un deuxième stimulateur pour la stimulation double choc. Les données étaient ensuite stockées et analysées en fin d'expérience. Un contrôle visuel par un oscilloscope (TEXTRONIX) permettait de contrôler le tonus musculaire de l'ECR, et de contrôler l'amplitude du PEM obtenu par stimulation magnétique selon les paramètres étudiés.

.2.1.2. rPAS

Ce protocole s'inspire directement de celui décrit par Quartarone et al. [188]

Ce protocole est différent du protocole PAS décrit précédemment, quant aux modalités de stimulation, d'acquisition et analyse du signal.

En effet au cours de ce travail de thèse, nous avons changé de système d'acquisition et de traitement du signal : nous avons mis en place sur un nouveau PC plus puissant l'utilisation du logiciel SIGNAL® (Cambridge Electronic Device- CED) pour acquérir le signal et déclencher les différentes stimulations, grâce à une interface CED (fréquence d'échantillonnage 4000Hz) .

Par ailleurs, pour le protocole rPAS, nous avons utilisé un appareil de rTMS capable de délivrer des stimulations magnétiques répétitives jusqu'à 30 Hz (MAGPRO R 30 MEDTRONIC®) et capable de mesurer l'amplitude du PEM en simple choc.

.2.1.2.1. Installation du sujet

Elle était similaire à celle décrite pour la PAS.

Les électrodes de stimulation électrique (disques en laiton de 3 cm de diamètre recouverts d'une éponge humide) étaient placées sur la peau en regard de la branche du nerf radial localisée au niveau du bras. Cette stimulation devait induire cliniquement une extension pure radiale du poignet. Le seuil d'apparition de la contraction du muscle ECR était recherché. L'intensité de stimulation électrique était réglée à 0,8 fois le seuil moteur, non douloureuse pour le sujet.

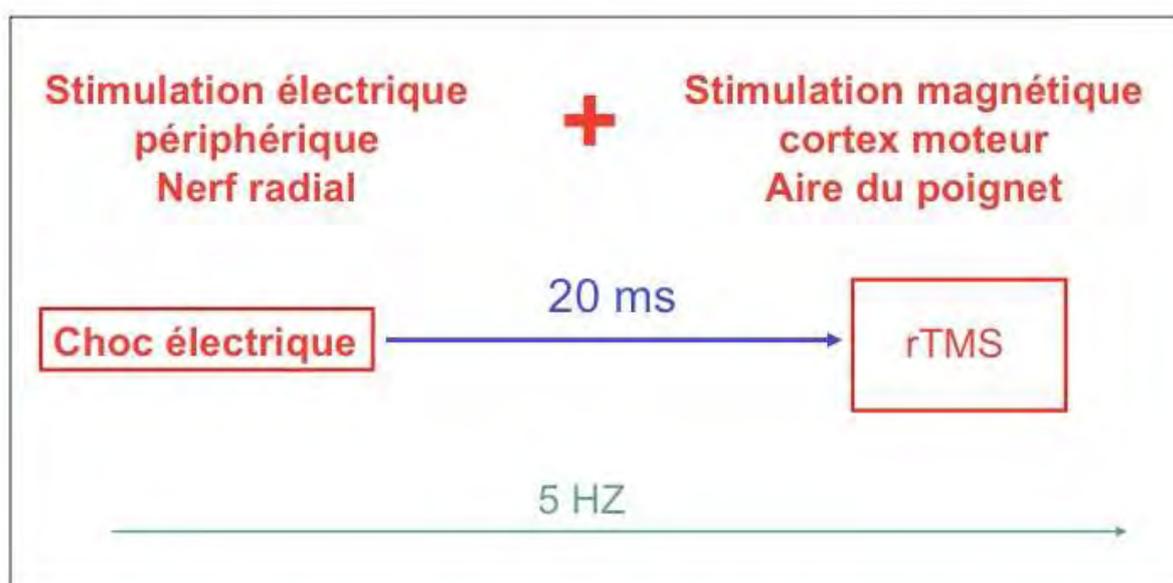
.2.1.2.2. La stimulation rPAS

La stimulation nerveuse électrique périphérique consistait à appliquer un **choc** de 0,5 ms de durée, précédant de **20 ms** la stimulation magnétique corticale. Cette dernière était appliquée à une intensité égale à 0,9 fois l'AMT.

Cette combinaison de deux stimulations était délivrée à une fréquence de **5 Hz** pendant 2 minutes. Cela correspondait donc au total à **600 paires de stimuli**.

Dans le protocole rPAS, nous avons utilisé un intervalle plus court entre les deux stimulations pour tenir compte du fait que le temps de conduction des afférences périphériques (stimulation du nerf radial au bras) pour atteindre de cortex sensitif était plus court qu'avec le protocole PAS (stimulation périphérique plus distale au point moteur du muscle ECR sur l'avant bras).. Comme pour le protocole PAS, l'objectif était de synchroniser les deux stimulations au niveau des neurones du cortex moteur, et nous avons donc raccourci notre délai à 20 ms (au lieu de 25 ms dans le protocole PAS).

rPAS appliqué sur le muscle Extensor Carpi Radialis



Pendant 2 minutes = 600 paires de stimuli

.2.1.2.3. Montage expérimental

L'acquisition du signal électromyographique amplifié, filtré (100 Hz-3kHz) numérisé se faisait grâce à une interface 401 plus CED (convertisseur analogique-digital) reliée à un ordinateur PC où le logiciel spécifique (SIGNAL®) était installé. L'ordinateur pilotait le déclenchement des stimulations magnétiques (appareil de rTMS MAGPRO R30 MEDTRONIC ®) et des stimulations périphériques (DIGITIMER Ds7A). Le stimulateur magnétique était relié à une bobine de stimulation en huit (2 X 75 mm de diamètre). Les données étaient ensuite stockées et analysées en fin d'expérience. Un contrôle visuel par un oscilloscope (TEXTRONIX) permettait de contrôler le tonus musculaire de l'ECR pendant toute la durée des acquisitions.

.2.2. PARAMÈTRES DE MESURE

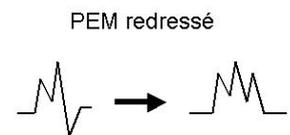
.2.2.1. Paramètres Electrophysiologiques

Dans chaque étude, Le critère majeur de jugement de l'étude était la **variation de la surface du PEM** en fonction du temps.

- **Le PEM** du muscle ECR enregistré, a été obtenu par stimulation magnétique corticale en regard du cortex moteur, au niveau du « *hot spot* » réel du muscle ECR.

L'intensité de stimulation magnétique était déterminée initialement (PEM conditions basales) afin d'induire un PEM du muscle ECR d'environ 1 mV d'amplitude sur le scope. Cette intensité restait constante lors des mesures des PEM après la stimulation combinée.

La **surface moyenne du PEM redressé** était calculée ($n = 2 \times 10$ mesures à la fréquence de 0,16Hz). En effet le PEM de l'ECR est de forme polyphasique, la mesure de l'amplitude pic à pic n'est donc pas pertinente, le potentiel doit être alors redressé afin d'en mesurer la surface.



Ce PEM était mesuré avant l'intervention de type PAS ou rPAS (**PEM pré**), puis toutes les 10 minutes, pendant au moins 30 minutes après la fin de l'intervention (PEM post). Ces PEM mesurés étaient comparables pour un même sujet puisqu'on utilisait la même intensité de stimulation, on laissait en place les électrodes durant toute la durée de la session et la latence pour calculer la surface du PEM restait la même.

Les PEM n'étant pas mesurés précisément à la même intervalle de temps après l'intervention chez tous les sujets, la surface des PEM mesurés entre 5 et 20 minutes après la fin du PAS ont été moyennés (**PEM post [5-20']**), ainsi que ceux mesurés au delà de 20 minutes après la fin du PAS (**PEM post [25-60']**).

- **Le seuil moteur au repos** (RMT) était mesuré avant et après la stimulation combinée (intervention), correspondant au seuil d'apparition du PEM du muscle ECR au repos par stimulation magnétique du cortex moteur primaire, au niveau de l'aire du poignet. Par convention il s'agit de l'intensité minimale pour évoquer un PEM de 50 μ V

d'amplitude dans 5 essais sur 10. La mesure post intervention était réalisée au moins 15 minutes après la fin de l'intervention et lorsque la facilitation du PEM était apparue.

.2.2.1.1. Paramètres moteurs

Pour chaque étude nous avons étudié l'effet de l'intervention PAS ou rPAS sur le comportement à l'aide de tests moteurs du membre supérieur. Les sujets sains et les patients **étaient familiarisés à ces tests avant l'évaluation.**

Ces tests étaient variables selon les études. Pour chaque test, les sujets sains et les patients étaient confortablement assis, une série de 3 essais était réalisée avant et après l'intervention, les résultats étant ainsi moyennés.

Nous avons utilisé :

- *Le Wrist-tapping (WT)* : nombre de frappes sur la barre espace d'un clavier d'ordinateur avec les quatre derniers doigts de la main, effectuées en 10 secondes.

- *Pont de Wheastone (WH)* : mesure de la force des extenseurs du poignet. Le sujet réalise une pression maximale avec la face dorsale de la main contre une jauge de contrainte, réalisant une extension du poignet (Pont de Wheastone), l'avant-bras formant un angle de 90° avec le bras. Cet appareil a été fabriqué au sein de notre unité INSERM (Mr Robert DARMANA , U 825).

- *Le dynamomètre (Grip Force GF)* : mesure de la force de la prise globale de préhension, le sujet réalisant une flexion des doigts et du poignet.

- *Le test des 9 chevilles (Nine Peg Hole NPH)* : le temps réalisé pour mettre les 9 chevilles et les retirer de leur support est chronométré.

- *Le Jebsen Taylor test (JTT)* : test écologique comprenant sept épreuves de préhension et de déplacement d'objets, chronométré. Les tâches motrices assimilées à la vie courante étaient les suivantes :

- Ecrire
- Tourner les pages

- Ramasser les objets
- Manger
- Empiler, superposer
- Soulever des objets larges et légers
- Soulever des objets larges et lourds

Le patient était confortablement assis devant une table sur laquelle étaient installés les éléments composant les différentes tâches motrices du Jebsen Taylor Test. Avant chaque test, nous nous sommes assurés que le patient avait bien compris les instructions et nous lui faisons faire la tâche avec la main saine, puis ils le réalisaient avec la main parétique. Chaque test était chronométré (vitesse d'exécution) et le temps était additionné pour obtenir un temps global. Ces tests étaient répétés trois fois et le temps global a été moyenné.



Wrist-tapping
(WT)



Test des 9 chevilles
(NPH)



Jebsen Taylor Test
(JTT)



Dynamomètre
(GF)



Pont de Wheastone
(WH)

Figure 14 : Différents tests moteurs utilisés au cours de nos protocoles PAS et rPAS

Nous allons présenter en suivant, les spécificités de chaque étude : protocole PAS/ protocole rPAS ; Sujets sains /patients hémiplegiques.

.2.2.2. SUJETS SAINS

.2.2.2.1. PAS

Ce protocole a été réalisé chez 17 sujets sains volontaires (9 hommes) âgés de 22 à 45 ans (moyenne $30,5 \pm 6,3$ ans).

L'examen neurologique était normal, ils ne présentaient pas de contre-indication à l'utilisation de la TMS.

.2.2.2.1.1. Mesures simultanées des PEM des muscles ECR et FCR ou FDI

Simultanément étaient enregistrées l'activité électrique musculaire du muscle **ECR** et selon la randomisation celle du muscle antagoniste : le muscle **Flexor Carpi Radialis (FCR)**, muscle fléchisseur du poignet (chez 7 sujets), ou bien d'un muscle adjacent : **le premier interosseux dorsal (FDI)**, un muscle des doigts (chez 7 sujets). Cela permettait ainsi de mesurer simultanément le PEM du muscle ECR et selon la randomisation le PEM du muscle FCR, ou du muscle FDI, obtenus par stimulation magnétique corticale en regard du cortex moteur, au niveau du « *hot spot* » réel du muscle ECR.

.2.2.2.1.2. Paramètres d'excitabilité intracorticale : Inhibition et

Facilitation Intracorticale

L'inhibition intracorticale (sICI) et la facilitation intracorticale (ICF) ont été étudiées selon la méthode de Kujirai [106], chez 6 sujets sains.

Le seuil moteur sous mouvement (AMT) du muscle ECR était mesuré, correspondant au seuil d'apparition du PEM du muscle ECR alors que muscle était contracté à 10 % de sa force maximale. Par convention il s'agit de l'intensité minimale pour évoquer un PEM $\geq 100 \mu\text{V}$ d'amplitude dans 5 essais sur 10.

L'intensité de la stimulation magnétique conditionnante était réglée à 80% AMT, et l'intensité de stimulation magnétique test était déterminée afin d'obtenir un PEM du muscle ECR stable de 1 à 1,5mV d'amplitude sur le scope.

Pour chaque acquisition, 10 mesures de la surface du PEM test (stimulation magnétique simple choc) et 10 mesures de la surface du PEM conditionné exprimé en pourcentage du PEM test (stimulation magnétique double choc), étaient randomisées.

L'intervalle de temps entre les deux chocs était de 3 ms pour l'Inhibition intracorticale et de 12 ms pour la Facilitation intracorticale.

Ces mesures par stimulation magnétique double choc étaient répétées dans les mêmes conditions (même intervalles de temps) après environ 15-25 minutes la fin de l'intervention. Si l'amplitude du PEM était facilitée après la PAS, l'intensité de stimulation magnétique était ajustée pour obtenir une amplitude du PEM test d'environ 1 mV, du même ordre qu'avant l'intervention.

.2.2.2.1.3. Paramètres d'excitabilité périphérique

Le *M max* était obtenu en moyennant les mesures (N=5) de la surface de la réponse motrice directe du muscle ECR à une stimulation électrique du nerf radial appliquée à une intensité supra maximale, réalisées par électromyographie avant et après la PAS.

Cette mesure est douloureuse pour les sujets candides, et nous ne l'avons donc faite que chez 10 sujets sains. Nous ne l'avons pas réalisée dans les autres expériences pour ces raisons, en particuliers chez les patients.

.2.2.2.1.4. Tests moteurs

Dans ce protocole chez le sujet sain, nous avons utilisé, effectués avec la main droite :

- Le Wrist-tapping
- Le Pont de Wheastone

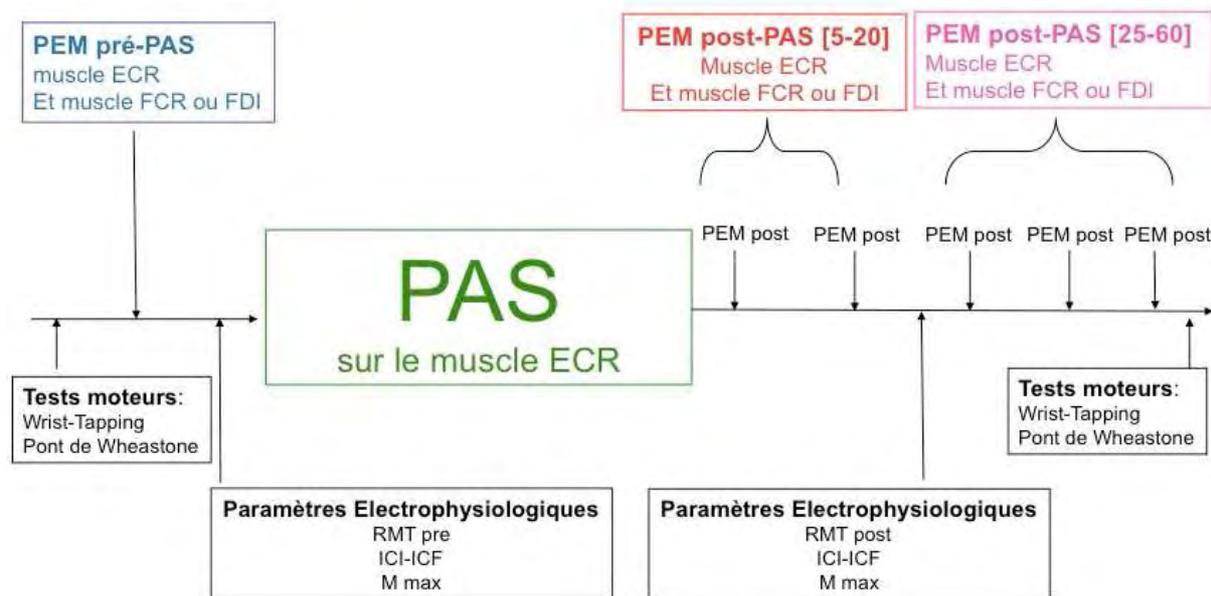


Figure 15: Schéma Expérimental du protocole PAS chez les sujets sains

.2.2.2.1.5. Expériences contrôles

Plusieurs expériences contrôles ont été réalisées

Etude l'effet d'une stimulation électrique seule

Chez 9 sujets, l'effet de la stimulation électrique périphérique, selon les mêmes caractéristiques que celles décrites dans le protocole PAS, appliquée de façon isolée sous forme d'un train de 500 ms formé de 5 chocs, répétée à la fréquence de 1 Hz, pendant 30 minutes a été étudié.

Etude de l'effet d'une stimulation corticale seule

Chez 1 sujet, l'effet d'une stimulation magnétique corticale, appliquée de façon isolée selon les mêmes caractéristiques que celles décrites dans le protocole PAS, a été étudié.

Etude de l'effet du protocole PAS appliqué sur le muscle FCR

Chez 2 sujets l'effet du protocole PAS appliqué sur le muscle FCR a été étudié. La stimulation électrique périphérique était appliquée sur le muscle FCR, précédant de 25

ms la stimulation magnétique appliquée au niveau du Hot Spot du muscle FCR, selon les mêmes caractéristiques que dans le protocole PAS précédemment décrit.

Effet d'un protocole PAS où la stimulation électrique est cutanée pure

Chez 7 sujets, l'effet du protocole PAS selon les caractéristiques habituelles déjà décrites, mais où la stimulation électrique était cutanée pure, a été étudié.

La stimulation électrique était appliquée à l'aide d'électrodes bipolaires de surface (2cm² en argent, plates) au niveau de la peau dans la tabatière anatomique en distalité de l'avant-bras (au niveau de la branche superficielle du nerf radial). L'intensité était d'environ 1,5-2 x le seuil de perception.

.2.2.2.2. rPAS

Ce protocole a été réalisé chez 12 sujets sains (8 femmes) âgés de 21 à 48 ans (moyenne $28 \pm 2,2$ ans)

L'examen neurologique était normal, ils ne présentaient pas de contre-indication à l'utilisation de la TMS.

.2.2.2.2.1. Paramètres électrophysiologiques

Les paramètres d'excitabilité corticale étudiés étaient les variations d'amplitude du PEM du muscle ECR, le seuil moteur au repos et sous mouvement (RMT et AMT) avant et après l'intervention.

.2.2.2.2.2. Paramètres Moteurs

Dans ce protocole nous avons utilisé le test des 9 chevilles (Nine Peg Hole : NPH), réalisé avec la main droite et la main gauche

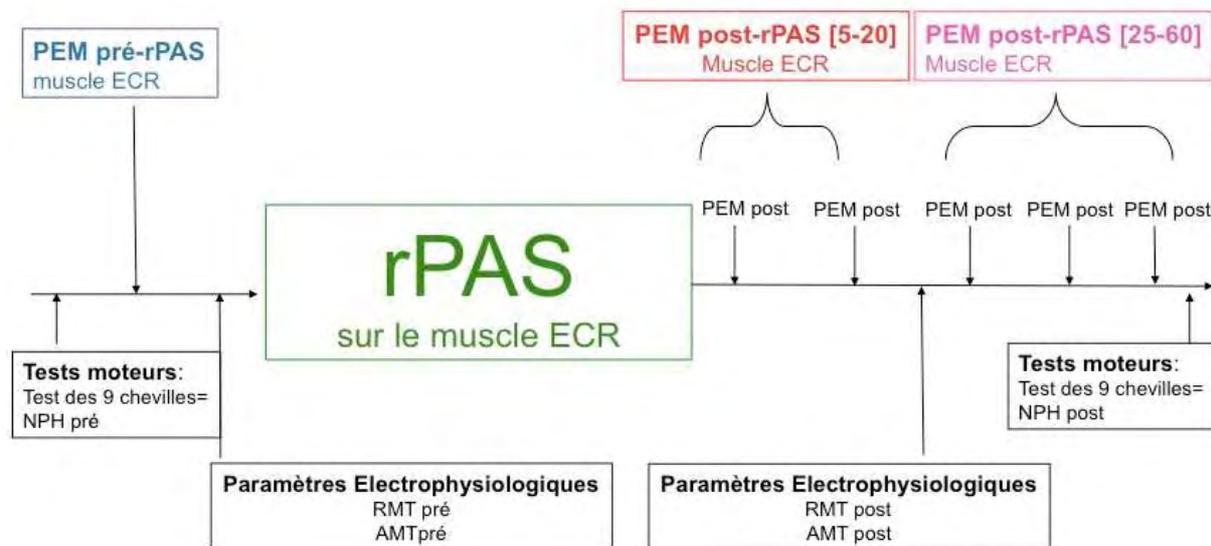


Figure 16: Schéma expérimental du protocole rPAS chez les sujets sains

.2.2.2.2.3. Expériences contrôles

Etude de l'effet d'une stimulation rTMS 5 Hz, appliquée de façon isolée

Selon les mêmes modalités précédemment décrites, l'effet d'une stimulation par rTMS, seule à une fréquence de 5 Hz, pendant 2 minutes a été étudié, chez 7 sujets.

Etude de la stimulation électrique à une fréquence de 5 Hz, appliquée de façon isolée

Selon les mêmes modalités précédemment décrites, l'effet d'une stimulation électrique du nerf radial, seule à une fréquence de 5 Hz, pendant 2 minutes a été étudié, chez 5 sujets

Etude de l'effet d'une stimulation rPAS avec un délai entre les 2 stimulations de 8 ms.

L'effet d'une session rPAS où la stimulation magnétique transcrânienne était précédée de 8 ms par la stimulation électrique périphérique, a été étudié selon toujours les mêmes modalités déjà décrites, chez 5 sujets.

.2.2.3. SUJETS HEMIPLEGIQUES

Les patients ont été inclus dans le protocole dont le CHU de Toulouse était le promoteur et Mr le Professeur Chollet l'investigateur principal (Etude 0204208). L'accord du Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Toulouse I avait été obtenu le 17 Mars 2003. Un amendement a été accepté le 20 avril 2007 afin de remplacer la stimulation de type PAS par une stimulation de type rPAS.

Les patients ont tous signé un consentement éclairé avant d'être inclus.

L'intervention de type PAS ou rPAS était réalisée durant le 1^{er} mois (session 1), 5^{ème} mois (session 2) et le 12^{ème} mois (session 3) après l'AVC.

Au début de chaque session, le niveau de déficiences des patients était évalué grâce au Fugl Meyer Scale.

Critères d'inclusion :

- Age compris entre 18 et 85 ans
- Accident Vasculaire Cérébral secondaire à un premier infarctus ischémique sous-cortical
- Premier épisode symptomatique d'origine vasculaire
- Déficit moteur ou sensitivo-moteur constitué de la main
- Identification en neuro-imagerie d'un infarctus sous cortical ou du tronc cérébral
- Sujet ayant signé le consentement éclairé
- Sujet affilié au régime de la sécurité sociale

Critères d'exclusion :

- Antécédents d'épilepsie ou de crise convulsive
- Présence d'une contre-indication à utilisation de stimulations magnétiques :
- Clips chirurgicaux, sutures métalliques, agrafes, stent

- Matériel d'ostéosynthèse sur la tête ou le cou
- Stimulateur cardiaque
- Prothèse auditive implantée
- Corps étranger oculaire, éclats d'obus, balles
- Travailleur des métaux
- Valve cardiaque, matériel endovasculaire
- Valve de dérivation ventriculaire
- Pace-maker ou neurostimulateur
- Patient incapable majeur, sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle

.2.2.3.1. PAS

Ce protocole est tout à fait superposable à celui réalisé chez les sujets sains. La stimulation électrique est appliquée au niveau du muscle ECR parétique et la stimulation magnétique corticale au niveau de l'hémisphère lésé.

6 patients ont été inclus (tous des hommes), avec une moyenne d'âge = 56,8 ± 8,6 ans.

Aucun ne prenait de traitement gabamimétique direct ou indirect au moment des évaluations.

Patient	Age	Déficit	Localisation de la lésion
1	50	Hémiplégie Droite	Capsule interne
2	57	Hémiplégie Gauche	Capsule interne
3	58	Hémiplégie Gauche	Protubérance
4	43	Hémiplégie Droite	Capsule interne
5	71	Hémiplégie Gauche	Capsule interne
6	62	Hémiplégie Droite	Protubérance

.2.2.3.1.1. Paramètres électrophysiologiques

Les variations d'amplitude du PEM du muscle ECR et le seuil moteur au repos ont été mesurés.

.2.2.3.1.2. Paramètres comportementaux moteurs

Nous avons utilisé, réalisé avec la main saine et la main lésée

- Le Wrist-tapping (WT)
- La Pont de Wheastone (WH)

Ce protocole était long : installation du sujet, stimulation PAS... il durait plus de 2 heures consécutives.

Après l'inclusion des deux premiers patients, nous avons pu noter une grande fatigue des patients ; Les tests moteurs étaient difficilement réalisables et les résultats ininterprétables. Nous avons donc arrêté d'effectuer les tests moteurs pour nous concentrer sur les paramètres électrophysiologiques.

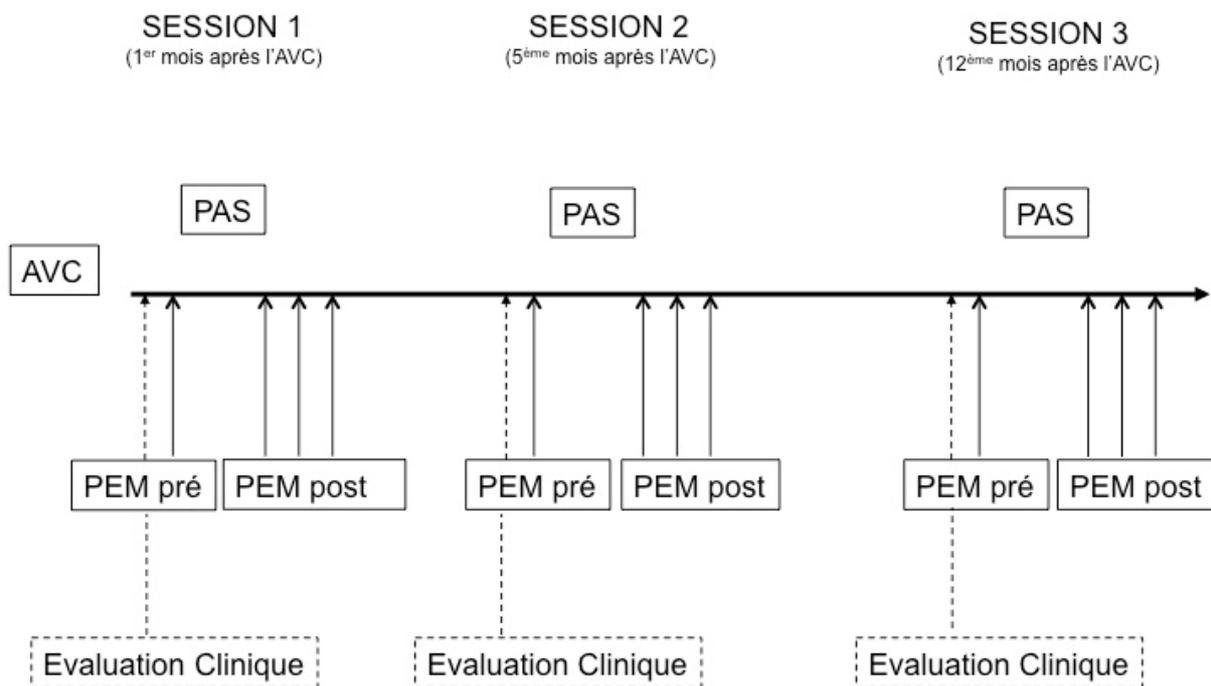


Figure 17: Schéma expérimental du protocole PAS chez les patients hémipariés

.2.2.3.2. *rPAS*

Ce protocole est tout à fait superposable à celui réalisé chez les sujets sains. La stimulation électrique est appliquée au niveau du nerf radial du côté hémipariés et la stimulation magnétique corticale au niveau de l'hémisphère lésé.

Trois patients ont été inclus, aucun ne prenait de médicament gabamimétique au moment des évaluations :

Patient	Age	Sexe	Localisation AVC	Déficit
1	59	1	capsulo-thalamique	Hémiplégie Gauche
2	62	1	protubérance	Hémiplégie Droite
3	79	2	corona-radiata	Hémiplégie Droite

.2.2.3.2.1. Paramètres électrophysiologiques

Les variations d'amplitude du PEM du muscle ECR et le seuil moteur au repos et sous mouvement (RMT et AMT) ont été mesurés.

.2.2.3.2.2. Paramètres comportementaux moteurs

Ces tests étaient réalisés avec la main lésée :

- Le Jebsen Taylor Test (JTT)
- Le Test des 9 chevilles (NPH)
- Le dynamomètre, mesurant la force de préhension globale (GF grip force)
- Le pont de Wheastone, mesurant la force des muscles extenseurs du poignet (WH Wheastone)
- Le Wrist Tapping (WT)

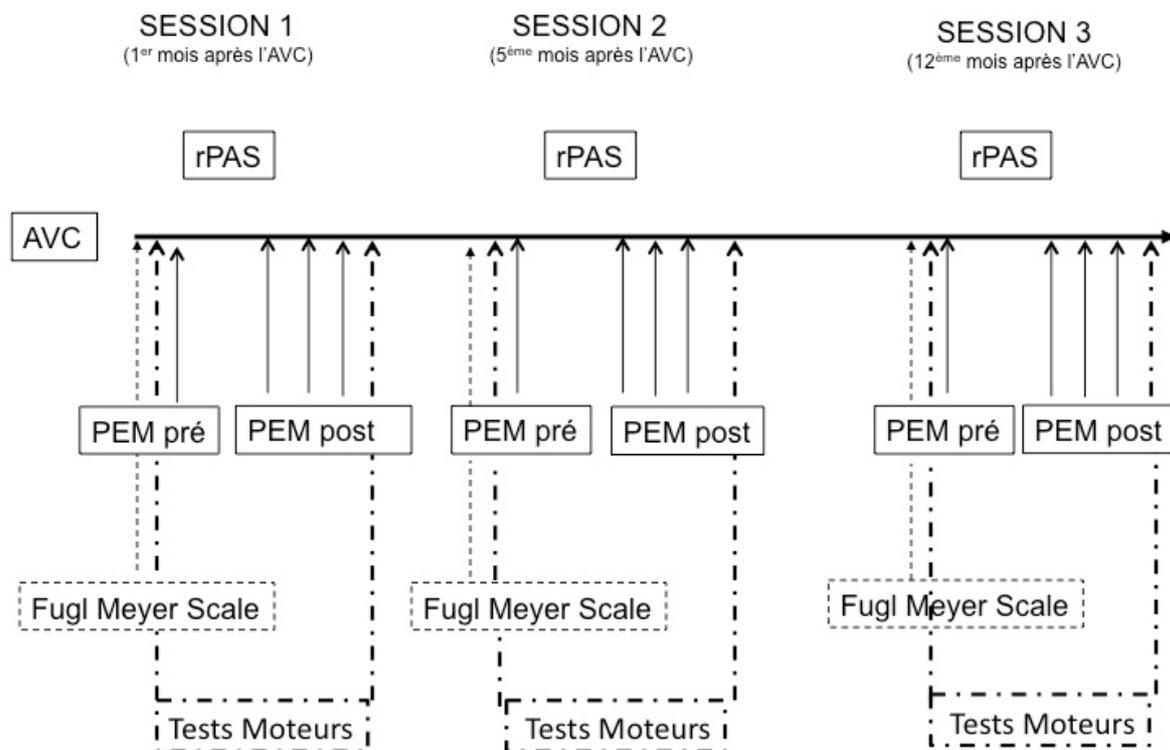


Figure 18 : Schéma expérimental du protocole rPAS chez les patients hémiparétiques

.2.3. Analyse et présentation des résultats

Le critère principal de jugement est la **variation de la surface du PEM** au cours du temps en comparant la surface du PEM avant l'intervention (**PEM pré**) et la surface des PEM après la stimulation combinée (**PEM post**).

La surface des PEM mesurés entre 5 et 20 minutes après la fin de la PAS ont été moyennés (PEM post [5-20']), ainsi que ceux mesurés au delà de 20 minutes après la fin de l'PAS (PEM post [25-60']).

Nous n'avons pas mesuré le M-max chez tous les sujets, nous ne pouvons donc pas exprimer la surface du PEM en fonction du M-max.

On parle de **facilitation du PEM** lorsque la surface du PEM après l'intervention est plus grande que celle avant l'intervention, et inversement pour une inhibition.

Chez les sujets sains, les résultats de l'effet d'une session PAS ou d'une session rPAS, sont exprimés en moyenne de surface du PEM \pm erreur standard moyenne (SEM).

Pour les expériences contrôles chez les sujets sains, les résultats des PEM post sont exprimés en pourcentage du PEM pré \pm erreur standard moyenne (SEM).

Chez les patients, les effets d'une session PAS, lorsqu'une analyse statistique est réalisée, sont exprimés en moyenne de surface du PEM \pm erreur standard moyenne (SEM).

Les résultats présentés patient par patient, sont exprimés sous forme de PEM post exprimés en pourcentage du PEM pré \pm erreur standard moyenne (SEM).

Aucun sujet ou patient n'a rapporté d'effet indésirable, dans aucune des études, en dehors d'une sensation de fatigue, plus fréquente chez les patients.

. RÉSULTATS

.1. 1. Sujets sains

.1.1. PAS

Les principaux résultats obtenus ont fait l'objet d'une publication (cf annexe n°2)

« Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by prolonged associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients.»

E. Castel - Lacanal, A. Gerdelat-Mas, I. Loubinoux, P. Marque and M. Simonetta Moreau

Exp Brain Research 2007, 180 (1) :113-22

.1.1.1. Paramètres électrophysiologiques

.1.1.1.1. Variation de surface du PEM

Analyse descriptive

Muscle ECR

La surface du PEM pré-PAS était en moyenne de $1,12 \pm 0,2$ mV (n=17), l'intensité de stimulation pour obtenir le PEM était en moyenne de $59,3 \% \pm 2,43\%$ (entre 41% et 71%) de l'intensité maximale du stimulateur.

Une facilitation du PEM post-PAS du muscle ECR par rapport au PEM pré-PAS a été retrouvée chez tous les sujets, sauf un (16/17 sujets). La moyenne de la facilitation post-PAS[5-20'] était égale à $+41,3\% \pm 22\%$, et celle post-PAS[25-60'] était égale à $+41,4\% \pm 23\%$.

Les résultats étaient variables d'un sujet à l'autre pour :

- l'importance de la facilitation post-PAS ($+12$ - $+345$ %, 13 sujets/17 ayant une facilitation supérieure à $+20$ %),
- la survenue de l'effet par rapport à la fin de la stimulation combinée (précoce [5-20' post-PAS] pour 14 sujets, secondaire [$> 20'$ post-PAS] pour 2 sujets)
- la durée de la facilitation (elle dure moins de 30 minutes pour 4 sujets, elle persiste au-delà de 30 minutes après la stimulation combinée pour 12 sujets, et a duré plus

de 2 heures chez le seul sujet chez qui l'expérience a pu être menée pendant 6 heures).

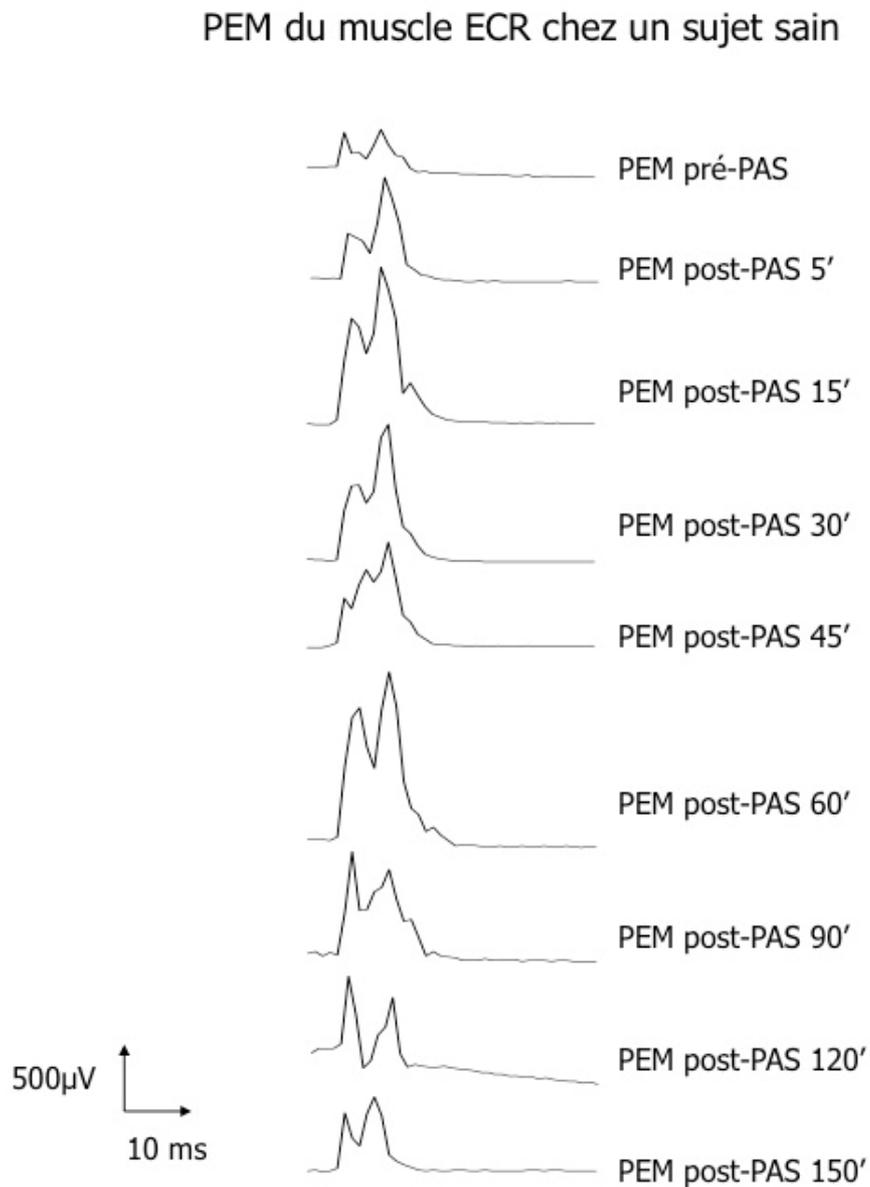


Figure 19: Effets d'une session PAS sur la surface du PEM redressé (moyenne de 2 fois 10 mesures) du muscle ECR chez un sujet, mesures réalisées pendant plus de 150 minutes.

.1.1.1.1. Muscle FCR

5 sujets sur 7 ont présenté une facilitation du PEM post-PAS du muscle FCR par rapport au PEM pré-PAS. La moyenne de la facilitation post-PAS[5-20'] était égale à $+20\% \pm 28,3\%$, et celle post-PAS[25-60'] était égale à $+29\% \pm 29\%$.

Parmi ces 5 sujets ayant une facilitation du PEM du muscle FCR, les résultats étaient aussi très variables d'un sujet à l'autre du point de vue de :

- l'importance de la facilitation ($+24$ - $+91\%$, les 5 sujets ayant une facilitation $> +20\%$),
- de la survenue de l'effet (précoce pour 3 sujets, tardive pour 2).

La durée de la facilitation était au delà de 30 minutes après l'intervention PAS pour les 5 sujets, chez un sujet l'effet ayant duré plus de 2 heures).

.1.1.1.2. Muscle FDI

5 sujets sur 7 ont présenté une facilitation du PEM post-PAS du muscle FDI par rapport au PEM pré-PAS. La moyenne de la facilitation post-PAS[5-20'] était égale à $-6\% \pm 19\%$, et celle post-PAS[25-60'] était égale à $-9\% \pm 26\%$.

Les résultats étaient aussi variables d'un sujet à l'autre du point de vue de

- l'importance de la facilitation ($+11$ - $+121\%$, 4 sujets/7 ayant une facilitation $> +20\%$),
- de la survenue de l'effet (précoce pour 3 sujets, tardive pour 2 sujets),
- de la durée de la facilitation (au delà de 30 minutes après la stimulation combinée pour 3 sujets / 7).

.1.1.1.3. Analyse statistique

L'ANOVA en mesures répétées à 2 facteurs (muscle x stimulation) montrait un **effet muscle** statistiquement significatif : **F(2,28)=9,17, p=0,0008** mais pas d'effet stimulation (F(2,56)=0,30, p= 0,74). L'analyse *a posteriori* (test de Tukey) montrait une différence significative entre le muscle ECR et le muscle FDI (p=0,005), et entre le

muscle FCR et le muscle FDI ($p=0,0008$), et l'absence de différence significative entre les muscles ECR et FCR ($p=0.327$).

Cet effet muscle s'explique par le fait que la surface du PEM du muscle FDI était significativement plus grande que celle du PEM des muscles ECR et FCR indépendamment du facteur stimulation.

L'ANOVA en mesures répétées à 1 facteur (effet stimulation) montrait :

- pour le muscle ECR un **effet stimulation** statistiquement significatif **$F(2,32)=5.96$, $p=0.007$** ($n=17$), avec pour l'analyse *a posteriori* (test de Tukey) une différence significative entre le **PEM pré-PAS et le PEM post- PAS[5-20']** ($p=0.02$), et entre le **PEM pré-PAS et le PEM post-PAS[25-60']** ($p=0.02$), et l'absence de différence entre le PEM post-PAS[5-20'] et le PEM post-PAS[25-60']($p=0,999$).

- pour les muscles FCR et FDI une absence d'effet stimulation statistiquement significatif : Pour le muscle FCR: $F(2,12)=2.5$, $p=0.12$ ($n=7$), et pour le muscle FDI : $F(2,12)=0.8$, $p=0.92$ ($n=7$).

Les résultats sont présentés au niveau de la figure n°20.

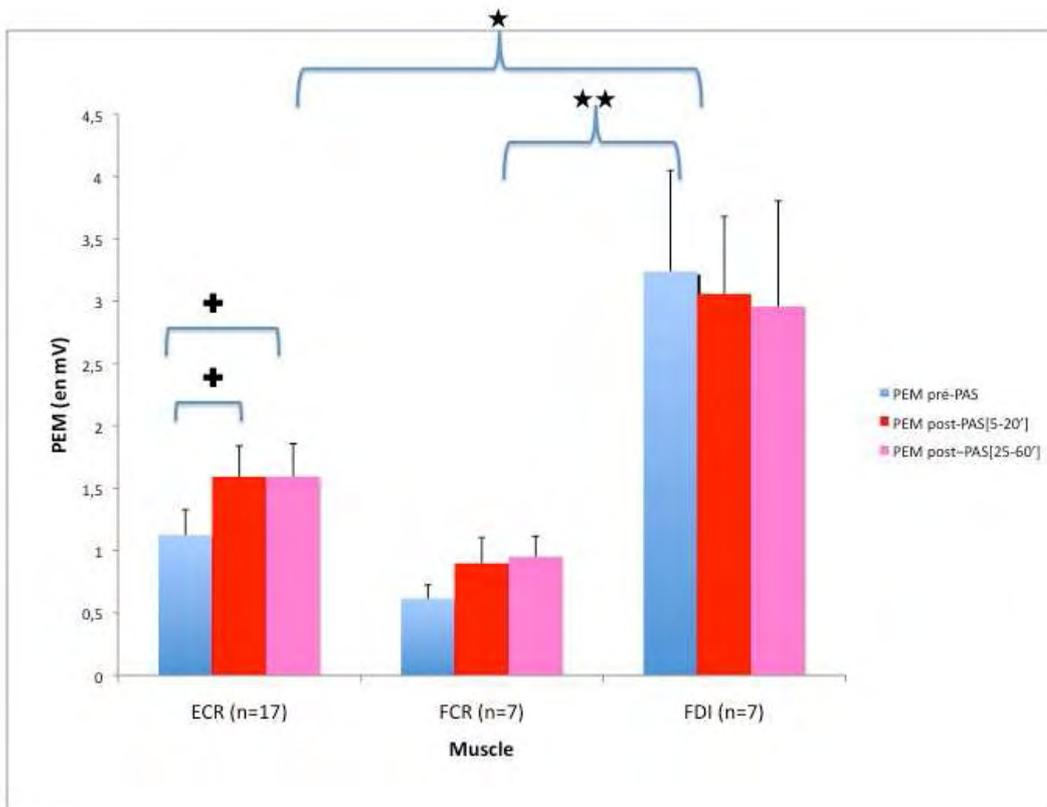


Figure 20: Effets d'une session PAS, chez les sujets sains, sur les PEM des muscles ECR, FCR et FDI
 ANOVA en mesures répétées à 2 facteurs : $F= 9,17$ $p<0,001$; tests à postériori $p<0,01$, $p<0,001$
 ANOVA en mesures répétées pour le muscle ECR $F= 5,96$, $p<0,01$; tests à postériori $p = 0,02$.

.1.1.1.2. Seuil Moteur au repos (RMT) du muscle ECR

Il existe une **diminution significative** du seuil moteur au repos après l'intervention PAS (RMT post-PAS = 49.8% +/- 3.1) par rapport au seuil moteur avant l'intervention PAS (RMT pré-PAS = 50.6% +/- 2.9) : **t-student $p=0,0429$** (n=11). Seulement 11 sujets ont été explorés sur ce paramètre par manque de temps.

Les résultats sont présentés figure n°21.

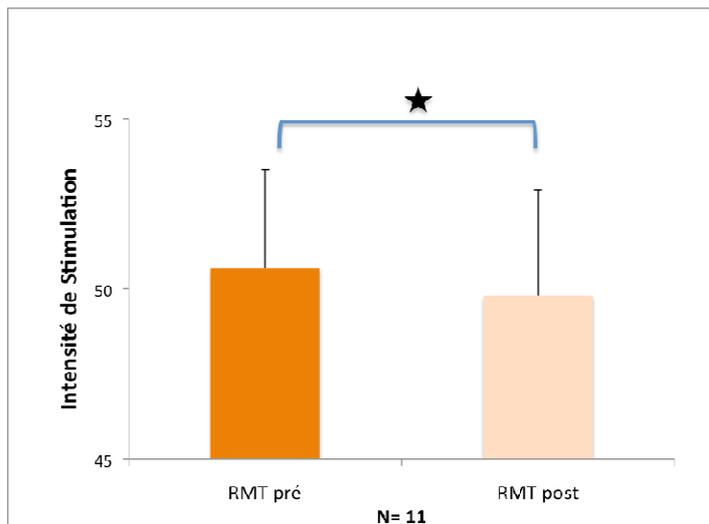


Figure 21: Effets d'une session PAS sur les variations du seuil moteur au repos (RMT) chez 11 sujets sains

t-Student $p < 0,05$

Une **corrélation négative** entre **l'importance de la facilitation post-PAS[25-60']** (variation du PEM pré et post PAS = Δ PEM) et la **diminution du seuil moteur** (variation du RMT pré et post PAS = Δ RMT) a été mise en évidence par le test de Spearman ($r = -0,88$, $p < 0,0004$) : plus la facilitation post-PAS était grande, plus le seuil moteur s'abaissait.

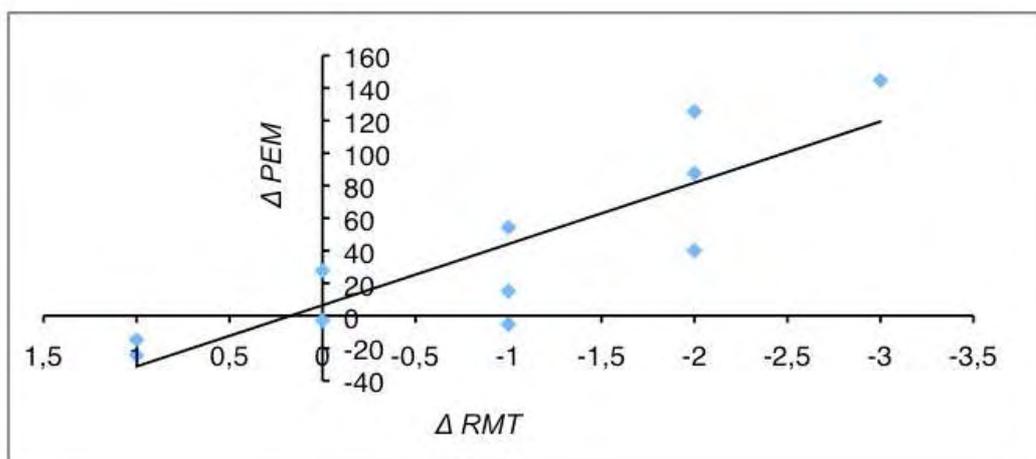


Figure 22: corrélation entre les variations de surface du PEM du muscle ECR (Δ PEM) et des variations du seuil moteur au repos (Δ RMT)

Test de Spearman: $r = -0,88$ $p = < 0,001$.

.1.1.1.3. Inhibition et Facilitation intracorticale (SICI et ICF)

L'ANOVA en mesures répétées à 2 facteurs : facteur « intervalle de temps » entre les deux chocs (3 ms pour la SICI, et 12 ms pour l'ICF), et facteur stimulation (PEM conditionné exprimé en pourcentage du PEM test, avant et après PAS), montre un **effet « intervalle de temps »** significatif : $F(1,10)=20,4$, $p=0,001$ (n=6), et l'absence d'effet stimulation ($F(1,10) = 0,33$, $p= 0,58$).

La moyenne de la SICI pré-PAS = 55,2% ± 16,4%, SICI post-PAS= 72,2 % ± 28,6%

La moyenne de l'ICF pré-PAS= 141% ± 47%, l'ICF post-PAS= 136,3% ± 37,5%.

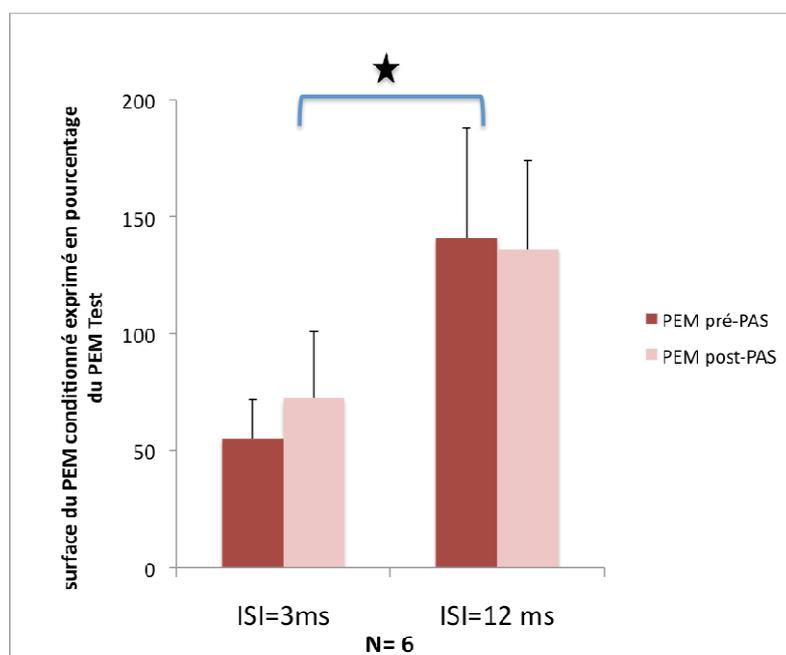


Figure 23 : Effets d'une session PAS sur le PEM conditionné, exprimé en pourcentage du PEM test, en fonction de l'intervalle de temps (ISI) entre les deux chocs.

ANOVA en mesures répétées, effet intervalle de temps $F=20,4$, $p= 0,001$

Ces résultats confirment l'existence d'une diminution significative de la surface moyenne du PEM en stimulation magnétique double choc par rapport à la stimulation test (inhibition intracorticale) pour des intervalles courts entre les 2 chocs (3 ms), et l'existence d'une augmentation significative de la surface moyenne du PEM en

stimulation magnétique double choc (facilitation intracorticale) pour des intervalles de temps plus longs (12 ms). Le niveau de cette inhibition et cette facilitation intracorticales faisant intervenir les interneurons inhibiteurs ou facilitateurs n'est pas modifié de manière significative par la stimulation combinée.

.1.1.1.4. M-Max

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre la surface moyenne du M max avant et après PAS : M max pré-PAS = 3,371 mV +/- 0,347, M max post-PAS = 3,66 mV +/- 0,383, t-student p=0.43 (n=10).

Notre protocole PAS ciblant le muscle ECR chez le sujet sain induit une facilitation spécifique du PEM du muscle ECR, traduisant une augmentation de l'excitabilité corticale, corrélée à une diminution du seuil moteur au repos. Ces résultats ne sont pas dus à une modification de l'inhibition Gabaergique de type A ni de la facilitation intracorticale glutamaergique explorée selon les méthodes décrites par Kujirai.

.1.1.2. Tests moteurs

.1.1.2.1. Wrist-tapping

Une **diminution significative** du nombre de frappes a été observée après l'intervention PAS (WT post-PAS = 66.7 +/- 2.9) par rapport au nombre de frappes avant l'intervention PAS (WT pré-PAS = 70.6 +/- 2.7) : **t-student $p < 0,02$** (n=10). Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la facilitation du PEM post-PAS (variation du PEM pré et post PAS) et la diminution du nombre de frappes après PAS (variation du nombre de frappes).

.1.1.2.2. Pont de Wheastone

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre la force moyenne mesurée avant et après l'intervention PAS (WH pré-PAS = 59.1 N +/- 6.9, WH post-PAS = 53.3N +/- 4.9) : t-student, $p = 0,0656$ (n=10). La force de l'extension a tendance à diminuer, comme pour le test Wrist-Tapping, même si les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

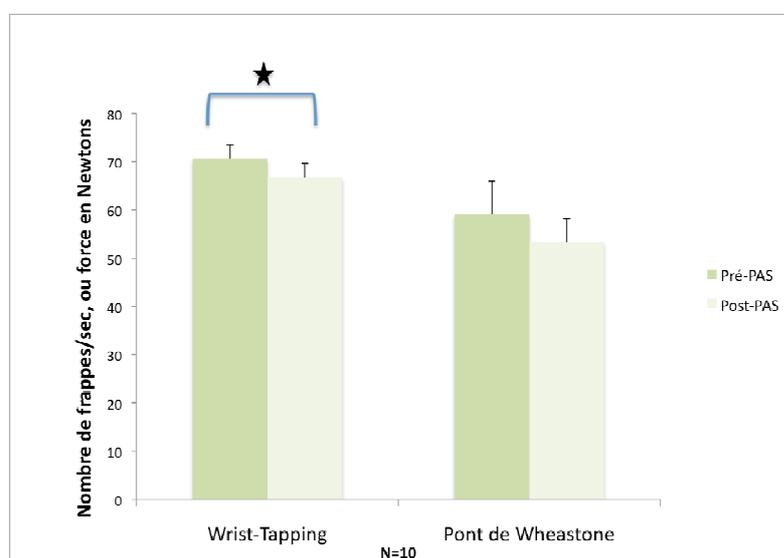


Figure 24 : Effets d'une session PAS chez 10 sujets sains, sur les performances motrices

Wrist-Tapping (WT, exprimé en nombres de frappes en 10 sec) et pont de Wheastone (WH en Newtons)

T-student : $p = 0,02$

Notre protocole PAS chez le sujet sain s'accompagne d'une diminution des performances motrices.

.1.1.3. Expériences contrôles

.1.1.3.1. Etude de l'effet d'une stimulation électrique seule

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la surface du PEM du muscle ECR mesurée avant et après stimulation périphérique isolée. La moyenne de la facilitation post-Stim[5-20'] était égale à $-9\% \pm 3,9\%$, et celle post-Stim [25-40'] était égale à $+4\% \pm 3,7\%$; (ANOVA $F(2,16)= 1.22, p=0.22, n=9$).

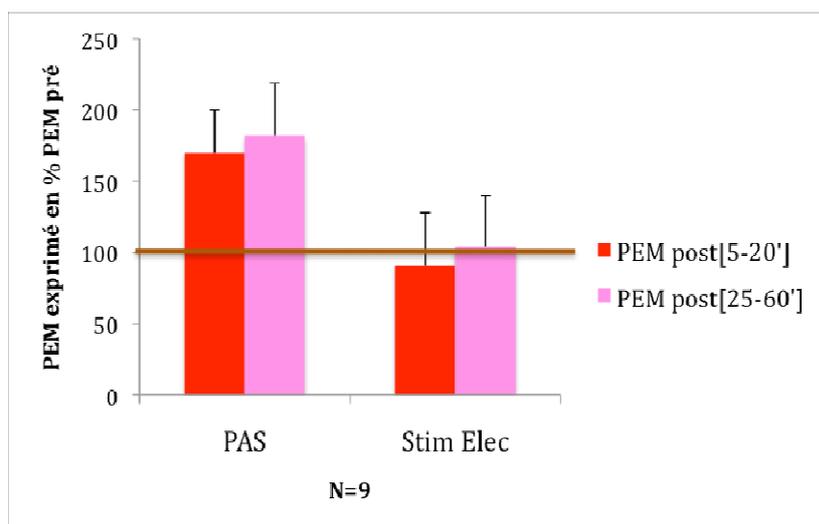


Figure 25 : comparaison de l'effet d'une intervention de type PAS et d'une intervention de type stimulation électrique répétée, sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) chez 9 sujets sains.

.1.1.3.2. Etude l'effet d'une stimulation corticale magnétique seule

Chez un sujet, la surface du PEM du muscle ECR restait inchangée après la stimulation magnétique isolée appliquée pendant 30 minutes ; alors que chez ce même sujet la surface du PEM du muscle ECR était nettement augmentée après stimulation combinée.

Les résultats sont présentés figure n°26.

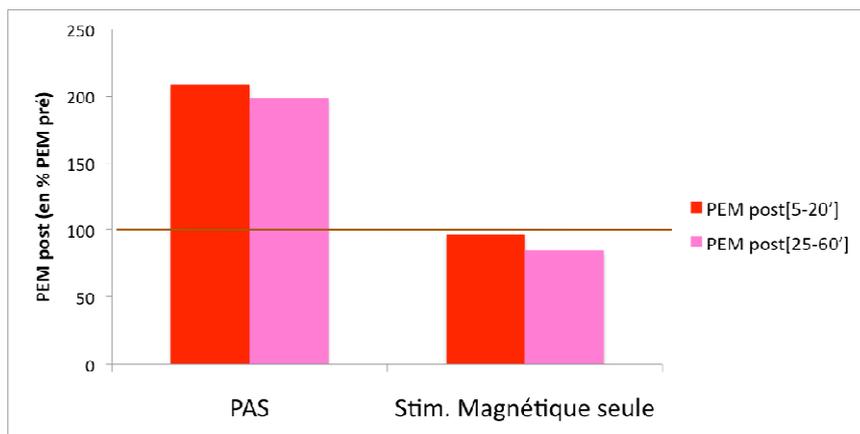


Figure 26: comparaison de l'effet d'une intervention de type PAS et d'une stimulation magnétique seule, sur le PEM post exprimé en pourcentage du PEM pré, chez 1 sujet sain

La stimulation électrique périphérique seule ou magnétique corticale seule n'induit pas de facilitation du PEM de modification de l'excitabilité corticale.

.1.1.3.3. Etude de l'effet du protocole PAS sur le muscle FCR

Chez les 2 sujets testés, la PAS appliquée au niveau du muscle FCR (stimulation périphérique sur le muscle FCR couplée à la stimulation corticale) induisait une facilitation du PEM du muscle FCR plus importante que celle enregistrée simultanément sur le muscle ECR :

Sujet 1 :

PEM FCR post [25-40'] = +154%, PEM ECR post [25-40'] = +76%

Sujet 2 :

PEM FCR post [25-40'] = +125%, PEM ECR post [25-40'] = -12%

.1.1.3.4. Effet d'un protocole PAS où la stimulation électrique est cutanée pure

Les 7 sujets testés ont présenté une facilitation du PEM du muscle ECR après l'intervention PAS. La moyenne de la facilitation post-PAS[5-20'] était égale à +17,9% ± 16%, et celle post-PAS[25-60'] était égale à +49,4% ± 22%.

L'importance de cette facilitation était variable selon les sujets (+18%- +350%).

En effet, lorsqu'on comparait chez ces 7 sujets le niveau de la facilitation post-PAS « stimulation cutanée pure» à celle obtenue après l'intervention PAS « stimulation du muscle ECR», 3 sujets avaient une facilitation moins importante, 3 sujets une facilitation plus importante et un sujet identique.

L'analyse statistique en ANOVA en mesures répétées n'a pas retrouvé de différence significative entre les effets du protocole PAS et le protocole PAS avec une stimulation électrique cutanée pure ($F(2,6) = 1,26 ; p = 0,29$).

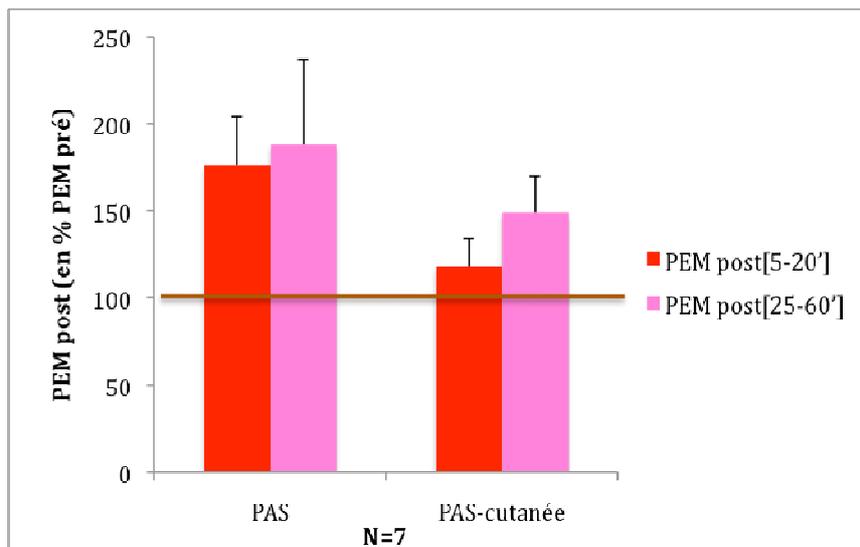


Figure 27 : comparaison de l'effet d'une intervention de type PAS et d'une intervention de type PAS avec une stimulation électrique cutanée pure

sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) chez 7 sujet sains.

Le protocole PAS où la stimulation électrique périphérique est de type cutanée pure induit aussi une augmentation de l'excitabilité corticale.

.1.2. rPAS

.1.2.1. Paramètres électrophysiologiques

.1.2.1.1. Variation de surface du PEM

La surface du PEM pré-PAS était en moyenne de $0,81 \pm 0,092$ mV, l'intensité de stimulation était en moyenne de $57,2\% \pm 1,5\%$ (entre 48% et 66%) de l'intensité maximale du stimulateur (n= 12 Sujets).

.1.2.1.1.1. Analyse descriptive

Une facilitation du PEM du muscle ECR post rPAS a été retrouvée chez 11/ 12 sujets. La moyenne de la facilitation post-rPAS[5-20'] était égale à $+2,8\% \pm 8,7\%$, et celle post-rPAS[25-60'] était égale à $+28,5\% \pm 12,5\%$.

Les résultats étaient variables entre les sujets concernant :

- L'importance de la facilitation du PEM post rPAS (+4-+154%) :
 - 8 sujets/12 ayant une facilitation supérieure à +20%
 - 3/12 ayant une facilitation inférieure à +10%.
- La survenue de la facilitation par rapport à la fin de la stimulation rPAS :
 - précoce dans les 20 premières minutes après la fin de la stimulation, pour les 8 sujets ayant une facilitation supérieure à +20% ;
 - tardive au delà de 20 minutes après la fin de la stimulation pour les 3 sujets ayant une facilitation inférieure à +10%
- La durée de la facilitation : l'effet durait plus de 45 minutes après la fin de la stimulation chez les 8 sujets ayant une facilitation supérieure à +20% et apparaissant précocement.

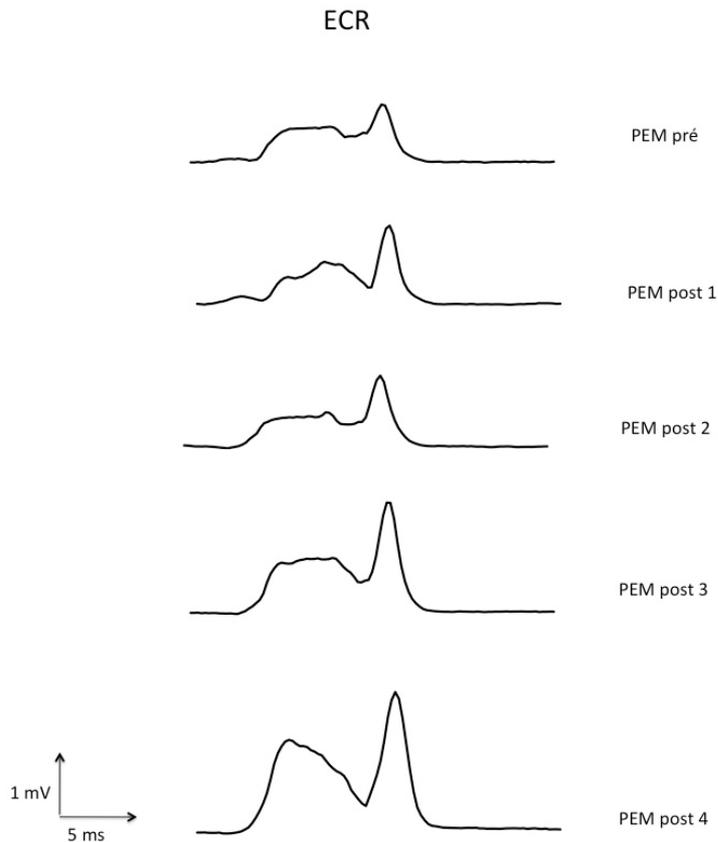


Figure 28 : Effet d'une session rPAS sur la surface du PEM redressé (moyenne de 2 fois 10 mesures) du muscle ECR chez un sujet.

.1.2.1.1.2. Analyse statistique

L'analyse en mesures répétées avec une ANOVA à 1 Facteur a retrouvé un facteur temps significatif : $F(2,22) = 6$, $p = 0,008$.

L'analyse à postériori a retrouvé une différence significative entre le PEM pré-rPAS et le PEM post-rPAS[25-60'] ($p=0,035$), entre le PEM post-rPAS[5-20'] et le PEM post-rPAS[25-60'] ($p = 0,003$), mais pas entre le PEM pré-rPAS et le PEM post-rPAS[5-20'] ($p = 0,9$).

Ces résultats sont présentés au niveau de la figure n°29.

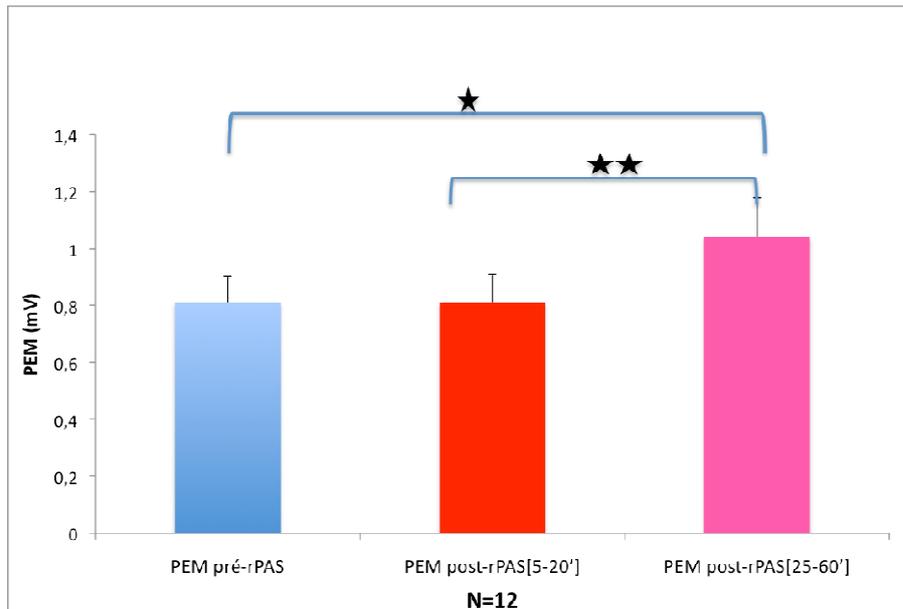


Figure 29 : Effet d'une session rPAS chez 12 sujets sains, sur le PEM du muscle ECR

ANOVA en mesures répétées (facteur Temps) $F= 6$, $p = 0,008$

Analyse à postériori : $p = 0,003$, $p = 0,035$.

Notre protocole rPAS ciblant le muscle ECR chez le sujet sain induit une facilitation du PEM du muscle ECR, traduisant une augmentation de l'excitabilité corticale

.1.2.1.2. Variations des seuils moteurs

Il n'y a pas de modification significative des seuils moteurs au repos et sous mouvement induit par une session rPAS dans ce groupe de 12 sujets.

.1.2.1.2.1. Seuil moteur au repos

RMT pré-rPAS = $51,3 \% \pm 1,12$; RMT post-rPAS = $50,7\% \pm 1,47$ (N=10) ; t-student : $p = 0,9$.

.1.2.1.2.2. Seuil moteur sous mouvement

AMT pré-rPAS = $41,8 \% \pm 1,47$; AMT post-rPAS = $39,8\% \pm 1,66$ (N= 8) ; t-student : $p = 0,25$

.1.2.2. Tests moteurs

.1.2.2.1.1. Réalisés avec la main du côté de la stimulation périphérique,

Il n'a pas été retrouvé de différence entre les performances au test des 9 chevilles induit par une session rPAS :

NPH pré-rPAS = 15,3 s ± 0,42 ; NPH post-rPAS = 15,12 s ± 0,35 (N=9) ; t-student : p = 0,292

.1.2.2.1.2. Réalisés avec la main controlatérale,

Par contre, il existait une diminution significative des performances :

NPH pré = 16,18 s ± 0,47 ; NPH post = 16,79 s ± 0,41 (N=9) ; t-student : p = 0,043.

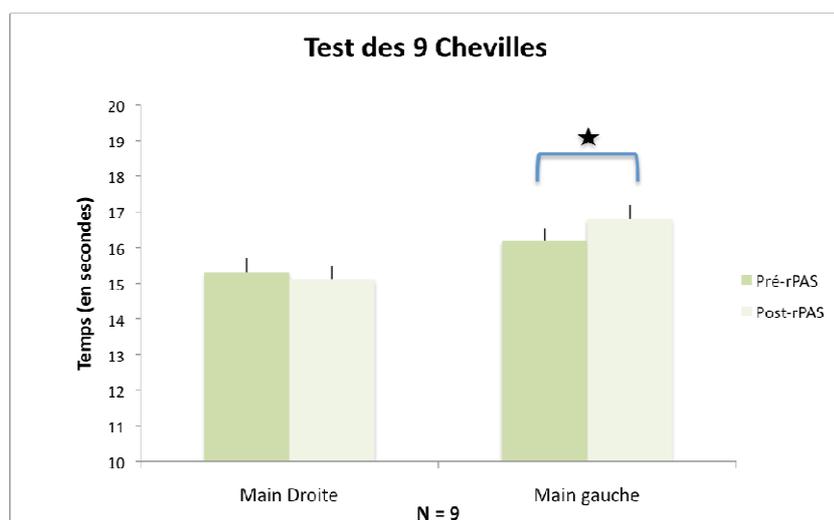


Figure 30 : Etude de l'effet d'une stimulation rPAS sur les performances au test des 9 chevilles (NPH), chez 9 sujets sains

t-student : p= 0,043.

Notre protocole rPAS chez le sujet sain s'accompagne d'une diminution des performances motrices de la main controlatérale à la stimulation.

.1.2.3. Expériences contrôles

.1.2.3.1. Etude de l'effet d'une stimulation rTMS seule

.1.2.3.1.1. Analyse descriptive :

Chez les 7 sujets testés une facilitation du PEM du muscle ECR post-rTMS seule a été observée. La moyenne de la facilitation post-rTMS[5-20'] était égale à +17,4% ± 11,8%, et celle post-rTMS[25-60'] était égale à +14,7% ± 10,3%.

6 des 7 sujets avaient une facilitation du PEM post-rTMS supérieure à +20% ; parmi ces 6 sujets, 5 avaient aussi une facilitation du PEM post-rPAS supérieure à +20%. Le sujet qui a eu une facilitation inférieure à +20% après la session rTMS avait aussi une facilitation inférieure +20% après une session rPAS.

Cette facilitation après session rTMS apparaissait précocement pour tous les sujets, dans les 15 minutes suivant la fin de la stimulation rTMS. Pour tous les sujets sauf un, la facilitation durait au delà de 30 minutes après la fin de la stimulation rTMS.

.1.2.3.1.2. Analyse Statistique :

L'analyse en mesures répétées avec une ANOVA à 1 Facteur n'a pas retrouvé de facteur temps significatif : ANOVA $F(2,6) = 1,19$ $p = 0,33$.

.1.2.3.1.3. Comparaison intervention rPAS/rTMS :

Lorsque l'on compare chez ces 7 sujets, l'effet d'une session rPAS et une session rTMS avec une ANOVA en mesures répétées à 2 facteurs : facteur temps, facteur stimulation, On retrouve un effet temps significatif, mais pas d'interaction temps/stimulation significative :

- Effet Temps : $F(2,24) = 8,35$ $p = 0,041$
- Interaction temps x stimulation : $F(2,24) = 7,191$ $p = 0,09$

Ces résultats sont présentés au niveau de la figure n°31.

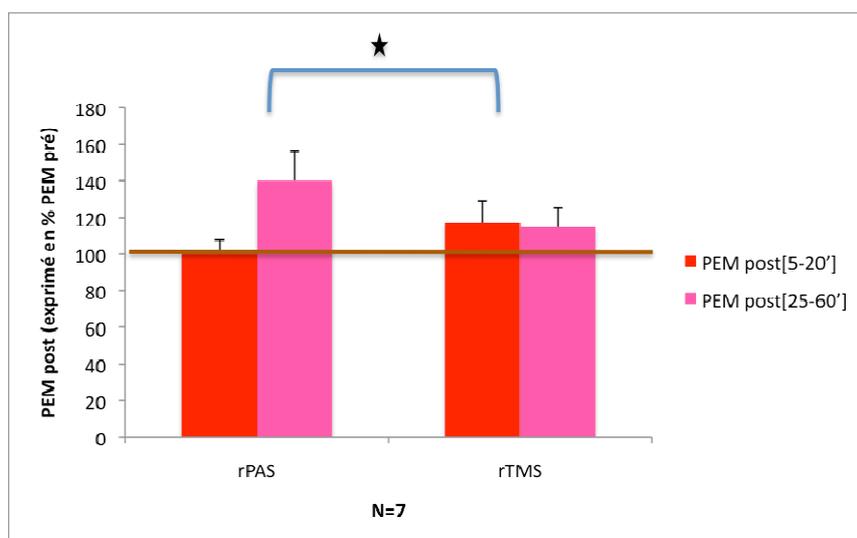


Figure 31 : comparaison de l'effet d'une intervention de type rPAS et d'une intervention de type rTMS, sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) chez 7 sujets sains.

ANOVA en mesures répétées : Facteur temps : $F= 8,35$; $p=0,041$

.1.2.3.2. Etude de l'effet d'une stimulation électrique appliquée de façon isolée.

Une facilitation du PEM du muscle ECR post-Stim n'a été observée que chez 2 des 5 sujets testés et était supérieure à +20%. La moyenne de la facilitation post-Stim[5-20'] pour les 5 sujets était égale à $-10,11\% \pm 1,6\%$, et celle post-Stim[25-60'] était égale à $+4,7\% \pm 2,2\%$.

L'analyse réalisée à l'aide d'un test non paramétrique de Friedman n'a pas retrouvé d'effet significatif ($p=0,247$).

Chez ces 5 sujets, la comparaison de l'effet d'une stimulation électrique seule, à l'effet d'une session rPAS par un test de Friedman montrait une différence significative ($p=0,003$).

Ces résultats sont présentés au niveau de la figure n°32.

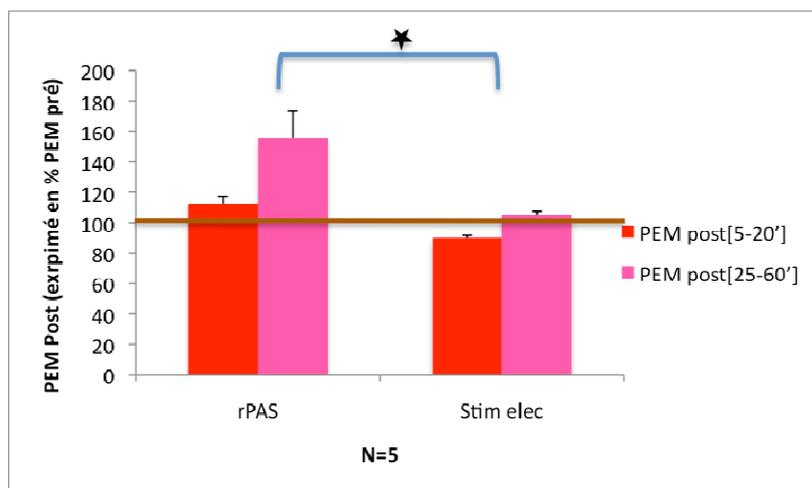


Figure 32 : comparaison de l'effet d'une intervention de type rPAS et d'une intervention de type stimulation électrique répétée, sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) chez 5 sujets sains.

Test de Friedman $p = 0,003$.

.1.2.3.3. Etude de l'effet d'une stimulation rPAS inhibitrice (délai entre les 2 stimulations de 8 ms).

Chez 4 des 5 sujets testés on observait non pas une inhibition mais une facilitation du PEM du muscle ECR post-rPAS8, et elle était supérieure à +20%. La moyenne de la facilitation post- rPAS8[5-20'] était égale à +1,1% ± 5%, et celle post-rPAS8[25-60'] était égale à +48,6% ± 22,6%.

L'analyse réalisée à l'aide d'un test non paramétrique de Friedman n'a pas retrouvé d'effet significatif ($p=0,074$).

La comparaison de l'effet d'une session rPAS 8 à l'effet d'une session rPAS 20 chez ces 5 sujets par un test de Friedman ne montrait pas de différence significative ($p=0,092$).

Ces résultats sont présentés au niveau de la figure n°33.

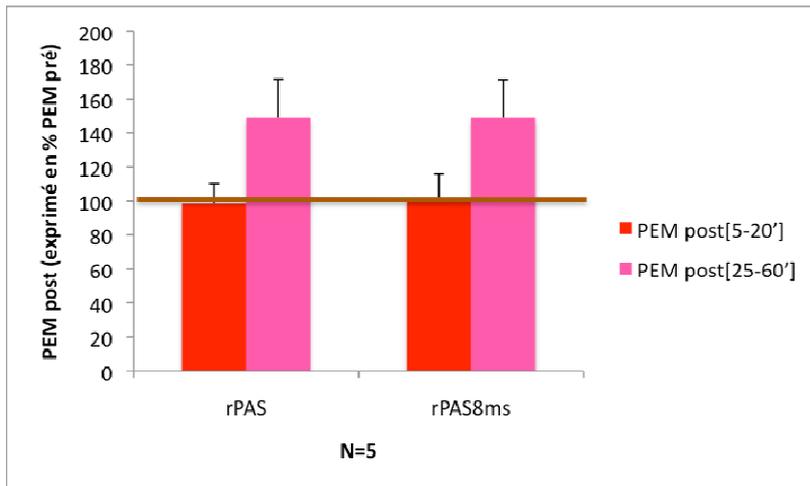


Figure 33 : comparaison de l'effet d'une intervention rPAS avec un intervalle de 20 ms entre les 2 stimulations et d'une intervention de type rPAS avec un délai de 8 ms, sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) chez 5 sujets sains.

.1.3. Comparaison PAS/rPAS Sujets sains

.1.3.1. Intensité de stimulation pour mesurer le PEM

Les seuils moteurs au repos étaient identiques = ANOVA à un Facteur $F(1,27)=0,006$ $p=0,94$.

Il n'existait pas de différence significative entre l'intensité de stimulation pour mesurer le PEM du muscle ECR lors de l'intervention PAS et lors de l'intervention rPAS (ANOVA à un facteur $F(1,27)=0,413$ $p=0,526$).

.1.3.2. Effet de l'intervention

L'analyse ANOVA en mesures répétées, à 2 facteurs, retrouvait un effet temps significatif ($F=6,46$, $p=0,003$) mais une interaction Temps/ intervention non significative ($F=2,78$, $p=0,071$).

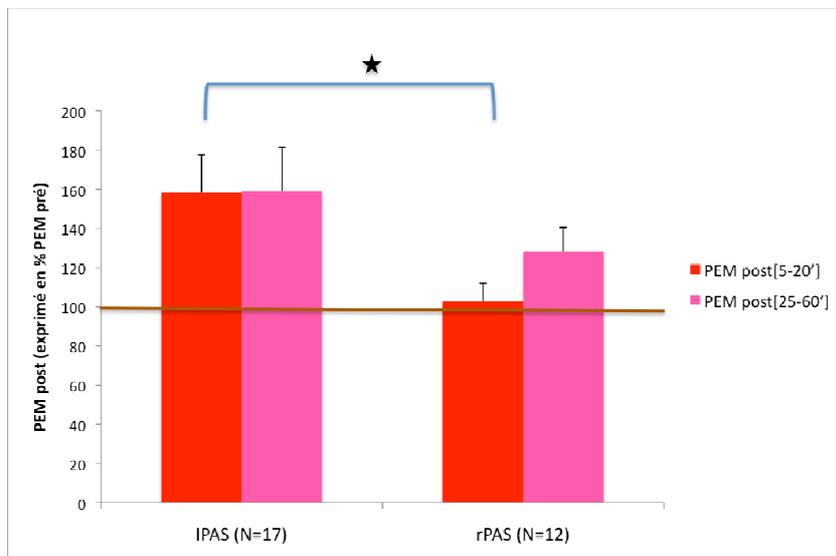


Figure 34 : Comparaison des effets d'une intervention PAS et d'une intervention rPAS sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) du muscle ECR.

Anova en mesures répétées : Facteur Temps $F=6,46$, $p=0,003$

.2. Sujets hémiplegiques

.2.1. PAS

Les principaux résultats obtenus ont fait l'objet d'une publication (cf annexe n°3)
« Induction of Cortical Plastic Changes in Wrist Muscles by Paired Associative Stimulation in the Recovery Phase of Stroke Patients. »

Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, de Boissezon X, Guiraud V, Chollet F, Loubinoux I, Simonetta Moreau M.

Neurorehabil Neural Repair. 2009 May;23(4):366-72

.2.1.1. Suivi des Déficiences

La moyenne des scores obtenus par les 6 patients, pour chaque évaluation est présenté dans ce tableau :

Moyenne (N=6)	Fugl-Meyer-Scale (/100)	Fugl-Meyer Score membre supérieur (/66)	Fugl-Meyer Sous-score poignet (/10)	Pont de Wheastone (en Newtons)
Session 1	65,5 ± 4,5	40,3 ± 5,9	4,7 ± 1,2	37,8 ± 5,9
Session 2	80,3 ± 4,6	51,7 ± 5,2	7,8 ± 0,9	45 ± 7,3
Session 3	84,8 ± 2,4	56,3 ± 2,9	8 ± 2,1	46,7 ± 13,2

L'analyse statistique avec une ANOVA en mesures répétées retrouvait un effet Session pour tous les tests :

- Fugl-Meyer-Scale (FMS) : $F(2,10) = 23,35$ $p = 0,0001$
- FMS-Membre supérieur (FMS-MS) : $F(2,10) = 15,9$ $p = 0,0036$
- FMS-Poignet (FMS-P) : $F(2,10) = 23,5$ $p = 0,0037$
- Pont de Wheastone (WH) : $F(2,10) = 4,94$ $p = 0,014$

L'analyse à posteriori retrouvait une différence significative entre la session 1 et la session 2 (FMS $p= 0,001$, FMS MS $p = 0,028$; FMS_P $p= 0,028$; WH $p =0,043$) et entre la session 1 et la session 3 (respectivement $p = 0,003$; $p= 0,028$; $p=0,028$; $p=0,027$). Il n'existait pas de différence significative entre la session 2 et la session 3 (respectivement $p= 0,26$; $p=0,2$; $p= 0,74$; $p=0,55$).

Ces résultats sont présentés au niveau de la figure 35.

Les patients progressaient du point de vue moteur significativement entre le 1^{er} et 5^{ème} mois après AVC.

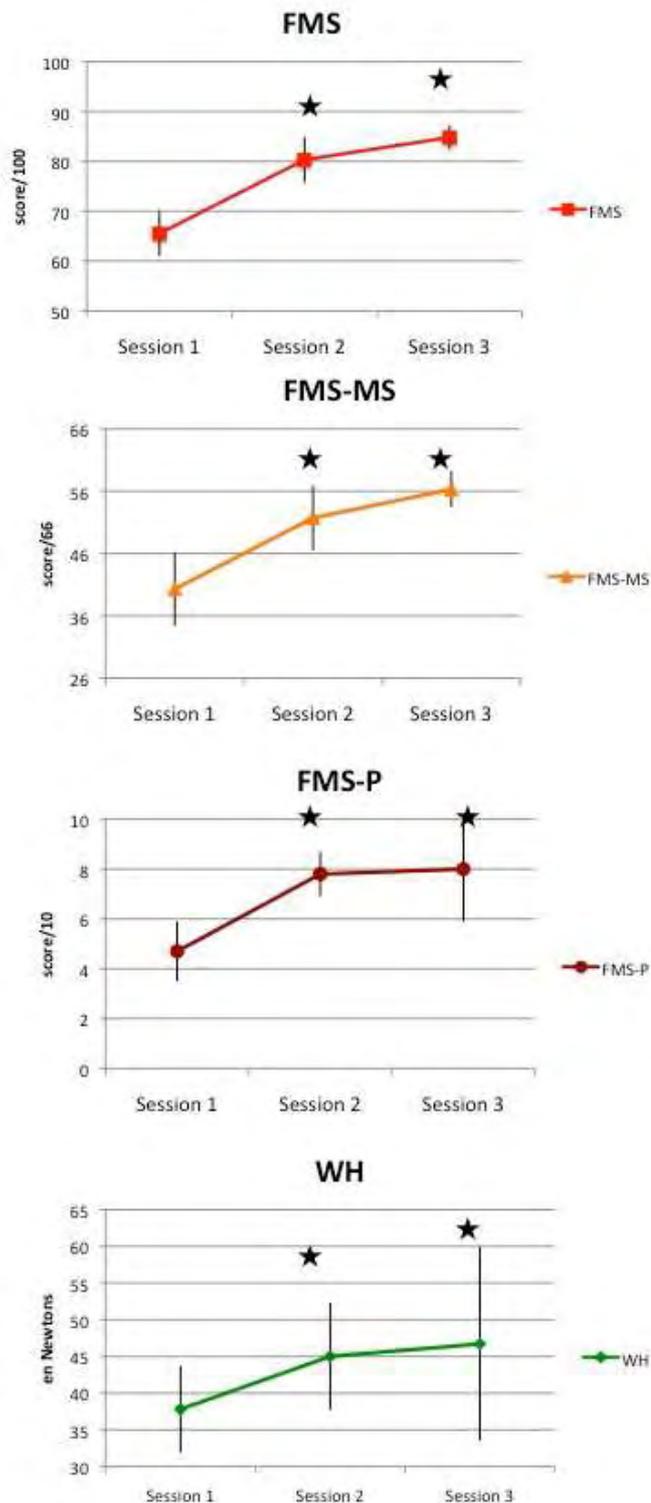


Figure 35 : Suivi des déficiences, 1 mois, 5 mois et 12 mois après l'AVC

(respectivement session 1, session 2, session 3), concernant la moyenne des scores Fugl-Meyer-Scale (FMS), FMS-Membre supérieur (FMS-MS), FMS-Poignet (FMS-P), Pont de Wheastone (WH) pour les 6 patients.

ANOVA en mesures répétées : facteur temps significatif, analyse à postériori $p < 0,05$.

.2.1.2. Paramètres électrophysiologiques

.2.1.2.1. Variation de la surface du PEM du muscle ECR

.2.1.2.1.1. - Session 1 (1mois post-AVC)

1 mois après l'AVC, 3 des 6 patients (patients 4, 5, 6) n'avaient pas de PEM mesurable à l'intensité maximale du stimulateur.

L'intensité de stimulation pour mesurer le PEM était en moyenne de $68\% \pm 8,5\%$ (entre 59 et 85%) chez les 3 autres patients chez qui la TMS évoquait un PEM mesurable et stable. La surface moyenne du PEM pré-rPAS était égal à $1,10 \pm 0,5$ mV.

L'intervention PAS induisait chez ces 3 autres patients une facilitation du PEM du muscle ECR post-PAS. Cette facilitation était supérieure à +20%, apparaissant dès les 20 premières minutes après la fin de la stimulation pour les patients 1 et 3, alors qu'elle apparaissait plus de 20 minutes après l'intervention chez le patient 2.

Du fait du petit nombre de patients, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

Patient	PEM post-PAS[5-20']	PEM post-PAS[25-60']
1	+ 137%	+99%
2	+ 4%	+204%
3	+ 72%	+59%

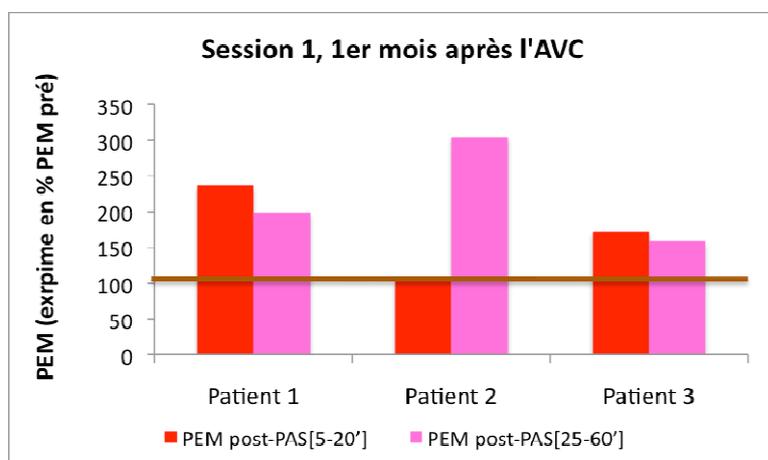


Figure 36 : Effets d'une session PAS sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) du muscle ECR parétique, 1 mois après AVC

PEM muscle ECR lésé (gauche)

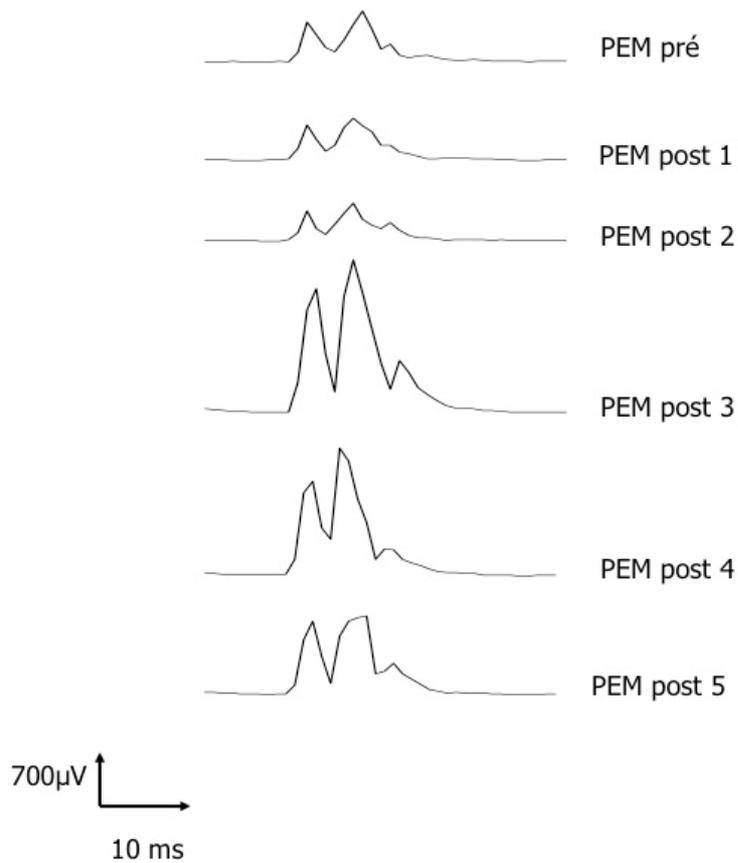


Figure 37 : Effet d'une session PAS sur la surface du PEM redressé (moyenne de 2 fois 10 mesures) du muscle ECR parétique, chez le patient n°2, 1 mois après son AVC

Notre protocole PAS ciblant le muscle ECR parétique chez le patient hémiparétique induit une facilitation du PEM du muscle ECR, traduisant une augmentation de l'excitabilité corticale, lorsque le PEM est présent.

.2.1.2.1.2. - Session 2 (5 mois post-AVC)

Cinq mois après l'AVC, la TMS évoquait un PEM mesurable et stable chez les six patients.

La surface du PEM pré-PAS était en moyenne de $1,47 \pm 0,29$ mV, l'intensité de stimulation pour mesurer le PEM étant en moyenne de $78,2\% \pm 7,3\%$ (entre 52 et 98%).

Une facilitation du PEM post-PAS du muscle ECR par rapport au PEM pré-PAS a été trouvée chez 5 patients. La moyenne de la facilitation post- PAS[5-20'] était égale à $+58\% \pm 22\%$, et celle post-PAS[25-60'] était égale à $+99\% \pm 28,5\%$.

Les résultats étaient variables entre les patients concernant :

- L'importance de la facilitation du PEM post PAS ($+12$ - $+182\%$) :

- 5/6 patients ayant une facilitation supérieure à $+20\%$

- La survenue de la facilitation par rapport à la fin de la stimulation rPAS :

- précoce dans les 20 premières minutes après la fin de la stimulation, pour 4 patients;
- tardive au delà de 20 minutes après la fin de la stimulation pour 2 patients, dont celui qui avait une facilitation $<+20\%$

Cette facilitation durait plus de 30 minutes après la fin de l'intervention.

L'analyse en ANOVA en mesures répétées a révélé un effet Temps significatif ($F(2,10) = 7,43$ $p = 0,015$). L'analyse à posteriori retrouve une différence significative entre le PEM pré-PAS et le PEM post-PAS[25-60'] ($p=0,028$), entre le PEM pré-PAS et le PEM post-PAS[5-20'] ($p=0,046$), et pas de différence entre le PEM post-PAS[5-20'] et le PEM post-PAS[25-60'] ($p=0,075$).

Les résultats sont présentés au niveau de la figure 38.

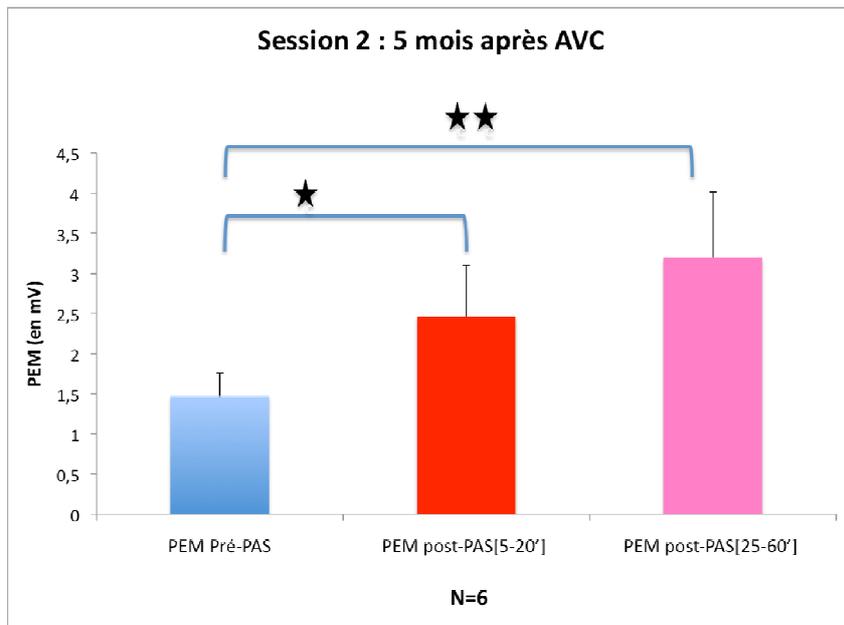


Figure 37: Effets d'une session PAS, sur le PEM du muscle ECR parétique, 5 mois après AVC

ANOVA en mesures répétées : $F = 7,43$ $p = 0,015$

Analyse à postériori $p = 0,046$; $p = 0,028$.

.2.1.2.1.3. - Session 3 (12 mois post-AVC)

L'amplitude du PEM pré-PAS était en moyenne de $1,71 \pm 0,5$ mV, l'intensité de stimulation pour mesurer le PEM étant en moyenne de $78,2\% \pm 7,3\%$ (entre 52 et 98%).

Une facilitation du PEM post-PAS du muscle ECR par rapport au PEM pré-PAS a été retrouvée chez 5 patients. La moyenne de la facilitation post-PAS[5-20'] était égale à $+19,2\% \pm 27,9\%$, et celle post-PAS[25-60'] était égale à $+40\% \pm 23,7\%$.

Les résultats étaient variables entre les patients concernant :

- L'importance de la facilitation du PEM post PAS (-7%-+139%) :

- 4/6 patients ayant une facilitation supérieure à +20%

- La survenue de la facilitation par rapport à la fin de la stimulation rPAS :

- précoce dans les 20 premières minutes après la fin de la stimulation, pour 3 patients;

Cette facilitation durait plus de 30 minutes après la fin de l'intervention.

L'analyse en ANOVA en mesures répétées n'a pas révélé un effet Temps significatif ($F(2,10) = 0,368$ $p = 0,70$).

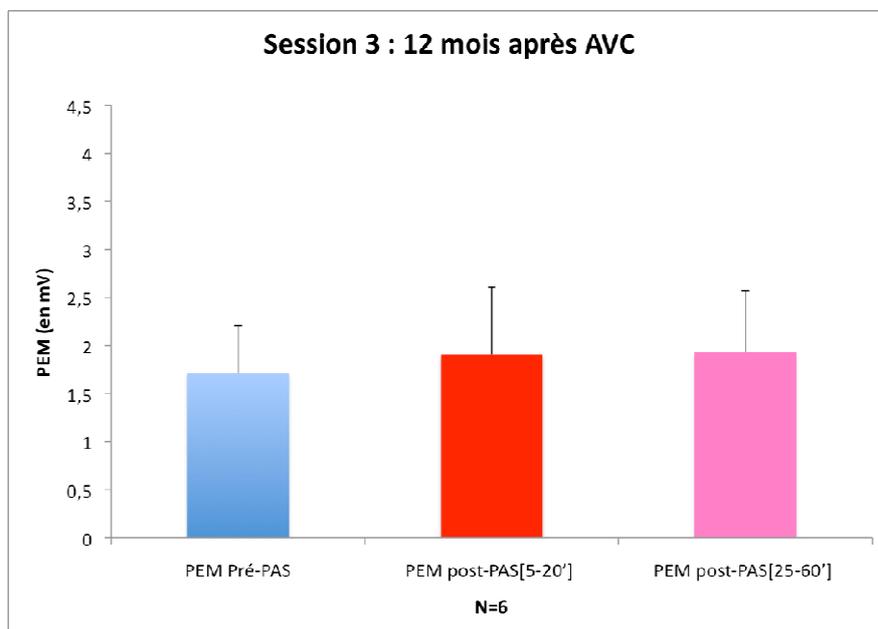


Figure 38 : Effets d'une session PAS, sur le PEM du muscle ECR parétique, 12 mois après AVC

Notre protocole PAS chez les patients hémiparétiques induit une facilitation du PEM du muscle ECR 5 mois après AVC et non à 12 mois après AVC.

.2.1.2.2. Variations du seuil moteur au repos

A chaque session, on observait une diminution du seuil moteur au repos après l'intervention par rapport à la valeur basale, mais la différence n'était jamais statistiquement significative (t-student session 2 $p=0,067$, session 3 $p = 0,09$).

	session 1		session 2		session 3	
	RMT pre	RMT post	RMT pre	RMT post	RMT pre	RMT post
patient 1	54	50	57	52	58	51
patient 2	52	46	48	40	47	44
patient 3	55	54	51	47	51	48
patient 4			100	100	100	100
patient 5			100	100	100	100
patient 6			79	70	73	59

.2.1.3. Tests moteurs

Chez les deux premiers patients, nous avons fait des tests moteurs (Wrist-tapping et pont de Wheastone) avant et après l'intervention PAS ; Cependant ces deux patients étaient très fatigués à la fin de la session qui était longue, et donc les tests moteurs étaient ininterprétables.

.2.2. rPAS

.2.2.1. Suivi des déficiences

.2.2.1.1. Score au Fugl-Meyer scale :

Chez ces 3 patients, les scores au Fugel-Meyer étaient plus élevés que dans le groupe des 6 patients ayant participé au protocole PAS :

- Score moyen : Fugl-Meyer Scale = $82,7 \pm 6,6$ /100 (entre 70 et 92)
- Score moyen : Fugl-Meyer Scale-Membre supérieur = $54,7 \pm 6,3$ /66 (entre 42 et 61).

La comparaison entre les résultats obtenus avec les sessions PAS des 6 premiers patients inclus (plus déficitaires) et les sessions rPAS des 3 derniers (moins déficitaires), ne parait donc pas souhaitable en raison d'une hétérogénéité liée en particulier au niveau de déficiences motrices.

Patient 1

Au cours des sessions, les scores au Fugl Meyer Scale global (FMS), du membre supérieur (FMS membre supérieur), et du poignet (FMS poignet) ont augmenté entre la session 1 et la session 2, alors qu'ils ont diminué entre le session 2 et la session 3.

Ce patient vivait seul et entre 6 mois et douze mois après l'AVC il avait arrêté toute prise en charge rééducative.

Patient 2

Au cours des sessions, les scores au Fugl Meyer global (FMS), du membre supérieur (FMS membre supérieur), et du poignet (FMS poignet) ont augmenté entre la session 1 et la session 2, et sont restés stables entre la session 2 et la session 3.

Patient 3

Au cours des sessions, les scores au Fugl Meyer global (FMS), du membre supérieur (FMS membre supérieur), et du poignet (FMS poignet) ont diminué entre la session 1 et la session 2 puis ont augmenté entre la session 2 et la session 3.

Cette patiente avait développé un syndrome dépressif vers le quatrième mois après l'AVC.

Le décours temporel de la récupération du déficit moteur a donc été très différent d'un patient à l'autre.

Ces résultats sont présentés au niveau de la figure 40.

Les Performances motrices se sont améliorées entre le 1 ^{er} et le 12 ^{ème} mois après AVC.

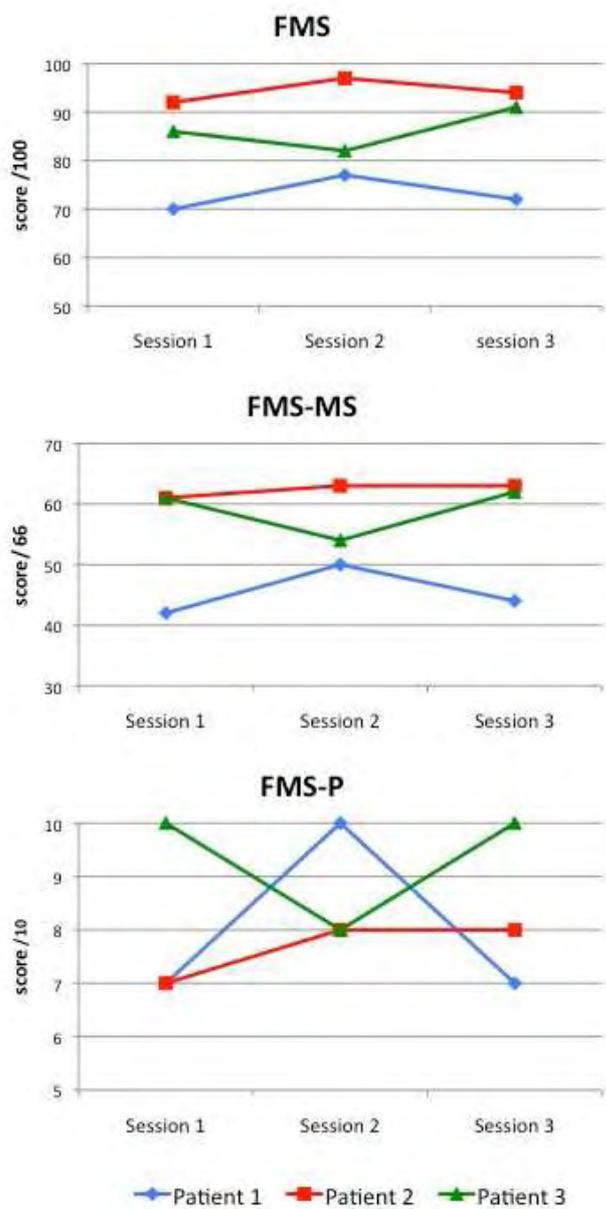


Figure 39 : suivi des Déficiences 1 mois, 5 mois et 1 mois après AVC

(respectivement session 1, session 2, session 3), concernant le Fugl-Meyer-Scale (FMS), FMS-Membre supérieur (FMS-MS), FMS-Poignet (FMS-P).

.2.2.1.2. Tests moteurs au début de chaque session

Voici présenté pour chaque test, les résultats avant intervention au cours des trois sessions (S1, S2, S3).

Pour la majorité des tests, les performances s'améliorèrent entre le 1^{er} et le 12^{ème} mois après l'AVC.

Les performances au 5^{ème} mois étaient plus disparates.

Ces résultats sont présentés au niveau de la figure 41.

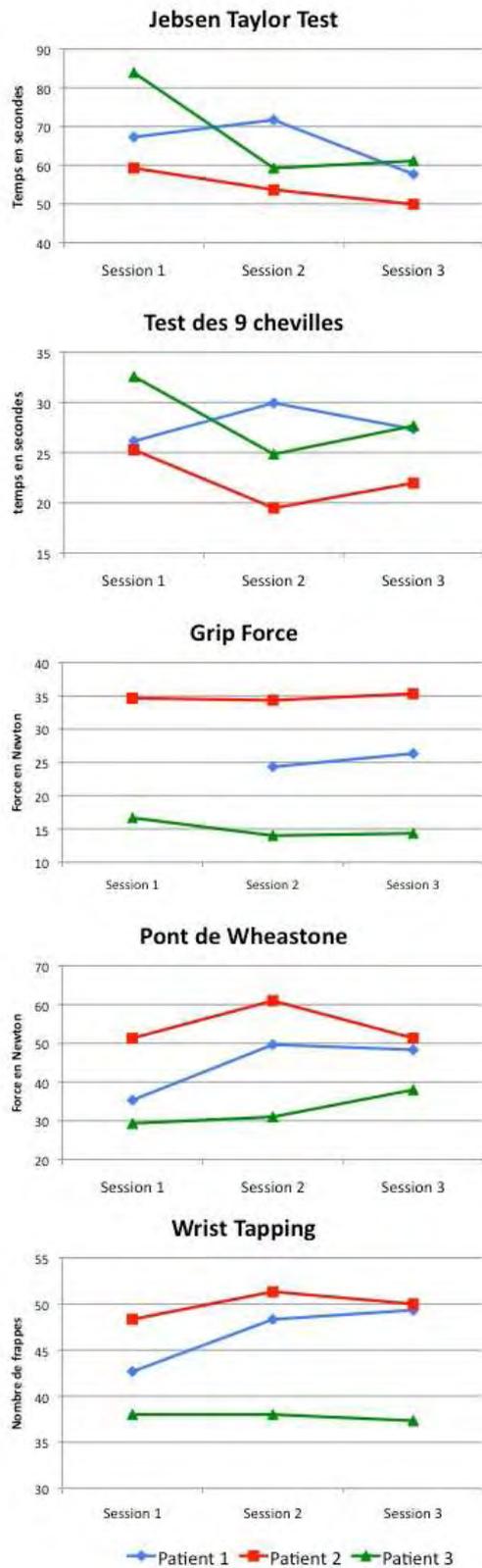


Figure 40 : suivi des performances motrices avant intervention, 1 mois, 5 mois et 12 mois après AVC

(respectivement session 1, session 2, session 3), concernant le Jebsen Taylor Test, le test des 9 chevilles, la force de préhension (Grip force), le pont de Wheastone et le Wrist-tapping.

.2.2.2. Paramètres électrophysiologiques

Du fait du faible nombre de patient, nous n'avons pas réalisé d'étude statistique, seuls les résultats descriptifs sont ici présentés.

.2.2.2.1. Variation de la surface du PEM du muscle ECR

- Session 1 (1 mois post-AVC)

Chez les 3 patients, la TMS évoquait un PEM mesurable et stable. La surface moyenne du PEM pré-rPAS était égal à $0,56 \pm 0,15$ mV. L'intensité de stimulation pour mesurer le PEM était en moyenne de $74\% \pm 13\%$ (entre 58 et 100%).

L'intervention rPAS induisait chez ces 3 patients une facilitation du PEM du muscle ECR post-rPAS. Cette facilitation était supérieure à + 20% chez les patients n°1 et n°3, apparaissant plus de 25 minutes après la fin de la stimulation rPAS :

Patient	PEM post-rPAS[5-20']	PEM post-rPAS[25-60']
1	+ 14%	+69%
2	+ 19%	+12%
3	+ 15%	+24%

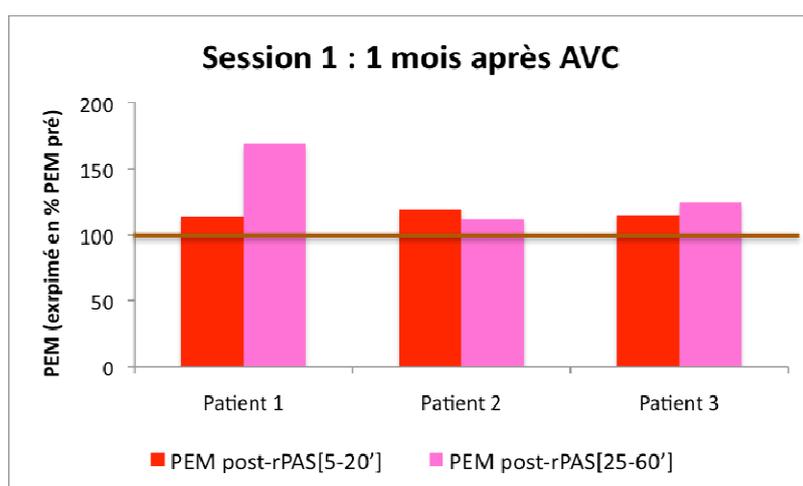


Figure 41: Effet d'une session rPAS sur le PEM post (exprimé en pourcentage du PEM pré) du muscle ECR parétique, 1 mois après AVC

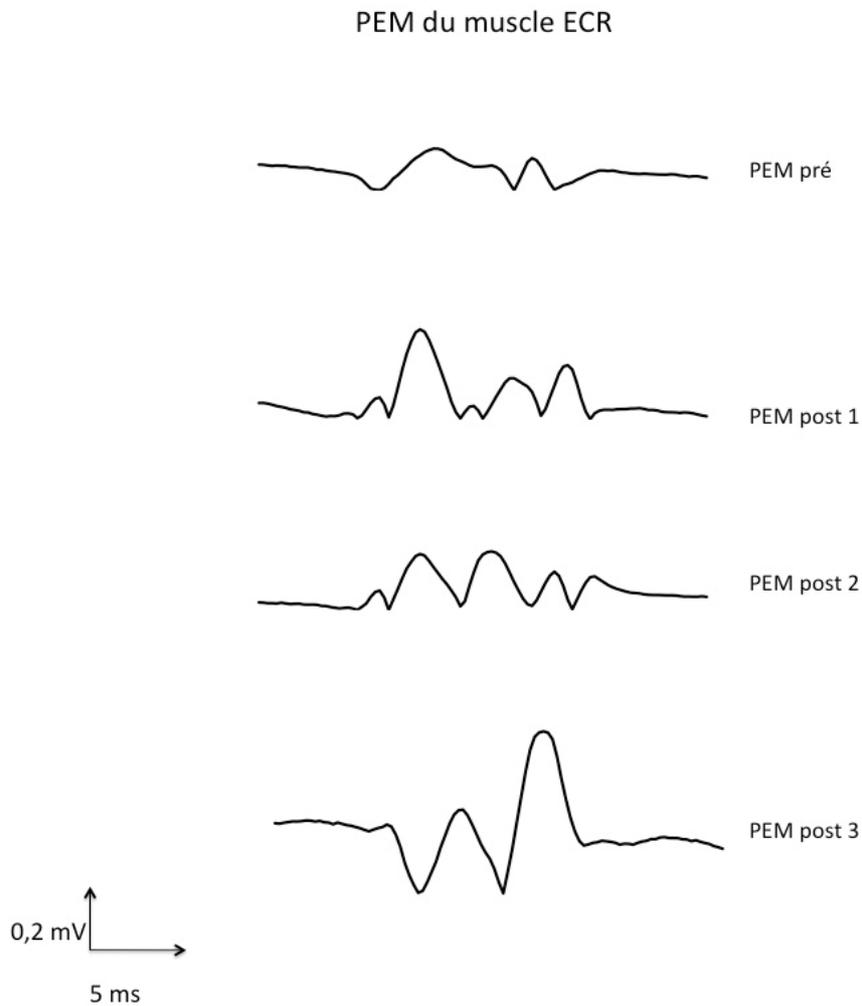


Figure 42 : Effet d'une session rPAS sur la surface du PEM redressé d(moyenne de 2 fois 10 mesures) u muscle ECR parétique, chez le patient n°1, 1 mois après son AVC

- Session 2 (5^{ème} mois après l'AVC)

La surface moyenne du PEM pré-rPAS avait augmenté par rapport à la session 1 et était égale à $1,53 \pm 0,32$ mV.

L'intensité de stimulation nécessaire pour évoquer un PEM d'une surface autour de 1 mV était en moyenne de $67\% \pm 3\%$ (entre 60 et 70%) et donc inférieure à celle de la session 1.

L'intervention rPAS induisait uniquement chez le patient n°2, une facilitation supérieure à + 20%, apparaissant dès les 20 premières minutes après la fin de la stimulation rPAS :

Patient	PEM post-rPAS[5-20']	PEM post-rPAS[25-60']
1	+ 12%	+3%
2	+ 25%	+25%
3	+ 2%	-12%

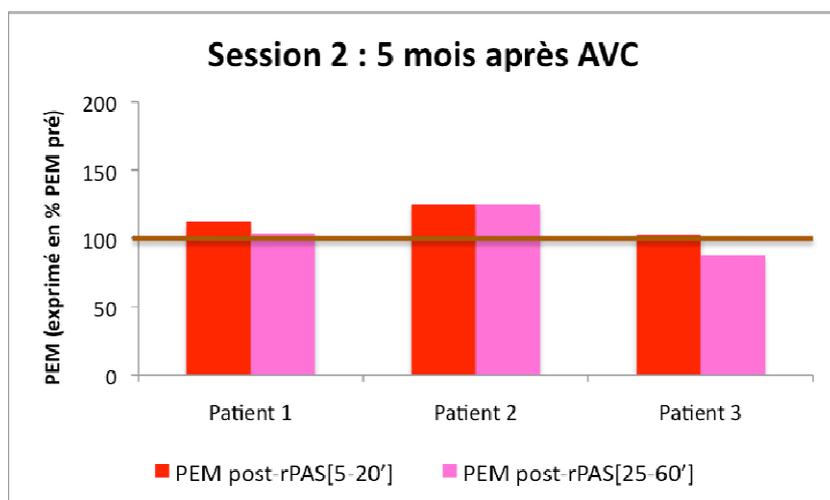


Figure 43 : Effet d'une session rPAS sur le PEM *post* (exprimé en pourcentage du PEM *pré*) du muscle ECR parétique, 5 mois après AVC.

- Session 3 (12^{ème} mois après l'AVC)

Chez le patient 1, les données électrophysiologiques n'ont pas été exploitables. En effet nous avons eu beaucoup de difficultés à trouver le hot-spot du muscle ECR du côté parétique. L'intensité de stimulation très élevée (supérieures à 95%) nécessaire pour enregistrer un PEM de très petite taille a généré des problèmes de dérive de la ligne de base malgré le changement de positionnement de la terre rendant peu fiable la comparaison des mesures de la surface du PEM avant et après l'intervention.

La surface du PEM pré-rPAS était égal à 0,23 mV chez le patient n° 2 et 1 mV chez le patient n° 3 (moyenne: $0,65 \pm 0,43$ mV).

L'intensité de stimulation pour mesurer le PEM était de 70% pour le patient 2 et de 46% pour le patient 3.

L'intervention PAS induisait chez ces 2 patients une facilitation du PEM du muscle ECR post-PAS. Cette facilitation était supérieure à + 20% chez les 2 patients, apparaissant dans les 20 premières minutes après la fin de la stimulation rPAS :

Patient	PEM post-rPAS[5-20']	PEM post-rPAS[25-60']
1	Non mesurable	Non mesurable
2	+ 81%	+168%
3	+ 23%	+68%

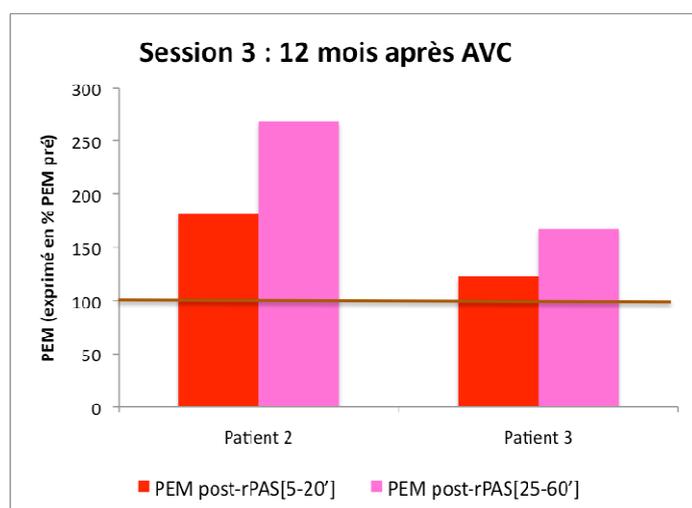


Figure 44 : Effets d'une session rPAS sur le PEM *post* (exprimé en pourcentage du PEM *pré*) du muscle ECR parétique, 12 mois après AVC.

.2.2.2.2. Variations du seuil moteur au repos

A la session 1 et 2, on observait une diminution du seuil moteur au repos après l'intervention par rapport à la valeur basale, alors qu'il restait stable lors de la session 3.

	session 1		session 2		session 3	
	RMT pre	RMT post	RMT pre	RMT post	RMT pre	RMT post
patient 1	48	ND	64	58	95 ?	95 ?
patient 2	54	47	63	56	63	63
patient 3	84	79	55	55	40	40

.2.2.3. Tests moteurs

- Session 1 (1^{er} mois post-AVC)

Si nous prenions le seuil de +10% par rapport aux performances basales, telles que cela a été rapporté dans d'autres études de neuromodulation chez les patients hémiplegiques (cf Discussion), on observait chez les 3 patients une amélioration de leurs performances motrices de la main du côté parétique à au moins deux tests sur les 5 réalisés.

Si nous prenions un seuil arbitraire de +15%, on observait chez les 3 patients une amélioration des performances d'au moins un test.

Le patient n°1 le plus déficitaire avait une franche amélioration supérieure à 20 % sur 3 des 4 tests réalisés.

Patient	JTT	NPH	GF	WH	WT
1	-6,5%	+21%	Non Fait	+68%	+29%
2	+17%	+8%	+3%	-7%	+14%
3	+17%	+11%	+2%	+7%	-9%

- Session 2 (5^{ème} mois post-AVC)

L'amplitude des variations des performances motrices réalisées avec la main du côté parétique après l'intervention était inférieure à -10 % pour la majorité des tests et se faisait aussi bien dans le sens d'une discrète amélioration que d'une discrète aggravation.

Patient	JTT	NPH	GF	WH	WT
1	+7%	+7%	+0%	-14%	-11%
2	-20%	+5%	+4%	-14%	-5%
3	+0,24%	-2%	+4%	-5%	-3%

- Session 3 (12^{ème} mois post-AVC)

Le patient n°1 qui restait le plus déficitaire des 3, 12 mois après la survenue de son AVC et qui s'est même aggravé sur le plan des scores FMS entre la session 2 et la session 3 (en raison de l'absence de prise en charge rééducative) a amélioré ses performances motrices d'au moins +15 % pour 3 des 5 tests réalisés avec sa main du côté parétique. Chez les deux autres patients, la session rTMS n'a pas entraîné de modification des performances motrices par rapport à leur performances basales à 1 an.

Patient	JTT	NPH	GF	WH	WT
1	+10%	+24%	+31%	+15%	+6%
2	+6%	+3%	-1%	+6%	+2%
3	-2%	+7%	-2%	-10%	-11%

Les résultats pour chaque test moteur, pour chaque patient et à chaque session sont présentés au niveau de la figure n°46.

Notre protocole rPAS améliore les performances motrices sur une session, chez nos 3 patients hémiparétiques, 1 mois après AVC.

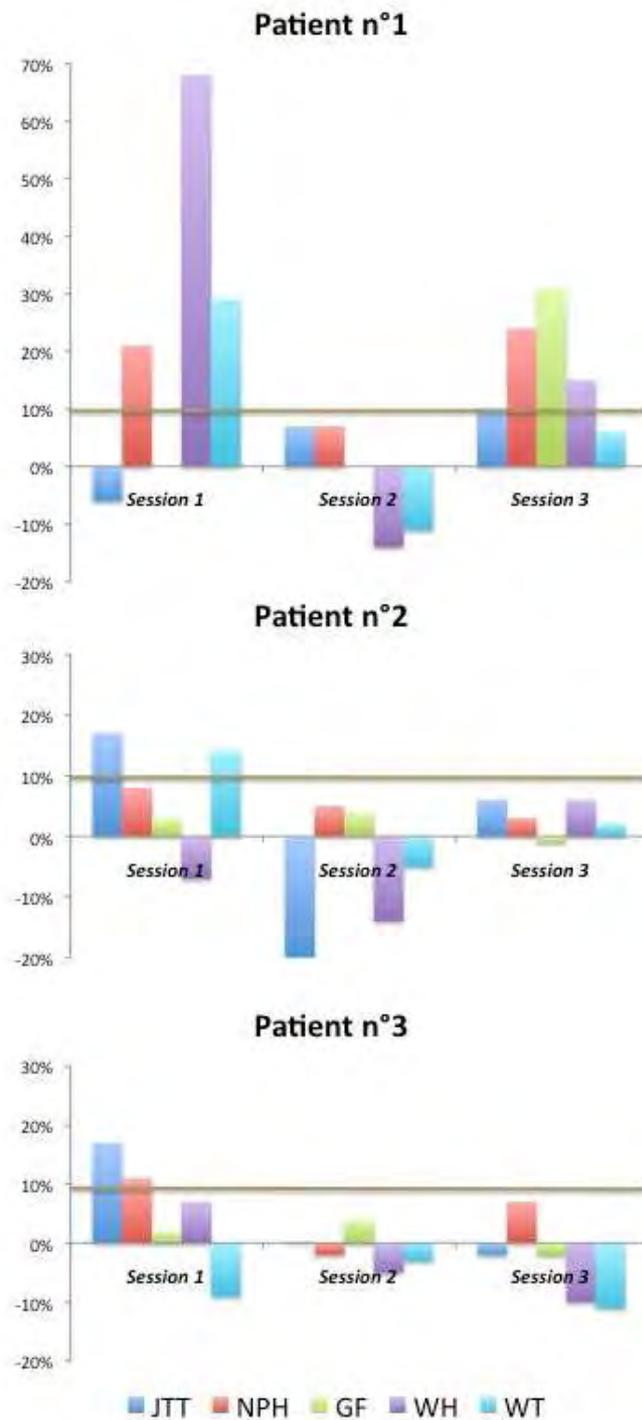


Figure 45 : Effets d'une session rPAS sur les tests moteurs

Pour chaque test moteur, score après intervention exprimé en pourcentage du score avant intervention, en fonction de chaque patient et de chaque session.

JTT= Jebsen Taylor Test, NPH= test des 9 chevilles, GF= Grip force, WH= Pont de Wheastone, WT = Wrist-tapping

. **DISCUSSION**

Chez les sujets sains, l'intervention de type PAS ou rPAS sur les muscles extenseurs du poignet, induit des post-effets dont les caractéristiques électrophysiologiques sont très proches de celles déjà décrites sur les muscles des doigts. Il existe une variabilité dans l'amplitude et la durée des post-effets en fonction des sujets (bons et mauvais répondeurs). Ces post-effets facilitateurs mesurés en électrophysiologie ne sont pas corrélés à des changements significatifs des performances motrices du côté stimulé.

Ces deux méthodes sont réalisables chez le patient hémiplegique en phase de récupération.

Ces interventions n'ont pas provoqué d'effets indésirables, hormis une fatigue à la fin de l'intervention PAS, observée aussi bien chez les sujets sains que chez les patients, mais plus importante chez les patients.

Sur le plan électrophysiologique, le suivi pendant 1 an des 6 premiers patients inclus, a montré que l'amplitude moyenne des post-effets électrophysiologiques facilitateurs induits par la PAS était plus grande à 5 mois qu'à 1 an. L'objectif primaire de cette première étude étant électrophysiologique, la durée limitée dans le temps des post-effets induits par la PAS ainsi que la fatigue induite par la longueur de l'intervention, n'ont pas permis d'évaluer de façon fiable d'éventuelle modification des performances motrices chez ces 6 patients.

La durée plus courte de la rPAS (2 minutes) a permis de diminuer l'influence du facteur « fatigue » en fin d'intervention et d'objectiver de façon plus fiable chez les 3 patients suivants des post-effets de type comportementaux avec une amélioration des performances motrices particulièrement nette à 1 mois après l'AVC, associée à une facilitation du PEM. Ces résultats encourageants doivent cependant être interprétés avec prudence en raison du faible nombre de patients que nous avons pu recruter pour ces études (9 patients en 3 ans). Ces difficultés de recrutement que nous avons rencontrées tout au long de nos 3 années de travail sont liées à nos critères de sélection nécessaires pour avoir une population la plus homogène possible en terme de lésion et/ou de déficit.

.1. 1. Généralités

.1.1. Variabilité interindividuelle et facteurs génétiques

Nos protocoles PAS et rPAS avaient des effets variables entre les sujets en accord avec les résultats rapportés dans les études PAS réalisées au niveau des muscles des doigts chez les sujets sains, où les variabilités interindividuelles et intraindividuelles ont été soulignées, bien que les modifications de l'excitabilité corticale étaient globalement assez bien reproductibles [57, 154].

Il existe de nombreux arguments en faveur de l'influence des facteurs génétiques dans la plasticité cérébrale.

En effet, l'administration chez le rat de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) améliore la récupération motrice après lésion cérébrale [221]. Chez l'homme il existe un polymorphisme de ce gène et les études ont porté un intérêt particulier au gène BDN Val66Met dont l'expression est en rapport avec un hippocampe de volume plus petit que le reste de la population et des troubles de la mémoire épisodique [181]. Ce gène s'exprime chez 33% de la population caucasienne. Chez les sujets porteurs de ce gène, il existe une différence de réponse aux différents protocoles induisant une plasticité tel que la PAS (absence de facilitation du PEM), la stimulation théta-burst (stimulation continue : absence de diminution du PEM, stimulation intermittente : absence de facilitation) [31]. De même l'apprentissage d'une séquence motrice chez cette population induit une modification de l'excitabilité corticale moins importante [103], et une hyperactivation moins importante du cortex sensori-moteur en IRM fonctionnelle [136].

Ce facteur génétique peut vraisemblablement contribuer aux différences observées entre les sujets sains ou les patients inclus dans cette étude.

.1.2. Rythme circadien

Sale et ses collaborateurs ont montré dans une étude récente (2007) que la facilitation du PEM du muscle APB obtenu après une stimulation PAS était plus

importante et plus reproductible si le protocole avait lieu l'après-midi au lieu du matin [216], peut être en raison de la mise en jeu de facteurs hormonaux. Nos sessions ont toutes eu lieu le matin, aussi bien chez les sujets sains que chez les patients, pour des raisons de disponibilité et d'organisation pratique.

Dans la mesure où elles ont toutes été réalisées dans les mêmes conditions, l'influence des rythmes circadiens dans la variabilité des résultats obtenus est certainement très minime.

.1.3. Rôle de l'Attention

Dans nos protocoles, il était demandé aux sujets et patients de se concentrer sur leur main pendant la stimulation, afin de se mettre dans les conditions optimales pour obtenir une facilitation, puisqu'il a été montré que les effets facilitateurs de la PAS étaient plus grands quand le sujet focalisait son attention sur sa main stimulée comparativement à des conditions où son attention était moins sollicitée [238].

Ce rôle de l'attention est donc un élément à prendre en compte lorsque nous réalisons ces stimulations chez les patients ; les troubles attentionnels sont à considérer comme un critères d'exclusion pour l'instant. Il serait intéressant de comparer les effets d'une session de stimulation PAS ou rPAS chez des patients sans troubles attentionnels et des patients ayant des troubles attentionnels pour préciser nos critères d'inclusion et d'exclusion.

.1.4. Stimulation Placebo

Un des objectifs de nos travaux était d'étudier dans un premier temps la faisabilité d'une stimulation PAS ou rPAS sur une session chez des patients hémiplegiques en phase de récupération après un AVC ; il s'agissait d'études pilotes. C'est pourquoi nous n'avons pas fait de session placebo, où la stimulation magnétique aurait été réalisée avec une sonde placebo (dite « sham »).

De plus même avec une sonde magnétique sham, un vrai placebo est difficile à obtenir avec la méthode PAS ou rPAS en raison de l'association de la stimulation magnétique à une stimulation périphérique électrique. Nous ne pouvons utiliser qu'une

sonde de stimulation magnétique sham, car si on stimulait la peau en mimant la sensation évoquée par la stimulation du nerf radial mixte, ce ne serait pas un vrai placebo, nous appliquerions toujours une stimulation électrique ; or nous avons montré avec la méthode PAS qu'une stimulation cutanée pure était aussi efficace qu'une stimulation de nerf mixte pour induire un post-effet.

En répétant les sessions de stimulation sur plusieurs jours, nous allons débiter une études randomisée, en double aveugle et en utilisant une sonde corticale sham versus une sonde vraie (voir conclusion).

.2. Résultats chez les sujets sains

.2.1. PAS

.2.1.1. Effets sur le PEM du muscle ECR

La facilitation du PEM du muscle ECR était similaire à celle obtenue dans les protocoles PAS appliqués au niveau des muscles des doigts de la main [199, 236] :

- Quant au décours temporel : facilitation d'installation rapide après la fin de l'intervention, durable (> 30 minutes) et réversible.
- Quant à la variabilité interindividuelle : 94% des sujets ont eu une facilitation du PEM du muscle ECR, 95% (38/40) du muscle APB dans le protocole de Stefan et ses collaborateurs, et 75% (12/16) dans le protocole de Ridding et Taylor.

L'importance de cette facilitation était aussi variable : comprise entre +12% et + 345% pour notre protocole, entre +5 % et + 85% pour le protocole de Stefan et ses collaborateurs, et entre +47% et +253% pour le protocole de Ridding et Taylor.

.2.1.2. Intervalle de temps entre les deux stimulations

Dans notre étude, l'intervalle de temps entre la stimulation électrique et la stimulation magnétique était de même durée que dans les protocoles PAS sur les muscles de la main, soit 25 ms. Cet intervalle de temps correspond au temps de conduction des afférences pour atteindre de cortex sensitif (20 ms, Latence N20), plus 2 à 4 ms de temps de conduction entre le cortex sensitif et le cortex moteur [67]. L'objectif est de synchroniser les deux stimulations au niveau des neurones du cortex moteur, tel que cela a été décrit dans les études sur la LTP, et basées sur le postulat de Hebb.

Compte tenu du caractère plus proximal de muscle ECR par rapport aux muscles FDI ou APB, un intervalle plus court entre les deux stimulations aurait pu être utilisé pour la PAS. Cependant dans des études préliminaires, nous n'avions pas observé de différence entre les post-effets induits par la PAS sur l'ECR avec un intervalle de 22 ou 25 ms. La synchronisation entre les deux stimulations est un facteur important dans l'induction des post-effets, mais il n'est pas nécessaire qu'elle soit exacte à la milliseconde près... Des protocoles PAS ont utilisé des intervalles de temps aux alentours de 20 ms pour les muscles des doigts calculées à partir de potentiels évoqués somesthésiques et mesure de la latence N20, et ont obtenu aussi une facilitation du PEM du muscle étudié [152, 154, 278].

.2.1.3. Spécificité topographique

Dans notre étude PAS sur le muscle ECR, nous avons confirmé cette spécificité topographique, avec l'absence de modification significative de l'excitabilité corticale des muscles antagonistes (le FCR) ou distants (FDI). Certes le PEM des muscles FCR ou FDI étaient mesurés sans changer la sonde de place, donc au niveau du Hot spot du muscle ECR, et nous ne pouvons pas exclure le fait qu'une facilitation du PEM du muscle FCR ou FDI aurait été mis en évidence si la sonde avait bien positionnée sur le hotspot de ces muscles. Mais l'amplitude du PEM du muscle FDI avant l'intervention était significativement plus grande que celle du muscle ECR, donc la stimulation magnétique était effective pour stimuler le muscle FDI. De plus le hotspot du muscle FCR est très proche de celui du muscle ECR, donc la stimulation magnétique était aussi effective pour stimuler le muscle FCR.

Nous avons donc confirmé les résultats obtenus par Stefan où l'effet était localisé au niveau du muscle APB, avec une augmentation de l'amplitude du PEM significativement moins élevée pour les autres muscles étudiés, distants du site de stimulation : biceps brachial, tibial antérieur et abducteur du pouce controlatéral [236]. Ces résultats sont conformes à ceux retrouvés chez l'animal, en particulier dans l'étude de Rispal-Padel et ses collaborateurs où les effets du conditionnement associatif étaient strictement localisés au niveau du site de la stimulation conditionnelle (noyau antérieur du cervelet), et non au niveau d'un site voisin (noyau postérieur du cervelet) [204].

Enfin dans notre protocole PAS, nous avons conforté cette notion de spécificité topographique en montrant que la facilitation du PEM du muscle FCR était plus importante que celle obtenue sur le muscle ECR après avoir appliqué la PAS sur le muscle FCR (stimulation électrique au point moteur du muscle FCR et stimulation magnétique appliqué au niveau du Hot spot du muscle FCR), chez les deux sujets testés.

Cette méthode PAS permet donc d'avoir une action très focale sur un muscle étudié, contrairement aux autres stimulations (rTMS ou thêta-burst, tDCS). Elle nous permet donc de stimuler les muscles extenseurs du poignet, dont la récupération est le meilleur pronostic de la récupération fonctionnelle du membre supérieur après AVC, sans effet notable sur les muscles antagonistes (les muscles fléchisseurs du poignet).

.2.1.4. Mécanismes d'action de la PAS

.2.1.4.1. Origine corticale et spinale de l'effet PAS

Dans les études princeps, la facilitation du PEM était associée à une absence de modification de l'onde F obtenue par stimulation du nerf médian et une absence de modification de l'amplitude du PEM obtenu par stimulation électrique du tronc cérébral (TES). De plus, Di Lazzaro et ses collaborateurs, ont démontré que la PAS facilitatrice augmentait l'excitabilité corticale en facilitant les ondes I tardives sans avoir d'effet sur les ondes I1 précoces. Or les ondes I tardives auraient pour origine l'activation complexe d'interneurones se projetant sur le faisceau cortico-spinal. Ces résultats traduiraient une origine corticale à l'effet induit par la PAS [47].

Ces résultats n'étaient donc pas en faveur d'une contribution spinale à l'effet induit par la PAS sur l'amplitude du PEM des muscles des doigts.

Cette hypothèse a été remise en question dans une étude réalisée en parallèle à la nôtre, par Sabine Meunier au NIH en collaboration avec Mark Hallett et à laquelle a participé mon directeur de thèse. Il a été montré avec une méthodologie plus fiable que la mesure de l'onde F (méthode du réflexe H applicable sur les muscles du poignet) que la méthode PAS induisait aussi des changements d'excitabilité au niveau spinal, contribuant à la facilitation du PEM observée après la session PAS [143]. Ils sont en accord avec les données de la littérature chez l'animal, où l'entraînement moteur induit une plasticité à l'étage cortical mais aussi spinal [2].

Nous pouvons émettre l'hypothèse, même si nous ne l'avons pas testé, que le siège de l'effet de notre protocole PAS appliqué au niveau des muscles extenseurs du poignet est le même que celui pour les muscles de la main, c'est à dire principalement au niveau cortical mais aussi avec une participation spinale.

.2.1.4.2. Effets sur l'excitabilité intracorticale

.2.1.4.2.1. Inhibition intracorticale

Les résultats de notre protocole PAS sur le muscle ECR, sont conformes à ceux retrouvés dans la littérature. Nous n'avons pas observé de modification de l'inhibition intracorticale mesurée par la méthode du double choc telle qu'elle a été décrite par Kujirai, en ajustant l'intensité de la stimulation test après l'intervention. Comme pour les muscles de la main [186, 199, 208, 236], la PAS appliquée sur le muscle ECR ne modifie pas le niveau de l'inhibition intracorticale gabaergique de type A.

.2.1.4.2.2. Facilitation intracorticale

Dans notre protocole PAS, nous n'avons pas retrouvé de modification de la facilitation intracorticale glutamaergique (ICF délai 12 ms), étudiée selon la méthode double choc de Kujirai. Quartarone, dans son protocole rPAS n'a pas non plus retrouvé

de modification de cette facilitation intracorticale glutamaergique [188], suggérant que ce mécanisme ne serait pas impliqué dans la facilitation du PEM après un protocole PAS.

.2.1.4.3. Stimulation couplée versus stimulation seule

Dans nos expériences contrôles, la stimulation électrique appliquée au point moteur du muscle ECR répétée pendant 30 minutes n'induisait pas de modification de l'excitabilité corticale du muscle ECR. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature, qui montrent qu'il faut stimuler plus longtemps pour observer une modification de l'excitabilité corticale : une stimulation électrique périphérique du nerf ulnaire répétée pendant 2 heures augmente l'amplitude des PEM innervés par le nerf ulnaire (les muscles FDI et ADM) [198], alors qu'une stimulation associative électrique des points moteurs de deux muscles FDI ou APB pendant 1 heure n'induit pas de modification de l'excitabilité corticale de ces muscles [201].

Il a été rapporté dans les études, que l'application de rTMS seule pendant 1 heure à une fréquence de 0,1 Hz sur le cortex moteur n'induisait pas de modification de l'excitabilité corticale [32]. Nous avons vérifié chez un sujet, que la stimulation magnétique seule répétée pendant 30 minutes à la fréquence de 0,1 Hz, n'induisait pas de modification de l'excitabilité corticale.

Ces résultats suggèrent que l'association de la stimulation périphérique à une stimulation magnétique permet d'induire une plasticité corticale réversible plus rapidement que si elle est appliquée seule. Ces caractéristiques se rapprochent de celles décrites dans le conditionnement associatif. Elles renforcent l'hypothèse d'un mécanisme de type « LTP-like associative ».

En effet, les propriétés de notre protocole PAS concernant

1. la spécificité topographique,
2. l'effet durable et réversible,
3. l'effet lié à l'association de deux stimulations ayant une relation diachronique,

confortent l'hypothèse que la PAS induirait une plasticité cérébrale reposant sur des mécanismes « LTP-like associative » reposant sur les principes du postulat de Hebb [47].

.2.1.4.4. Stimulation mixte musculaire et cutanée/ stimulation cutanée pure

Nous avons comparé l'effet d'une PAS réalisée avec une stimulation électrique cutanée pure et avec une stimulation mixte musculaire et cutanée au point moteur du muscle, et avons observé une facilitation du PEM du muscle ECR quel que soit le type d'afférences stimulée. Ces résultats sont conformes à ceux obtenus par Stefan qui n'ont pas trouvé de différence entre leur protocole PAS réalisé avec une stimulation électrique cutanée au niveau du doigt et une stimulation électrique mixte au niveau du nerf médian [236].

Par contre Kujirai et ses collaborateurs ont proposé un protocole PAS où la stimulation magnétique, à une intensité infraliminaire, était appliquée dans le sens antéro-postérieur. De plus pendant la stimulation PAS, les sujets réalisaient une contraction musculaire ipsilatérale à la stimulation électrique. Si la stimulation électrique était appliquée au niveau ulnaire, ils obtenaient une facilitation du PEM muscle FDI, non retrouvée lorsque cette stimulation électrique était cutanée pure [105].

La contribution des afférences cutanées dans l'effet induit par la PAS pourrait donc dépendre de l'état du muscle (repos ou en activité) et de l'intensité de stimulation magnétique.

.2.1.5. Modifications des seuils moteurs

Nous avons mis en évidence une diminution significative du seuil moteur au repos, (RMT) après la PAS comparativement à l'état basal, corrélée à l'importance de la facilitation du PEM du muscle ECR.

Une diminution du seuil moteur après la PAS, avait été déjà retrouvée dans l'étude de Kujirai et ses collaborateurs chez les sujets sains [105] et dans celle réalisée par Quartarone chez les patients dystoniques (mais pas chez les sujets sains) [186].

Stefan et ses collaborateurs n'ont quant à eux pas retrouvé de diminution du seuil moteur au repos mais seulement étudiée chez 3 sujets sains. Cette différence pourrait s'expliquer par des différences de méthodologie dans la mesure du RMT après l'intervention PAS. Dans notre protocole le RMT était mesuré avec beaucoup d'attention au moment où l'on voyait apparaître une facilitation du PEM du muscle ECR, généralement entre 10 et 20 minutes après la fin de l'intervention et non de façon systématique juste après la PAS ou à la fin de l'expérience. Le moment de mesure du RMT après la PAS n'est pas bien précisé dans l'article de Stefan mais dans la mesure où ces changements sont fugaces, il est possible qu'ils n'aient pas pu être mis en évidence. La validité de nos résultats est renforcée par l'existence d'une corrélation inverse significative entre la diminution du seuil moteur et l'augmentation de l'amplitude du PEM.

Par ailleurs, le RMT est un index complexe reflétant l'excitabilité membranaire du corps cellulaire des neurones et **l'excitabilité membranaire des axones cortico-corticaux** (via les canaux ioniques présynaptiques sodiques et calciques) et **d'autres relais** synaptiques corticaux, médullaires et neuro-musculaires. Ces conclusions ont été émises par Ziemmann et ses collaborateurs, qui ont montré que les drogues qui bloquent les canaux sodiques et calciques élevaient le seuil moteur au repos sans modification de l'excitabilité intracorticale, ou périphérique [274]. Notre résultat suggère donc que la facilitation du PEM du muscle ECR obtenu après la PAS n'est pas due uniquement à une modification de l'efficacité synaptique, mais aussi à des modifications des propriétés intrinsèques des membranes des axones. Or ces modifications intrinsèques ont un rôle dans la mémoire [273] et ont aussi été mises en évidence lors d'une stimulation associative des points moteurs de deux muscle de la main pendant 1 heure [185].

.2.1.6. Tests moteurs

Au vu des résultats de la littérature concernant les post-effets sur le comportement moteur induits par une seule session rTMS chez les sujets sains, somme toutes très modestes ou le plus souvent absents [115, 150, 222], nous ne nous attendions pas à observer des modifications significatives sur les performances motrices

après une seule session PAS chez les sujets sains. Nous avons de façon surprenante observé une diminution significative des performances motrices de la main stimulée au Wrist-Tapping.

Nous pensons que cette baisse des performances motrices s'explique plus vraisemblablement par une fatigue induite par la durée de l'expérimentation PAS (durée longue du protocole, au moins 3 heures) et clairement exprimée par tous les sujets que par un effet propre dû à la PAS qui serait d'ailleurs en sens inverse de celui attendu.

Dans la seule étude où les effets induits par un protocole PAS répété 3 jours de suite chez des sujets sains sur le comportement moteur ont été évalués, il n'a pas été mis en évidence de modification des performances au finger-tapping, seul test réalisé [137].

.2.2. rPAS

A notre connaissance, il n'existe que l'étude de Quartarone [186] concernant la stimulation de type rPAS.

.2.2.1. Effets sur le PEM du muscle ECR

Ce protocole rPAS, malgré sa durée d'application beaucoup plus courte que celle du protocole PAS, induisait une facilitation du PEM de l'ECR dont les caractéristiques étaient très proches de celle obtenue avec la PAS sur le même muscle et de celle décrite par Quartarone sur les muscles des doigts avec un protocole rPAS [186].

L'amplitude de la facilitation post rPAS [25-60'] était en moyenne de $+28,5 \% \pm 12,5$ mais avec une grande variabilité d'un sujet à l'autre ($+4\% - +154\%$). Ces chiffres sont très comparables à ceux rapportés dans l'étude rPAS de Quartarone sur le muscle APB avec une facilitation moyenne de $+28\%$ et une variabilité de l'effet d'un sujet à l'autre comprise entre $+10$ et $+150\%$ [186].

L'amplitude moyenne de la facilitation post rPAS [5-20'] était très faible, égale à $+2,8 \% \pm 18,7$, suggérant en première analyse que la survenue de la facilitation induite par la rPAS était plus tardive que celle observée dans l'étude de Quartarone ($+28\%$ dès les premières minutes après la fin de l'intervention et stable pendant 60 minutes).

Cependant, le grand écart-type de la moyenne reflète le fait que les effets induits par la session rPAS étaient très variables entre les sujets. En réalité, chez les 8 sujets chez qui la facilitation du PEM était supérieure à $+20\%$ dans l'intervalle [25-60'], la facilitation apparaissait dès les vingt premières minutes après la fin de la stimulation et durait généralement plus de 30 minutes. Il semble donc que chez les sujets bons répondeurs, les effets soient observés de façon précoces et durables comme pour la PAS.

.2.2.2. Stimulation couplée versus stimulation seule

Dans nos expériences contrôles, la stimulation électrique seule du nerf radial, répétée pendant 2 minutes, à une fréquence de 5 Hz, n'induisait pas de facilitation du PEM du muscle ECR, en accord avec les résultats de la stimulation répétitive du nerf médian à 5 Hz pendant 2 minutes dans l'étude de Quartarone. En effet la durée de stimulation électrique périphérique à haute fréquence doit être appliquée pendant plus de 10 minutes afin d'induire une modification de l'excitabilité corticale [185].

En revanche, la stimulation rTMS appliquée de façon isolée, induisait une facilitation non significative du PEM égale en moyenne (n=7) à +17,4 % ± 11,8 dans la période [5-20'] et de + 14,7 % ± 10,3 dans la période [25-60']. La facilitation apparaissait dès les vingt premières minutes après la fin de l'intervention rTMS, et durait plus de 30 minutes. Elle était du même ordre que celle observée dans l'étude de Quartarone après une rTMS de 5 Hz appliquée sur le hot-spot du muscle APB pendant 2 minutes chez 5 sujets (+ 15 %), et qui n'était pas non plus significative.

Maeda et ses collaborateurs ont aussi rapporté une facilitation du PEM durant 2 minutes, après une stimulation d'intensité égale à 90 % du RMT à une fréquence de 20 Hz pour un total de 240 coups [127, 128]. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études [179] alors qu'ils ont été infirmés dans d'autres [43, 187, 228]. Ces études sont difficilement comparables du fait des différences de fréquence, de durée de stimulation et donc de nombre de coups.

Bien que la taille de l'effet facilitateur moyen de la stimulation couplée (rPAS) soit plus grand (+28,5 %) que celui observé après la stimulation rTMS seule (+17 %), la différence n'était pas statistiquement significative chez ces 7 sujets chez qui nous avons appliqué les 2 protocoles de façon comparative. De plus 5 des 6 sujets bons répondeurs au protocole rTMS simple étaient aussi bons répondeurs au protocole rPAS et de la même façon, le sujet mauvais répondeur au protocole rPAS était aussi mauvais répondeur au protocole rTMS.

Ces résultats suggèrent que des post-effets facilitateurs peuvent être induits chez un même sujet par différentes méthodes de neuromodulation et que l'importance et la durée des post-effets varie en fonction du type de protocole utilisé ; mais il semble que le protocole rPAS associant deux stimulations soit plus efficaces que la rTMS seule.

.2.2.3. Intervalle entre les deux stimulations

Chez les 5 sujets où la rPAS a été appliquée avec un intervalle plus court de 8 ms entre la stimulation corticale et la stimulation périphérique, nous n'avons pas observé de modification de l'amplitude moyenne du PEM dans les vingt premières minutes suivant la fin de l'intervention, et une facilitation du PEM dans la période post[25-60'] , égale à $+48,6\% \pm 22,6\%$ durable mais cependant non significative et tout à fait comparable à celle observée chez ces mêmes sujets avec un protocole rPAS 20 ms. Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par Quartarone, où son protocole rPAS 10 ms appliqué sur le muscle APB avait tendance à induire une diminution de l'amplitude du PEM (d'environ 10%) mais non significative. De plus les protocoles dits « PAS inhibiteurs » sur les muscles des doigts avec des intervalles de 10 ms entre la stimulation corticale et la stimulation périphérique induisaient quant à eux une diminution significative de l'amplitude du PEM, alors que pour des intervalles de 5 ou 15 ms ils échouaient [268].

Puisque le protocole PAS échouait à induire un effet inhibiteur à 5 ms près, peut-être que le délai que Quartarone (10ms) et que nous même (8ms) avons choisi n'était pas approprié ?

.2.2.4. Effets sur le seuil moteur

Comme dans l'étude préliminaire de Quartarone et al (2006), nous nous n'avons pas mis en évidence de modification significative du seuil moteur, après la session rPAS malgré une tendance à la diminution.

.2.2.5. Effets moteurs

Contrairement à la session PAS, après une session rPAS, les sujets ne se plaignaient pas de fatigue. En effet la session était beaucoup plus courte que celle avec la méthode PAS. Donc l'absence de modification des performances motrices avec **la main stimulée** ne peut pas être imputée à la fatigue. Probablement qu'une seule session rPAS chez les sujets sains n'a pas d'impact moteur.

A la fin de la session rPAS, nous avons par contre retrouvé une diminution significative des performances motrices réalisées avec **la main non stimulée** au test des neuf chevilles. Ces résultats peuvent peut-être s'expliquer par une perturbation transitoire de la balance interhémisphérique transcallosale induite par la session rPAS : l'augmentation de l'excitabilité du cortex moteur du côté stimulé pourrait avoir entraîné une augmentation du niveau de son inhibition physiologique qu'il exerce sur le cortex moteur controlatéral non stimulé, avec une traduction sur les performances de la main non stimulée ; en effet la stimulation par TMS d'un cortex moteur supprime l'activité électromyographique volontaire des muscles de la main ipsilatérale [144].

.2.3. Comparaison des protocoles PAS et rPAS chez les sujets sains

Malgré le fait que nous ayons changé de logiciel d'acquisition et d'appareil de stimulation magnétique transcrânienne pour la réalisation du protocole rPAS, cette comparaison est possible, car il n'y avait pas de différence significative entre les 2 protocoles sur la moyenne des intensités de stimulation magnétiques utilisées dans les conditions basales pour évoquer un PEM d'environ 1 mV et les deux groupes de sujets sains avaient des seuils moteurs moyens au repos (RMT) comparables.

L'analyse statistique comparant les deux protocoles, retrouve un effet temps significatif, signifiant qu'il existe une facilitation du PEM du muscle ECR quelle que soit l'intervention, mais sans interaction Stimulation / temps et donc pas de différence significative entre les deux protocoles, en terme d'amplitude et de durée de la facilitation..

Cependant, l'amplitude moyenne de la facilitation post rPAS sur le muscle ECR égale à $+28,5 \% \pm 12,5$ avec une facilitation maximum observée de $+154 \%$ semble moins grande que celle observée après l'application du protocole PAS sur le même muscle de l'ordre de $+41 \% \pm 23$ avec une facilitation maximum observée de $+345 \%$.

De même, le pourcentage de « bons répondeurs » (facilitation supérieure à 20 %) semble légèrement inférieur pour la rPAS ($8/12 = 66 \%$) que pour la PAS ($13/17 = 76 \%$).

Cette absence de différence significative entre les deux méthodes, devant notre faible effectif et donc une faible puissance des tests statistiques, ne nous permet pas de

conclure. Il ne paraît pas surprenant d'observer d'un autre côté que les effets induits par la rPAS appliquée pendant seulement 2 minutes soient peut être un peu moins puissants que ceux induits par la PAS qui dure 30 minutes. Cela a déjà été rapporté en comparant une stimulation thêta-burst intermittente (190 secondes), plus courte qu'une stimulation rTMS (15 minutes); Zafar et ses collaborateurs n'ont pas retrouvé de différence significative entre les effets de ces deux protocoles, mais la stimulation rTMS induisait un post-effet plus long [271].

.3. Sujets hémiplegiques

Dans un premier temps, nous avons voulu étudier la faisabilité et les effets électrophysiologiques d'une intervention de type PAS, chez des patients hémiplegiques. Au cours de cette même étude, nous avons voulu dans un deuxième temps explorer la variabilité des effets au cours de récupération après leur AVC.

Ensuite, en développant un protocole de stimulation plus court nous avons voulu étudier les effets moteurs potentiels de l'intervention de type rPAS.

.3.1. PAS

.3.1.1. Effets d'une session PAS sur le PEM du muscle ECR

Ce protocole a induit une facilitation du PEM du muscle ECR chez tous les patients à 1 mois lorsque le PEM était mesurable, et à 5 mois après AVC, et chez 5 des 6 patients à 12 mois après l'AVC.

La facilitation et l'amplitude de la facilitation induite par le protocole PAS était variable entre les patients, comme chez le sujet sain, et entre les sessions. Cette facilitation avait par ailleurs les mêmes caractéristiques que chez le sujet sain, à savoir une installation rapide, un effet durable et réversible. Cette plasticité est très certainement induite comme chez le sujet sain sur des mécanismes de type LTP-Like.

Un mois et 5 mois après l'AVC, le protocole PAS induisait une facilitation supérieure à +10% chez tous les patients qui avaient un PEM mesurable, alors que

cette facilitation était observée chez 75 à 95% des sujets sains selon les protocoles employés et les muscles étudiés.

Douze mois après l'AVC, les résultats étaient moins homogènes puisque le protocole PAS échouait à induire une facilitation du PEM chez un patient, et cette facilitation était inférieure à 10% chez un autre patient.

Ainsi, l'importance de cette facilitation était plus grande à 5 mois qu'à un an après l'AVC et était associée à une augmentation du score au Fugl Meyer Scale plus importante entre le 1^{er} et le 5^{ème} mois qu'entre le 5^{ème} et le 12^{ème} mois. Ces différences ne sont pas dues aux conditions expérimentales : l'intervention avait toujours lieu le matin, la surface du PEM avant intervention était similaire au 5^{ème} et 12^{ème} mois après l'AVC (compris entre 0,5 et 2,5 mV).

Ces résultats électrophysiologiques suggèrent donc une plus grande facilité à induire une plasticité corticale « adaptative » en phase précoce de l'AVC alors que l'évolution de la récupération motrice est plus rapide, qu'en phase chronique. Ils sont cohérents avec la notion de période critique dans la récupération d'un déficit après une lésion cérébrale. Chez l'animal la rééducation dans un environnement « enrichi » est bien plus efficace si elle est réalisée dans les quinze premiers jours que plus de 30 jours après lésion cérébrale chez le rat [16], et chez l'homme l'intérêt d'une prise en charge rééducative précoce dans le premier mois après l'AVC a été bien démontré [134].

De plus cette différence pourrait être en rapport avec la notion de plasticité homéostatique : plus l'activité neuronale post-synaptique est basse, plus il est facile d'induire une LTP ; inversement plus l'activité neuronale post-synaptique est élevée plus il est difficile d'induire une LTP [15]. Dans la phase précoce après un AVC, il existe une diminution de l'amplitude des PEM, telle que l'a mis en évidence l'équipe de Traversa. Cette diminution de l'amplitude du PEM pourrait être due soit à une destruction neuronale, soit une diminution de l'excitabilité corticale. Or ces anomalies se corrigent avec le temps et après la prise en charge rééducative, elles sont donc plutôt en rapport avec une diminution de l'excitabilité corticale [255]. Ces éléments sont confirmés par nos résultats puisque la surface du PEM du muscle ECR augmente suite à une session de stimulation PAS. Ainsi en phase précoce après AVC, cette diminution de l'excitabilité corticale pourrait expliquer que notre protocole PAS soit plus efficace pour

induire une plasticité cérébrale, qu'en phase chronique où l'excitabilité corticale est plus élevée.

.3.1.2. *Suivi des déficiences au cours des 3 sessions*

Les déficiences évaluées par le Fugl-Meyer scale régressaient entre le 1^{er} et le 5^{ème} mois, de façon significative, telle que cela a été largement décrit dans la récupération motrice après AVC. Entre le 5^{ème} et le 12^{ème} mois, le score au Fugl-Meyer Scale avait une tendance encore à augmenter, ainsi les patients évalués au 5^{ème} mois après AVC n'étaient pas encore au stade de chronicité. Ces résultats sont conformes à ceux de la littérature, que ce soit chez l'animal où la récupération motrice peut être explorée par des tests de préhension de petite pastille de nourriture [156], ou chez l'homme où la récupération motrice est mise en évidence par des tests moteurs validés tels que Scandinavian Score Scale ou des tests sur les actes de la vie quotidienne tels que l'indice de Barthel .

.3.2. rPAS

.3.2.1. *Effets sur le PEM du muscle ECR*

Notre protocole rPAS a induit une facilitation du PEM du muscle ECR 1 mois après l'AVC. La variation interindividuelle de cette facilitation était importante (+19%-+69%) et avec les mêmes caractéristiques que chez les sujets sains : évolution rapide, durable et réversible. Ces résultats sont similaires à ceux que nous avons retrouvés chez les 3 patients lors du protocole PAS, qui avaient un PEM mesurable un mois après leur AVC. De plus ils sont similaires à ceux observés chez nos sujets sains « bon répondeurs » ; la facilitation apparaissait dans les premières minutes après la fin de l'intervention et durait plus de 30 minutes.

Au cours du 5^{ème} mois après l'AVC, cette facilitation était supérieure à +20%, durable chez le patient n°2, alors qu'elle était plus brève et moins importante chez le patient n°1. Chez la patiente n° 3 qui était à ce moment là dépressive, la rPAS n'induisait

pas de facilitation du PEM. La dépression est un facteur péjoratif quant à la récupération motrice après AVC [63, 160], et peut expliquer l'absence d'effets induits par la rPAS.

Ces résultats sont très disparates et nous avons fait le choix de ne pas en tenir compte dans notre analyse.

Douze mois après l'AVC, notre protocole rPAS induisait aussi une facilitation du PEM mais ces effets n'ont pu être mis en évidence que chez 2 patients.

.3.2.2. Suivi des déficiences au cours des trois séances

Les résultats sont aussi très hétérogènes concernant ces 3 patients : Globalement les performances au Fugl-Meyer Scale, et aux différents tests moteurs s'amélioreraient entre le 1^{er} et le 12^{ème} mois après l'AVC, conformément à ce qui est décrit dans la littérature, et ce que nous avons aussi mis en évidence avec les patients ayant participé au protocole PAS.

Devant ces résultats moteurs disparates au 5^{ème} mois après l'AVC, notre petit échantillon ne nous permet pas de traiter correctement ces résultats ; nous ne tenons donc pas non plus compte de ces résultats moteurs à 5 mois après l'AVC.

.3.2.3. Effets moteurs d'une session rPAS

Si nous relevons les modifications des scores d'au moins +10%, nous retrouvons une amélioration d'au moins deux des tests utilisés avec la main parétique le 1^{er} mois après l'AVC. Nous avons pu ainsi mettre en évidence une facilitation de l'amplitude du PEM associée à une amélioration des performances motrices du membre supérieur parétique. Cette intervention rPAS étant moins fatigante que l'intervention PAS, nous avons pu mettre en évidence des effets moteurs intéressants qui méritent d'être confirmés.

Au 5^{ème} mois il y avait plutôt une tendance à une diminution des performances, or les effets électrophysiologiques avaient été très modestes. Encore une fois devant l'hétérogénéité de nos patients, le petit nombre et la dépression de la patiente 3, nous ne pouvons rien conclure.

Au 12^{ème} mois après l'AVC seul le patient n°1, qui restait le plus déficitaire, améliorait ses scores. Or il s'agit du patient pour qui les conditions techniques étaient très difficiles et pour lequel nous n'avons pas de résultats électrophysiologiques.

L'absence d'effet moteur de l'intervention rPAS au 12^{ème} mois après l'AVC, pour les deux autres patients, peut être dû à notre choix des tests moteurs ; ces derniers n'étaient pas assez sensibles pour mettre en évidence des effets moteurs modestes.

Mais cette différence des résultats entre les 3 patients peut être aussi due à la différence de déficit (Fugle Meyer Scale égal 70 ; 92 ; 86 et FMS membre supérieur égal= 42 ; 61 ; 61 ; respectivement pour le patient 1, 2 et 3), et reposer sur le principe de plasticité homéostatique : plus le déficit est important, plus les patients seraient sensibles aux méthodes de neuromodulation.

Il semble donc que notre protocole rPAS soit plus efficient pour induire des effets moteurs en phase précoce de la récupération motrice après AVC, qu'en phase chronique, et ce en fonction du niveau de récupération motrice.

Cependant l'amélioration des performance motrices observée surtout à 1 mois chez les 3 patients pourrait être due à un effet placebo. Avec les méthodes PAS ou rPAS, il n'est pas possible de tester les effets d'une stimulation placebo car si on peut utiliser une sonde magnétique sham, on ne peut pas utiliser de stimulation contrôle pour la stimulation périphérique.

Nous pensons que cet effet placebo, s'il existe, est modeste chez ces 3 patients car nous ne leur avons jamais présenté le protocole comme un protocole thérapeutique mais plutôt comme une étude pilote exploratoire. Il n'y avait donc pas d'attente particulière de « résultats » pour eux après la session rPAS. Dans la seule étude publiée montrant une amélioration de la marche chez certains patients hémiparétiques après application d'un protocole de type PAS membre inférieur pendant 4 semaines [256], il n'y avait pas de groupe contrôle. Cependant dans la plupart des études contrôlées versus placebo en cross-over ou en parallèle, utilisant des protocoles thérapeutiques de rTMS, de tDCS ou stimulation thêta-burst, simple session ou multisession, les améliorations des performances motrices observées même si elles restaient modérées (de l'ordre de 10 %), étaient toujours significativement différentes des effets de la stimulation placebo.

Nous envisageons cependant dans nos perspectives de travail de contrôler ce facteur en évaluant chez les patients hémipariques l'effet d'une stimulation corticale sham couplée à une stimulation périphérique vraie, même si cela n'est pas un placebo parfait.

.3.3. Comparaison de nos protocoles PAS ET rPAS

Du fait de l'hétérogénéité de nos deux groupes de nos patients, en terme de déficit moteur initial que nous avons déjà exposée, nous ne pouvons pas comparer les effets de ces deux protocoles.

Cependant le protocole rPAS, étant plus court et moins fatigant, il nous a permis de mettre en évidence des effets moteurs qui sont très encourageants mais qui doivent être confirmés avec un nombre plus grand de patients.

.3.4. Comparaison de nos protocoles PAS ET rPAS aux résultats de la littérature

Notre travail est le seul à notre connaissance à avoir étudié l'effet d'une session de type PAS ou rPAS sur le membre supérieur chez le patient hémiparique ; nous ne pouvons donc pas faire de comparaison avec d'autres études ayant utilisé ces méthodes chez les patients.

Cependant, d'autres techniques de stimulation du cortex lésé ont été rapportées avec des effets électrophysiologiques ou des effets moteurs.

En phase aiguë (moins de 10 jours) post AVC, nous pouvons citer l'étude de Kehdr et ses collaborateurs, qui a consisté à appliquer une session de stimulation rTMS supraliminaire (3 Hz, 2 minutes), répétée pendant 10 jours dans une étude contre placebo. Ils ont mis en évidence une augmentation des scores moteurs (SSS = Scandinavian Stroke Scale et NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale) de l'ordre de 35% sans modification de l'excitabilité corticale [99].

En phase chronique (plus de 6 mois après l'AVC), une session de rTMS induisait une augmentation de l'excitabilité corticale et une amélioration des tests moteurs de l'ordre de 20% [101], de même qu'une session de stimulation de type Théta burst

améliorait les scores moteurs de l'ordre de 10% [243]. Nous pouvons aussi citer celle de Yobastiran et ses collaborateurs qui ont proposé une stimulation rTMS à 20 Hz pendant 20 minutes et qui ont obtenu des effets de l'ordre de 20 % sur la force [270].

De plus, au niveau du membre inférieur, la répétition d'un protocole PAS pendant 4 semaines chez des patients hémipariques chroniques induisait une facilitation du PEM du muscle Tibial antérieur et une amélioration de certains paramètres de marche : cadence, longueur de pas. Les résultats étaient cependant très variables d'un sujet à l'autre.

D'autres protocoles consistant à inhiber le cortex moteur sain ont aussi été proposés afin d'induire une plasticité cérébrale et une amélioration des performances motrices en phase aiguë ou subaiguë après l'AVC [41, 122, 163] et en phase chronique [58, 131, 241].

.4. Perspectives

.4.1. Perspectives Générales

Talleli et Rothwell, dans une revue de la littérature ont souligné l'intérêt des stimulations cérébrales dans la prise en charge des déficits après AVC [242]. Ils ont rapporté l'absence d'effets indésirables graves, rendant possible l'utilisation de ces stimulations chez le patient ; ils ont enfin posé des questions auxquelles nous devrions répondre avant de proposer ces stimulations cérébrales en pratique courante : Quels sont les meilleurs paramètres de stimulation (fréquence, intensité, durée de stimulation) ? Quel type de stimulation employer ? Doit-on stimuler l'hémisphère lésé ou l'hémisphère sain ? A quelle période après l'AVC doit-on proposer ces stimulations ? [242].

Mais au préalable, ces méthodes de neuromodulation devront être validées dans des études en double aveugle contre placebo.

Pour s'assurer que les effets électrophysiologiques et moteurs modestes déjà obtenus ont vraiment un impact sur la récupération motrice, les sessions de stimulation devront être répétées sur plusieurs jours voire plusieurs semaines, tel qu'un programme de rééducation. Probablement que les effets de la répétition de sessions sur plusieurs jours ne seront pas gênés par la plasticité homéostatique ; en effet chez le sujet sain, l'apprentissage d'une tâche motrice sur 5 jours, induisait une modification de l'excitabilité corticale, en rapport probablement avec une modification de l'organisation corticale motrice telle que la synaptogénèse, mais non avec une modification de l'activité post-synaptique régulée par la plasticité homéostatique [209].

Les études devront par ailleurs nous permettre de définir les paramètres de stimulation et le type de stimulation à employer. Le choix de nos techniques de stimulation devra dépendre de plusieurs facteurs tels que l'âge, les facteurs génétiques, la localisation cérébrale, le niveau de déficit initial, le pattern d'activation cérébrale mis en évidence par IRM fonctionnelle, le délai post-AVC, le niveau de récupération. Nous devons être capables d'identifier au préalable, par exemple par les méthodes de neuro-imagerie fonctionnelle, les zones cérébrales qui mériteront d'être stimulées ou au contraire inhibées, et les stimulations pourront être appliquée précisément sur ces zones à l'aide des techniques de neuronavigation.

Ces différentes méthodes de neuromodulation pourront être alors couplées à une prise en charge rééducative « classique » et à des traitements pharmacologiques. En effet de nombreux travaux ont montré la capacité de modulation pharmacologique de l'activité cérébrale dans les processus de mémorisation [61], dans la maladie de Parkinson [192]... Dans la prise en charge des déficits après AVC, il a été démontré que les molécules amphétaminiques dont l'action centrale est médiée à la fois par le système dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique avait une action sur la récupération motrice [133, 245], et que les molécules sérotoninergiques, pouvaient aussi moduler la plasticité cérébrale après un AVC [123, 173, 245]. Les molécules dopaminergiques [223], la sélégiline (IMAO B) ont aussi montré [232] un impact sur la plasticité cérébrale après AVC.

Enfin les protocoles de neuromodulation pourront aussi être couplés à une prise médicamenteuse afin de renforcer leurs effets. En effet Kuo et ses collaborateurs, ont montré que la prise de Rivastigmine, dérivée d'Acétylcholine [107], renforçait les effets facilitateurs d'un protocole PAS chez le sujet sain, et que dans un autre travail la prise de L-Dopa prolongeait les effets d'un protocole PAS [108].

.4.2. Perspectives à court terme : étude CIPASS

.4.2.1. Présentation de l'étude CIPASS

A partir des données que nous avons obtenues à travers ces travaux sur une session et présentés dans cette thèse, nous avons développé un protocole de stimulation répétée sur 5 jours, chez des patients hémiplegiques, financé dans le cadre de l'Appel d'Offre Local 2008 (AOL), et intitulé « Etude d'un programme quotidien de stimulation cérébrale par TMS de type PAS chez l'hémiplegique après AVC en phase de récupération (Chronic PAS in Stroke patients : CIPASS) ».

Cette étude vient de débuter dans le service de médecine Physique et de réadaptation du Pr Marque ; nous avons inclus pour l'instant 2 patients.

Nous avons choisi un protocole de stimulation de type PAS, car il semble, en tout cas chez le sujets sain, plus efficient à induire une plasticité cérébrale. Ce protocole sera toujours appliqué sur le muscle ECR parétique, selon les mêmes conditions que nous avons précédemment décrites, durant 30 minutes par jour.

Par ailleurs nous avons décidé de répéter cette stimulation pendant 5 jours, et d'en étudier les effets électrophysiologiques et moteurs 3 jours, 5 jours et 7 jours après la fin des 5 jours de stimulation ; les objectifs de cette étude étant de mettre en évidence une augmentation durable de l'excitabilité corticale du muscle ECR et d'objectiver un bénéfice fonctionnel mis en évidence par une augmentation des performances motrices. Il s'agit d'une étude randomisée monocentrique, en double aveugle contre placebo : soit le patient sera pendant 5 jours stimulé avec le protocole PAS, soit nous appliquerons une stimulation électrique couplée à une sonde magnétique dite « sham ».

Enfin nous allons inclure les patients dans les 6 mois qui suivent leur AVC, puisque dans l'étude PAS nous avons plus facilement induit une augmentation de l'excitabilité corticale 5 mois après leur AVC que 12 mois après leur AVC.

.4.2.2. Paramètres étudiés

.4.2.2.1. Paramètres électrophysiologiques

A chaque fois que nous étudierons les paramètres d'excitabilité corticale, après avoir vérifié le bon positionnement de la sonde, nous mesurerons :

- la surface du PEM du muscle, selon les mêmes conditions que nous avons décrites
- le seuil moteur au repos et le seuil moteur sous mouvement
- la courbe en intensité du PEM du muscle ECR.

.4.2.2.2. Paramètres moteurs

A chaque évaluation motrice, nous réaliserons un Fugl-Meyer Scale, un Jebsen Taylor Test et un test des frappes répétées (finger-tapping).

.4.2.3. Déroulement de l'étude

- Le premier jour (J0), le patient bénéficiera d'une évaluation clinique de la part de l'investigateur. Il se familiarisera avec les tests cliniques : le Jebsen Taylor Test et le Finger Tapping
- J1 : la mesure des paramètres d'excitabilité corticale avant la session de stimulation sera réalisée.
- J1 : la session de stimulation commencera par l'ouverture de l'enveloppe de randomisation du patient permettant de lui attribuer soit le protocole thérapeutique PAS, soit le protocole placebo de type Sham.
- J1 : la mesure des paramètres d'excitabilité corticale sera réalisée après la session de stimulation.

- Les trois jours suivants (J2, J3, J4), il sera réalisé une mesure de la surface du PEM et la session de stimulation selon le protocole désigné par l'enveloppe de randomisation. L'intensité de stimulation électrique ainsi que de la stimulation magnétique sera ajustée tous les jours.
- Le cinquième jour (J5), le patient aura à nouveau une mesure des paramètres d'excitabilité corticale avant et après la session de stimulation.
- A distance de la dernière session de stimulation, il aura de nouveau à 4 reprises une évaluation clinique, et une mesure des paramètres d'excitabilité corticale : 4 heures (J5+H4), 3 jours (J8), 5 jours (J10) et 7 jours (J12) après la fin du protocole de stimulation.
- J13 le patient bénéficiera d'une consultation de fin de protocole.

Protocole CIPASS

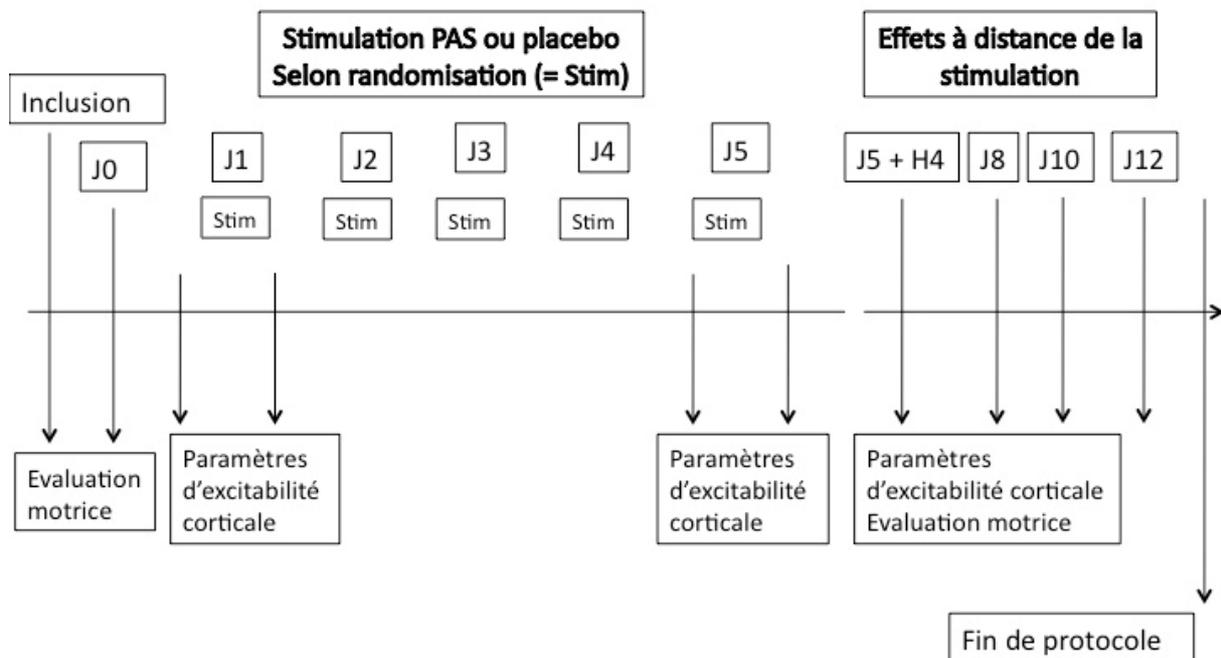


Figure 46: Déroulement de l'étude CIPASS

.4.2.4. Critères d'inclusion

- Age de 18 à 80 ans
- Patients ayant présenté un Accident Vasculaire Cérébral il y a moins de 6 mois
- Déficit avéré du membre supérieur (Fugl Meyer membre supérieur <50/66)
- Présence d'un PEM du muscle ECR
- Patient ayant signé un consentement éclairé
- Sujet affilié au régime de la sécurité sociale

.4.2.5. Critères d'exclusion

- Antécédents d'épilepsie ou de crise convulsive
- Absence de PEM de l'ECR
- Présence d'une contre-indication à utilisation de stimulations magnétiques :
 - Clips chirurgicaux, sutures métalliques, agrafes, stent
 - Matériel d'ostéosynthèse sur la tête ou le cou
 - Stimulateur cardiaque
 - Prothèse auditive implantée
 - Corps étranger oculaire, éclats d'obus, balles
 - Travailleur des métaux
 - Valve cardiaque, matériel endovasculaire
 - Valve de dérivation ventriculaire
 - Pace-maker ou neurostimulateur
- Patient incapable majeur, sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle

• **CONCLUSION**

Nos protocoles PAS et rPAS appliqués sur les muscles extenseurs du poignet sont réalisables chez le sujet sain et chez le patient hémiparétique.

Chez les sujets sains, les effets de ces protocoles sont similaires à ceux observés au niveau des muscles de la main. Ces effets électrophysiologiques spécifiques, durables et réversibles traduisent une plasticité cérébrale induite par l'association de ces deux stimulations ayant une relation diachronique entre elles, et dont les mécanismes seraient de type LTP-Like. Les modes d'action de chaque protocole semblent légèrement différents, la méthode PAS semble induire des effets un peu plus puissants, et des études électrophysiologiques plus détaillées en particulier pour la rPAS mériteraient d'être réalisées.

Chez les patients hémiparétiques, nos protocoles PAS et rPAS induisaient tous les deux des effets électrophysiologiques, et nous avons pu mettre aussi en évidence des effets moteurs induits par la stimulation rPAS. Ces résultats étaient très variables, dépendants de nombreux facteurs, tels que l'âge, probablement la génétique, le type et la localisation de l'AVC, le niveau de déficit au début de la prise en charge, la période après l'AVC à laquelle la stimulation a été pratiquée... Mais nous n'avons pas fait de stimulation placebo. Ils sont donc encourageants, mais devront être proposés à un plus grand nombre de patients en répondant aux exigences méthodologiques des essais thérapeutiques : double aveugle, contre placebo.

Par ailleurs ces résultats électrophysiologiques et moteurs réversibles sur une session devront être confirmés, en répétant sur plusieurs jours les sessions de stimulation. L'objectif, en effet, est d'obtenir une amélioration durable des performances motrices du membre supérieur afin d'en améliorer la fonctionnalité.

Enfin, en tenant compte de la notion de période critique, ces stimulations devront être de préférence proposées dans la phase précoce après AVC.

En nous basant sur ses objectifs, nous débutons actuellement dans le service de Médecine Physique et de réadaptation du Pr Marque, un protocole en double aveugle contre placebo, chez des patients ayant présenté une hémiparésie secondaire à un AVC datant de moins de 6 mois, en cours de prise en charge rééducative, consistant à la répétition d'une session PAS sur le muscle ECR parétique pendant 5 jours. Nous allons en étudier les effets électrophysiologiques et moteurs.

Dans la littérature, nous retrouvons d'autres méthodes de neuromodulation, le plus souvent proposées à la phase chronique de l'AVC. Les résultats électrophysiologiques et surtout moteurs sont aussi encourageants mais modestes. Et ces techniques sont encore au stade préclinique. Il convient à présent de mieux caractériser, comme l'avaient déjà souligné Talleli et Rothwell, les effets de ces stimulations, d'établir des critères d'éligibilité à telle ou telle technique, de définir les paramètres de stimulation (intensité, fréquence, durée...), de déterminer s'il faut plutôt stimuler le cortex lésé ou inhiber le cortex sain.

Dans l'avenir nous pourrions alors proposer une prise en charge rééducative personnalisée pour chaque patient, associant prise en charge classique, techniques de neuromodulation et prises médicamenteuses, qui évoluera au cours de la récupération après AVC.

• **BIBLIOGRAPHIE**

1. Abraham WC, Mason SE. Effects of the NMDA receptor/channel antagonists CPP and MK801 on hippocampal field potentials and long-term potentiation in anesthetized rats. *Brain Res* 1988; 462: 40-6.
2. Adkins DL, Boychuk J, Remple MS, Kleim JA. Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1776-82.
3. Allard T, Clark SA, Jenkins WM, Merzenich MM. Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *J Neurophysiol* 1991; 66: 1048-58.
4. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 458-62.
5. Bagnato S, Agostino R, Modugno N, Quartarone A, Berardelli A. Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients on and off therapy. *Mov Disord* 2006; 21: 639-45.
6. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 1998; 44: 828-31.
7. Baranyi A, Szente MB, Woody CD. Properties of associative long-lasting potentiation induced by cellular conditioning in the motor cortex of conscious cats. *Neuroscience* 1991; 42: 321-34.
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
9. Baron J, Bousser M, Comar D, Castaigne P. "crossed cerebellar diaschisis" in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Ass* 1980; 105: 459-61.
10. Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 2006; 572: 857-68.
11. Beck H, Goussakov IV, Lie A, Helmstaedter C, Elger CE. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 20: 7080-6.
12. Beckers G, Zeki S. The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 49-60.
13. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett* 1990; 112: 54-8.
14. Bersano A, Burgio F, Gattinoni M, Candelise L. Aphasia burden to hospitalised acute stroke patients: need for an early rehabilitation programme. *Int J Stroke* 2009; 4: 443-7.

15. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 1982; 2: 32-48.
16. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004; 24: 1245-54.
17. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331-56.
18. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.
19. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 132-6.
20. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1302-6.
21. Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 9-16.
22. Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Cammarota A, Amassian VE, Cracco R, et al. Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block. *Brain* 1993; 116 (Pt 3): 511-25.
23. Brighina F, Giglia G, Scalia S, Francolini M, Palermo A, Fierro B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res* 2005; 161: 34-8.
24. Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 2006; 58: 464-73.
25. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 149-86.
26. Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995; 130: 59-68.
27. Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996; 47: 508-20.
28. Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553-66.
29. Carel C, Loubinoux I, Boulanouar K, Manelfe C, Rascol O, Celsis P, et al. Neural substrate for the effects of passive training on sensorimotor cortical representation: a

- study with functional magnetic resonance imaging in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 478-84.
30. Carmichael ST, Wei L, Rovainen CM, Woolsey TA. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 910-22.
 31. Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008; 586: 5717-25.
 32. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-403.
 33. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2004; 154: 1-10.
 34. Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71.
 35. Cincotta M, Borgheresi A, Gambetti C, Balestrieri F, Rossi L, Zaccara G, et al. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1827-33.
 36. Clapp WC, Kirk IJ, Hamm JP, Shepherd D, Teyler TJ. Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1135-40.
 37. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1117-23.
 38. Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain* 1991; 114 (Pt 1B): 615-27.
 39. Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 1997; 389: 180-3.
 40. Colebatch JG GS. The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. *Brain* 1989; 112: 749-63.
 41. Conchou F, Loubinoux I, Castel-Lacanal E, Le Tinnier A, Gerdelat-Mas A, Faure-Marie N, et al. Neural substrates of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation during movement in healthy subjects and acute stroke patients. A PET study. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2542-57.
 42. Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol* 2002; 51: 122-5.
 43. Daskalakis ZJ, Moller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 2006; 174: 403-12.
 44. Dechaumont-Palacin S, Marque P, De Boissezon X, Castel-Lacanal E, Carel C, Berry I, et al. Neural correlates of proprioceptive integration in the contralesional hemisphere

of very impaired patients shortly after a subcortical stroke: an FMRI study. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 154-65.

45. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 397-401.

46. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 255-66.

47. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. Associative motor cortex plasticity: direct evidence in humans. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2326-30.

48. Di Lazzaro V, Dileone M, Profice P, Pilato F, Oliviero A, Mazzone P, et al. LTD-like plasticity induced by paired associative stimulation: direct evidence in humans. *Exp Brain Res* 2009; 194: 661-4.

49. Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 4363-7.

50. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270: 305-7.

51. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-7.

52. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78: 1-10.

53. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-46.

54. Fischer D, He Z, Benowitz LI. Counteracting the Nogo receptor enhances optic nerve regeneration if retinal ganglion cells are in an active growth state. *J Neurosci* 2004; 24: 1646-51.

55. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1136-41.

56. Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ, Ravindran S, Birbaumer N, Knecht S, et al. Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 56: 206-12.

57. Fratello F, Veniero D, Curcio G, Ferrara M, Marzano C, Moroni F, et al. Modulation of corticospinal excitability by paired associative stimulation: reproducibility of effects and intraindividual reliability. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2667-74.

58. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006; 37: 2115-22.

59. Fries W, Danek A, Scheidtmann K, Hamburger C. Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas. *Brain* 1993; 116 (Pt 2): 369-82.

60. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257-62.
61. Furey ML, Pietrini P, Haxby JV, Alexander GE, Lee HC, VanMeter J, et al. Cholinergic stimulation alters performance and task-specific regional cerebral blood flow during working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 6512-6.
62. Gage FH, Coates PW, Palmer TD, Kuhn HG, Fisher LJ, Suhonen JO, et al. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11879-83.
63. Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 258-61.
64. Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone A. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1249-57.
65. Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 55: 736-9.
66. Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 1997; 120 (Pt 9): 1587-602.
67. Goldring S, Aras E, Weber PC. Comparative study of sensory input to motor cortex in animals and man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 29: 537-50.
68. Graveline CJ, Mikulis DJ, Crawley AP, Hwang PA. Regionalized sensorimotor plasticity after hemispherectomy fMRI evaluation. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 337-42.
69. Gustafsson B, Wigstrom H, Abraham WC, Huang YY. Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. *J Neurosci* 1987; 7: 774-80.
70. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
71. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, et al. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 1998; 509 (Pt 2): 607-18.
72. Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001; 531: 849-59.
73. Harris EW, Cotman CW. Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett* 1986; 70: 132-7.
74. Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 714-9.

75. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994; 71: 2543-7.
76. Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 658-65.
77. Horn SD, DeJong G, Smout RJ, Gassaway J, James R, Conroy B. Stroke rehabilitation patients, practice, and outcomes: is earlier and more aggressive therapy better? *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: S101-S14.
78. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-6.
79. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol* 1970; 206: 419-36.
80. Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19: 14-9.
81. Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H. Long-term potentiation in the motor cortex. *Science* 1989; 245: 1385-7.
82. Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991; 251: 944-7.
83. Jaillard A, Naegele B, Trabucco-Miguel S, LeBas JF, Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke. *Stroke* 2009; 40: 2473-9.
84. Jayaram G, Stinear JW. The effects of transcranial stimulation on paretic lower limb motor excitability during walking. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26: 272-9.
85. Jehkonen M, Ahonen JP, Dastidar P, Koivisto AM, Laippala P, Vilkki J, et al. Visual neglect as a predictor of functional outcome one year after stroke. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 195-201.
86. Jenkins WM, Merzenich MM. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res* 1987; 71: 249-66.
87. Jin K, Minami M, Lan JQ, Mao XO, Bateur S, Simon RP, et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4710-5.
88. Jongbloed L. Prediction of function after stroke: a critical review. *Stroke* 1986; 17: 765-76.
89. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann Neurol* 1995; 38: 45-50.
90. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 399-405.
91. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 406-12.

92. Kaas JH, Krubitzer LA, Chino YM, Langston AL, Polley EH, Blair N. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science* 1990; 248: 229-31.
93. Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 137-67.
94. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 250-8.
95. Kamper DG, Harvey RL, Suresh S, Rymer WZ. Relative contributions of neural mechanisms versus muscle mechanics in promoting finger extension deficits following stroke. *Muscle Nerve* 2003; 28: 309-18.
96. Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Shiraishi G, Ito T. Effect of stimulus intensity and voluntary contraction on corticospinal potentials following transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996; 139: 131-6.
97. Karni A, Meyer G, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995; 377: 155-8.
98. Kelso SR, Ganong AH, Brown TH. Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 5326-30.
99. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 466-8.
100. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1323-30.
101. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1471-6.
102. Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey LL, Lojovich JM, Carey JR. Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke. *Exp Brain Res* 2004; 154: 450-60.
103. Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci* 2006; 9: 735-7.
104. Krakauer JW. Arm function after stroke: from physiology to recovery. *Semin Neurol* 2005; 25: 384-95.
105. Kujirai K, Kujirai T, Sinkjaer T, Rothwell JC. Associative plasticity in human motor cortex during voluntary muscle contraction. *J Neurophysiol* 2006; 96: 1337-46.
106. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-19.
107. Kuo MF, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2007; 27: 14442-7.

108. Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex* 2008; 18: 648-51.
109. Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke* 1997; 28: 1550-6.
110. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-6.
111. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2529-39.
112. Lance JW MJ. A physiological approach to clinical neurology. London: Butterworth 1981; 30-45.
113. Langhorne P, Sandercock P, Prasad K. Evidence-based practice for stroke. *Lancet Neurol* 2009; 8: 308-9.
114. Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1986; 368: 347-50.
115. Lee L, Siebner H, Bestmann S. Rapid modulation of distributed brain activity by Transcranial Magnetic Stimulation of human motor cortex. *Behav Neurol* 2006; 17: 135-48.
116. Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2730-44.
117. Levy WB, Steward O. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res* 1979; 175: 233-45.
118. Li H, Weiss SR, Chuang DM, Post RM, Rogawski MA. Bidirectional synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala: characterization of an activity-dependent switch sensitive to the presynaptic metabotropic glutamate receptor antagonist 2S-alpha-ethylglutamic acid. *J Neurosci* 1998; 18: 1662-70.
119. Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 382-6.
120. Liepert J, Graef S, Uhde I, Leidner O, Weiller C. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 321-6.
121. Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1761-3.
122. Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 461-5.
123. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 639-43.

124. Liu CN, Chambers WW. Intraspinal sprouting of dorsal root axons; development of new collaterals and preterminals following partial denervation of the spinal cord in the cat. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958; 79: 46-61.
125. Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF, Marque P, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003; 20: 2166-80.
126. Lynch G, Larson J, Kelso S, Barrionuevo G, Schottler F. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* 1983; 305: 719-21.
127. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 800-5.
128. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133: 425-30.
129. Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS, Nicoll RA. Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science* 1988; 242: 81-4.
130. Maletic-Savatic M, Malinow R, Svoboda K. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science* 1999; 283: 1923-7.
131. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005; 64: 1802-4.
132. Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997; 275: 213-5.
133. Martinsson L, Hardemark HG, Wahlgren NG. Amphetamines for improving stroke recovery: a systematic cochrane review. *Stroke* 2003; 34: 2766.
134. Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, DeJong G. Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: S34-S40.
135. Mazaux J, Lion, J., Barat, M. . Rééducation des hémipariés vasculaires de l'adulte. Masson 1995;
136. McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Crespo LM, Procaccio V, et al. BDNF Val66Met Polymorphism Influences Motor System Function in the Human Brain. *Cereb Cortex* 2009;
137. McKay DR, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS. Induction of persistent changes in the organisation of the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2002; 143: 342-9.
138. McKenzie AL, Nagarajan SS, Roberts TP, Merzenich MM, Byl NN. Somatosensory representation of the digits and clinical performance in patients with focal hand dystonia. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 737-49.
139. Merzenich MM, Kaas JH, Sur M, Lin CS. Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in "SI" in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Comp Neurol* 1978; 181: 41-73.

140. Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 1983; 8: 33-55.
141. Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazieres L, Lehericy S, du Montcel ST, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 2001; 50: 521-7.
142. Meunier S, Hallett M. Endophenotyping: a window to the pathophysiology of dystonia. *Neurology* 2005; 65: 792-3.
143. Meunier S, Rusmann H, Simonetta-Moreau M, Hallett M. Changes in spinal excitability after PAS. *J Neurophysiol* 2007; 97: 3131-5.
144. Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; 118 (Pt 2): 429-40.
145. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001; 140: 453-9.
146. Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2006; 129: 1059-69.
147. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986; 319: 774-6.
148. Morris RG. Synaptic plasticity and learning: selective impairment of learning rats and blockade of long-term potentiation in vivo by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *J Neurosci* 1989; 9: 3040-57.
149. Mrachacz-Kersting N, Fong M, Murphy BA, Sinkjaer T. Changes in excitability of the cortical projections to the human tibialis anterior after paired associative stimulation. *J Neurophysiol* 2007; 97: 1951-8.
150. Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 344-9.
151. Mull BR, Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1672-5.
152. Muller JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 3461-8.
153. Muller RA, Chugani HT, Muzik O, Mangner TJ. Brain organization of motor and language functions following hemispherectomy: a [(15)O]-water positron emission tomography study. *J Child Neurol* 1998; 13: 16-22.
154. Muller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2008; 187: 467-75.
155. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400-9.

156. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 861-72.
157. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett* 1996; 210: 45-8.
158. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997; 498 (Pt 3): 817-23.
159. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 394-8.
160. Nannetti L, Paci M, Pasquini J, Lombardi B, Taiti PG. Motor and functional recovery in patients with post-stroke depression. *Disabil Rehabil* 2005; 27: 170-5.
161. Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage* 2001; 13: 1146-54.
162. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527 Pt 3: 633-9.
163. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Kust J, Karbe H, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008; 65: 741-7.
164. Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM. Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats. *Somatosens Mot Res* 1990; 7: 463-83.
165. Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2144-9.
166. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996; 16: 785-807.
167. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791-4.
168. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, van der Worp HB, Jansen BP, Algra A, et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology* 2005; 64: 821-7.
169. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 9868-72.
170. Osaka N, Otsuka Y, Hirose N, Ikeda T, Mima T, Fukuyama H, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) applied to left dorsolateral prefrontal cortex disrupts verbal working memory performance in humans. *Neurosci Lett* 2007; 418: 232-5.

171. Ottenbacher KJ, Jannell S. The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. *Arch Neurol* 1993; 50: 37-44.
172. Papadopoulos CM, Tsai SY, Alsbie T, O'Brien TE, Schwab ME, Kartje GL. Functional recovery and neuroanatomical plasticity following middle cerebral artery occlusion and IN-1 antibody treatment in the adult rat. *Ann Neurol* 2002; 51: 433-41.
173. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 2001; 50: 718-29.
174. Pascual-Leone A, Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 1993; 116 (Pt 1): 39-52.
175. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263: 1287-9.
176. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117 (Pt 4): 847-58.
177. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1037-45.
178. Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954; 17: 345-63.
179. Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1519-26.
180. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.
181. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 2004; 24: 10099-102.
182. Ploughman M, Windle V, MacLellan CL, White N, Dore JJ, Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke* 2009; 40: 1490-5.
183. Powell J, Pandyan AD, Granat M, Cameron M, Stott DJ. Electrical stimulation of wrist extensors in poststroke hemiplegia. *Stroke* 1999; 30: 1384-9.
184. Priori A, Bertolasi L, Dressler D, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, et al. Transcranial electric and magnetic stimulation of the leg area of the human motor cortex: single motor unit and surface EMG responses in the tibialis anterior muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 131-7.
185. Pyndt HS, Ridding MC. Modification of the human motor cortex by associative stimulation. *Exp Brain Res* 2004; 159: 123-8.
186. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126: 2586-96.

187. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'angelo A, Battaglia F, et al. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2005; 161: 114-24.
188. Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Girlanda P, et al. Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *J Physiol* 2006; 575: 657-70.
189. Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C, et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 985-90.
190. Raghavan P PE, Krakauer JW, Gordon AM. . Pattern of impairment in digit independence after subcortical stroke. *J Neurophysiol* 2006; 95: 369-78.
191. Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 2000; 25: 425-35.
192. Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, et al. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Arch Neurol* 1992; 49: 144-8.
193. Rauschecker JP, Korte M. Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex. *J Neurosci* 1993; 13: 4538-48.
194. Recanzone GH, Merzenich MM, Dinse HR. Expansion of the cortical representation of a specific skin field in primary somatosensory cortex by intracortical microstimulation. *Cereb Cortex* 1992; 2: 181-96.
195. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 2008; 586: 325-51.
196. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255: 1707-10.
197. Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 340-4.
198. Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 2000; 131: 135-43.
199. Ridding MC, McKay DR, Thompson PD, Miles TS. Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1461-9.
200. Ridding MC, Taylor JL. Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol* 2001; 537: 623-31.
201. Ridding MC, Uy J. Changes in motor cortical excitability induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1437-44.

202. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1998; 1: 230-4.
203. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000; 290: 533-6.
204. Rispoli Padel L, Meftah EM. Changes in motor responses induced by cerebellar stimulation during classical forelimb flexion conditioning in cat. *J Neurophysiol* 1992; 68: 908-26.
205. Rizzo V, Siebner HS, Morgante F, Mastroeni C, Girlanda P, Quartarone A. Paired associative stimulation of left and right human motor cortex shapes interhemispheric motor inhibition based on a Hebbian mechanism. *Cereb Cortex* 2009; 19: 907-15.
206. Robertson D, Irvine DR. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 1989; 282: 456-71.
207. Romero JR, Anshel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 101-7.
208. Rosenkranz K, Rothwell JC. Differences between the effects of three plasticity inducing protocols on the organization of the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 822-9.
209. Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J Neurosci* 2007; 27: 12058-66.
210. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92.
211. Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P, et al. On the reorganization of sensory hand areas after mono-hemispheric lesion: a functional (MEG)/anatomical (MRI) integrative study. *Brain Res* 1998; 782: 153-66.
212. Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P. Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *Neuroimage* 2001; 14: 474-85.
213. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 97-103.
214. Russmann H, Lamy JC, Shamim EA, Meunier S, Hallett M. Associative plasticity in intracortical inhibitory circuits in human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1204-12.
215. Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber MP, Dold G, et al. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996; 380: 526-8.
216. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2007; 181: 615-26.

217. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, et al. Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006; 38: 113-7.
218. Sanes JN, Suner S, Donoghue JP. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Exp Brain Res* 1990; 79: 479-91.
219. Sanes JN, Wang J, Donoghue JP. Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cereb Cortex* 1992; 2: 141-52.
220. Sastry BR, Goh JW, Auyeung A. Associative induction of posttetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* 1986; 232: 988-90.
221. Schabitz WR, Berger C, Kollmar R, Seitz M, Tanay E, Kiessling M, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke* 2004; 35: 992-7.
222. Schambra HM, Sawaki L, Cohen LG. Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 130-3.
223. Scheidtmann K, Fries W, Muller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001; 358: 787-90.
224. Schlaug G, Knorr U, Seitz R. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1994; 98: 523-34.
225. Shihabuddin LS, Horner PJ, Ray J, Gage FH. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 20: 8727-35.
226. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002; 125: 1896-907.
227. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1209-12.
228. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000; 284: 147-50.
229. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148: 1-16.
230. Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 3379-85.
231. Sirtori V, Corbetta D, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004433.

232. Sivenius J, Sarasoja T, Aaltonen H, Heinonen E, Kilkku O, Reinikainen K. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 183-90.
233. Skrdlantova L, Horacek J, Dockery C, Lukavsky J, Kopecek M, Preiss M, et al. The influence of low-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. *Physiol Res* 2005; 54: 123-8.
234. Smania N PS, Tinazzi M, Borghero A, Manganotti P, Fiaschi A, Moretto G, Bovi P, Gambarin M. . Active finger extension. A simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. . *Stroke* 2007; 38: 1088-90.
235. Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 944-50.
236. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123 Pt 3: 572-84.
237. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002; 543: 699-708.
238. Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol* 2004; 92: 66-72.
239. Stefan K, Wycislo M, Gentner R, Schramm A, Naumann M, Reiners K, et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex* 2006; 16: 376-85.
240. Stinear JW, Hornby TG. Stimulation-induced changes in lower limb corticomotor excitability during treadmill walking in humans. *J Physiol* 2005; 567: 701-11.
241. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; 36: 2681-6.
242. Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 543-50.
243. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 333-42.
244. Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, et al. Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain* 2009; 132: 749-55.
245. Tardy J, Pariente J, Leger A, Dechaumont-Palacin S, Gerdelat A, Guiraud V, et al. Methylphenidate modulates cerebral post-stroke reorganization. *Neuroimage* 2006; 33: 913-22.
246. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 347-54.
247. Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, De Gennaro L, Pellicciari MC, Ercolani M, et al. Age dependence of primary motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 675-82.

248. Tempel LW, Perlmutter JS. Abnormal cortical responses in patients with writer's cramp. *Neurology* 1993; 43: 2252-7.
249. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 322-43.
250. Teyler TJ, Hamm JP, Clapp WC, Johnson BW, Corballis MC, Kirk IJ. Long-term potentiation of human visual evoked responses. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 2045-50.
251. Thijs RD NN, Wokke JHJ, van der Graaf Y and van Gijn J. Distribution of muscle weakness of central and peripheral origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 794-6.
252. Thompson PD, Day BL, Crockard HA, Calder I, Murray NM, Rothwell JC, et al. Intra-operative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 618-23.
253. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, Romito S, Farina S, Moretto G, et al. Long-lasting modulation of human motor cortex following prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of forearm muscles: evidence of reciprocal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res* 2005; 161: 457-64.
254. Tombari D, Loubinoux I, Pariante J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 2004; 23: 827-39.
255. Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernardi G. Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke* 1997; 28: 110-7.
256. Uy J, Ridding MC, Hillier S, Thompson PD, Miles TS. Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? *Neurology* 2003; 61: 982-4.
257. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 355-64.
258. Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 521-4.
259. Walsh V, Ellison A, Battelli L, Cowey A. Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proc Biol Sci* 1998; 265: 537-43.
260. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126: 2476-96.
261. Wedell G, Guttman L, Guttman E. Local Extension of nerve fibers into denervated areas of skin. *J Neuro Psychiat* 1941; 4: 206-24.
262. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996; 47: 388-92.
263. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; 31: 463-72.

264. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181-9.
265. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517 (Pt 2): 591-7.
266. Werhahn KJ, Mortensen J, Kaelin-Lang A, Boroojerdi B, Cohen LG. Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 2002; 125: 1402-13.
267. Woimant F. Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *Impact médecin hebdo* 1998; 411: 4.
268. Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2339-45.
269. Wu CW, Seo HJ, Cohen LG. Influence of electric somatosensory stimulation on paretic-hand function in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 351-7.
270. Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, Demirtas-Tatlidede A, Luu D, Motiwala RR, et al. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke* 2009; 40: 309-12.
271. Zafar N, Paulus W, Sommer M. Comparative assessment of best conventional with best theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation protocols on human motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1393-9.
272. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 775-9.
273. Zhang W, Linden DJ. The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 885-900.
274. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40: 367-78.
275. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; 496 (Pt 3): 873-81.
276. Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998; 18: 7000-7.
277. Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 1998; 511 (Pt 1): 181-90.
278. Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 1666-72.

• **ANNEXES**

Annexe 1 : Tableau Récapitulatif des Etudes sur le protocole PAS appliqué sur le membre supérieur

Auteurs	Année de publication	Nombre de sujets	Nombre de stimuli	Fréquence (en Hz)	Durée (en min)	Cible	Site de stimulation électrique	Intervalle ente les 2 stimulations (en ms)
<i>Stefan et al.</i>	2000	22	90	0,05	30	APB	nf median	25
<i>Ridding and Taylor</i>	2001	16	180	0,1	30	FDI	point moteur du muscle	25
<i>Stefan et al.</i>	2002	14	90	0,05	30	APB	nf median	25
<i>McKay et al.</i>	2002	9	180	0,1	30	FDI	point moteur	25
<i>Wolters et al.</i>	2003	34	90	0,05	30	APB	nf median	variable
<i>Ziemann et al.</i>	2004	20	200	0,25	13	APB	nf median	N20/ N20-5
<i>Stefan et al.</i>	2004	27	132/90	0,2/0,05	11/30	APB	nf median	25
<i>Wolters et al.</i>	2005	64	180	0,1	30	cortex sensitif	nf median	N20
<i>Fratello et al.</i>	2006	18	140	0,1	23	APB	nf median	25
<i>Rosenkranz et al.</i>	2006	6	200	0,25	13	APB	nf median	25
<i>Stefan et al.</i>	2006	63	90	0,1	15	APB	nf median	25/10
<i>Kujirai et al.</i>	2006	47	50	0,1	8,2	FDI	nf ulnaire	25/28
<i>Meunier et al.</i>	2007	9	240	0,2	20	FCR	nf median	20
<i>Sale et al.</i>	2007	20	132/90	0,2/0,05	30	APB	nf median	25
<i>Müller et al.</i>	2007	11	225	0,25	30	APB	nf median	N20+2/ N20-5
<i>Tecchio et al.</i>	2008	50	150	0,2	12	APB	nf median	25
<i>Kennedy et al.</i>	2008	15	42/84	0,05	14/28	FCR	nf median	19
<i>Müller-Dahlhaus et al</i>	2008	27	225	0,25	30	APB	nf median	N20+2
<i>Di Lazzaro et al</i>	2009	4	90	0,05	30	FDI	nf ulnaire	25
<i>Di Lazzaro et al</i>	2009	2	90	0,05	30	FDI	nf ulnaire	10
<i>Russmann et al.</i>	2009	38	240	0,2	20	FPB/ADM	nf median	25/10

Annexe 2

Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients

Evelyne Castel-Lacanal · Angélique Gerdelat-Mas ·
Philippe Marque · Isabelle Loubinoux ·
Marion Simonetta-Moreau

Received: 16 August 2006 / Accepted: 19 December 2006
© Springer-Verlag 2007

Abstract It has been shown on hand muscles in normal subjects that paired associative stimulation (PAS) combining peripheral nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation (TMS) induces lasting changes in cortical motor excitability (Stefan et al., *Brain* 123 (Pt3):572–584, 2000). Because the motor recovery of distal upper limb and particularly wrist extension in post-stroke patients is one of the major rehabilitation challenge, we investigate here the effect of one session of paired associative stimulation on the excitability of the corticospinal projection to extensor carpi radialis (ECR) muscle (motor evoked potential size) before and after PAS in 17 healthy subjects and in two patients 5 months after stroke. The time course, the topographical specificity, changes in rest motor threshold (RMT), short intracortical inhibition and intracortical facilitation (SICI and ICF), the respective role of cutaneous and muscular afferents and the effect of a prolonged peripheral stimulation alone were also studied in normal subjects. Using a protocol derived

from that of Ridding et al. *J Physiol* 537:623–631 (2001), PAS was able to induce lasting changes in the excitability of corticospinal projection to wrist muscles in healthy subjects and in the two post-stroke patients studied. Electrophysiological features of these plastic changes were similar to those previously observed in hand muscles: rapid evolution, 30–60 min duration, reversibility, relative topographical specificity and associative dependence suggesting an LTP-like mechanism. A contribution of cutaneous afferents in inducing PAS effects was also demonstrated. The decrease in ECR RMT after PAS observed in patients and in healthy subjects was an unexpected result because it has not been previously reported in the hand muscles of healthy subjects. However, it has been observed in dystonic patients (Quartarone et al., *Brain* 126:2586–2596, 2003). This suggests that other mechanisms like changes in membrane excitability could be involved in ECR facilitation after PAS. Further studies performed on patients using daily repeated PAS protocols and showing a functional improvement in hand motor function will be necessary to confirm that this technique could be relevant in motor rehabilitation, at least for some selected patients.

E. Castel-Lacanal · A. Gerdelat-Mas · P. Marque ·
I. Loubinoux · M. Simonetta-Moreau
INSERM U 455, 31059 Toulouse, France

E. Castel-Lacanal · P. Marque
Médecine Physique et réadaptation fonctionnelle,
Hopital Rangueil 1 av J. Pouilles, 31059 Toulouse, France

E. Castel-Lacanal · I. Loubinoux · M. Simonetta-Moreau
Université Paul-Sabatier, 133 route de Narbonne,
31062 Toulouse, France

A. Gerdelat-Mas · M. Simonetta-Moreau (✉)
Fédération de Neurologie Hopital Purpan place
du Dr Baylac, 31059 Toulouse, France
e-mail: simonetta.m@chu-toulouse.fr

Keywords Paired associative stimulation · Stroke ·
Transcranial magnetic stimulation · Cortical plasticity ·
Recovery

Introduction

Paired associative stimulation (PAS) combining peripheral nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation (TMS) induces lasting changes in the

corticospinal projection to hand muscles in normal subjects (Stefan et al. 2000). This technique makes it possible to study Hebbian-like mechanisms of synaptic plasticity in the cortex of conscious humans. If a weak excitatory input (electrical stimulation of peripheral afferents) triggered 20–25 ms prior to a TMS pulse given over the hand area of the contralateral motor cortex, repeatedly arrives at cortical level, then a single pulse TMS of the motor hand area evokes a larger motor evoked potential response (MEP) than before PAS. The mechanism responsible for such changes is unknown but a form of long-term-potential (LTP-like mechanism), may contribute to this induced associative plasticity (Stefan et al. 2000; Wolters et al. 2003). Using another PAS protocol with a direct muscle stimulation (train) instead of a nerve stimulation (single shock), other mechanisms have been proposed by others (Ridding and Taylor 2001; Pyndt and Ridding 2004) in producing LTP-like effects such as changes in intracortical excitatory circuits (short intracortical facilitation, SICF). A recent study suggests that the synaptic inputs that cause I3 activity (anteroposterior TMS pulses) could be more efficient in producing LTP-like effects at cortical level than earlier I1 descending TMS volleys (Kujirai et al. 2006).

A repeated “dual” stimulation combining motor-point stimulation of the first dorsal interosseous (FDI) muscle and TMS on three successive days was able to induce long-lasting reorganisation of the cortical representation of the stimulated muscle which lasted for at least 2 days following the last stimulation session (McKay et al. 2002). Such observations suggest that excitability changes induced by PAS protocols in normal motor cortex may be relevant for the rehabilitation of brain-injured patients. In a pilot study, Uy et al. (2003) showed that such a dual peripheral and central stimulation paradigm repeated during 4 weeks was able to induce motor cortex plasticity associated with some functional gait improvement in stroke patients with chronic stable hemiparesis. Because the motor recovery of distal upper limb in post-stroke patients is one of the major rehabilitation challenges, we investigate here the effect of one session of paired associative stimulation on the excitability of the corticospinal projection to extensor carpi radialis (ECR) muscle (MEP size before and after PAS) in 17 healthy subjects and in two patients 5 months after stroke. The time course, the topographical specificity, changes in rest motor threshold (RMT), short intracortical inhibition and facilitation (SICI and ICF), the respective role of cutaneous and muscular afferents and the effect of a prolonged peripheral stimulation alone were also studied in normal subjects. It will be shown that our PAS

protocol derived from that of Ridding and Taylor (2001) was capable to induce lasting changes in excitability of the wrist motor cortex area in normal subjects and in the two post-stroke patients with similar characteristics to those previously described for hand muscles.

Materials and methods

Subjects

Healthy subjects

Experiments were performed on 17 healthy volunteers (9 men, 8 women), aged 22–45 years (mean 30.5 ± 6.3 years) whose neurological examination was normal. None of the participants had any contraindications to TMS (Wassermann 1998). Six subjects were left-handed and 11 right-handed, according to the Edinburgh handedness inventory (Oldfield 1971). Some subjects took part in more than one experiment on separate days.

Patients

Two post-stroke patients (2 men, aged 57 and 62 years), referred to the Physical Medicine Department of Toulouse Hospital were also included in the study. Stroke was secondary to a first and single acute ischemic infarct localized on the pyramidal tract in both cases (confirmation and location of stroke by MRI). One patient had had a left hemiparesia secondary to an infarct in the right corona radiata and the other had had a right hemiparesia secondary to an infarct in the brainstem. Both patients were able to perform a flexion–extension task with the affected wrist at the time of the study. They had no other major disease, no cortical symptoms such as aphasia or neglect. The one-session PAS protocol was applied 5 months after stroke in both cases.

All healthy volunteers and the two patients gave written informed consent before the study. The experimental protocol was approved by our local Institutional Human Studies Committee CCPPRB Toulouse I.

Electromyographic recordings

EMG activity was recorded from silver/silver-chloride surface electrodes secured to the skin over the muscle belly of the right ECR, FCR or FDI. The EMG signals were amplified, filtered (passband 100 Hz–1 kHz) rectified, digitized at a frequency of 5 kHz using an A/D

converter (computerized data acquisition system built with the Labview graphical programming language, Elitek system) and stored in a laboratory computer for display and later off-line analysis. During the experiments, EMG activity was continuously monitored with visual (oscilloscope) and auditory (speakers) feedback to ensure complete relaxation at rest.

Stimulation

Magnetic stimulation

Subjects were seated in a comfortable reclining chair with a tightly fitting swimming cap placed over the head, their forearm pronated and supported by an armrest. Focal TMS was applied over the left primary cortical ECR hotspot using a figure-of-eight shaped magnetic coil (diameter of each wing 7 cm) connected to two Magstim 200 stimulators linked by a Bistim unit (Magstim, Dyfed, UK). The coil was held tangentially to the skull with the handle pointing backwards and laterally at an angle of 45° to the sagittal plane. Thus, the electrical current induced in the brain was in a posterior to anterior direction and approximately perpendicular to the central sulcus. The first time, the optimal position (motor hotspot), of the magnetic coil for eliciting motor evoked potentials (MEP) in resting right ECR was determined by moving the coil around the presumed representation of ECR in the left motor cortex (2 cm forward and 4–5 cm laterally from the vertex). The optimal position was defined as the site of stimulation, which consistently yielded the largest MEP and produced a wrist extension at intensity above motor threshold. Three visual marks placed on the cap around the optimal coil site allowed the position of the coil over the scalp to be kept constant throughout the session. The intensity of TMS was set to evoke MEPs of around 1 mV in the relaxed ECR. Motor responses to TMS were recorded from the ECR, FCR and FDI to explore whether the conditioning effects of associative stimulation were topographically specific. This intensity was defined prior to baseline measurements and was kept constant throughout the experiment. In control experiments performed on FCR muscle, the coil was placed over the motor cortex on the optimal position to record a large FCR MEP and to induce a wrist flexion at an intensity above threshold.

Electrical stimulation

Electrical stimulation was applied at the motor point of ECR with 10 Hz trains of 1 ms square waves for 500 ms. The intensity of the electrical stimulation was

adjusted to produce a minimal motor response in ECR and resulted in a contraction in ECR that was just visible. This stimulation intensity was not considered painful by any of the subjects.

Experimental protocol

The protocol used for PAS derived from that proposed by Ridging and Taylor (2001). Paired associative stimulation consisted of an electrical peripheral stimulation by a train applied to the right motor point of ECR muscle, followed by a single pulse of suprathreshold TMS given to the motor hotspot of the right ECR and repeated every 10 s (0.1 Hz) for a period of 30 min. We employed ECR motor point stimulation instead of nerve stimulation (Stefan et al. 2000), in an attempt to focus induced changes on the target muscle (ECR). TMS was given 25 ms after the last shock of the train. Associative stimulation was given with the target muscle being at complete rest, as monitored by audiovisual feedback. Subjects and patients were asked to focus their attention on the sensations felt in the wrist being stimulated since it has been shown previously that visuo-spatial attention increased the facilitating effects of PAS (Ziemann et al. 2004).

TMS measurements of motor cortex excitability

Cortical excitability of the primary motor wrist area was probed with single and paired pulse TMS before (referred to as baseline or pre) and after (post) associative stimulation. In order to study the somatotopic gradient of the intervention, motor responses to TMS were recorded simultaneously in the same experimental session in the right ECR and the right flexor carpi radialis (FCR) in seven subjects or in the right first dorsal interosseus (FDI) in seven other subjects. The coil position and orientation during TMS measurements of motor excitability matched the coil position and orientation used for TMS during associative stimulation, i.e. the ECR hotspot.

Several parameters of corticospinal excitability: size of MEP at rest (10 × 2 trials, 0.16 Hz), resting motor threshold (RMT), Short intracortical inhibition (SICI) and intracortical facilitation (ICF), were tested before and after PAS. Because of the frequent polyphasic shape of the MEPs in the wrist muscles, response was rectified to measure the area of the MEP. The MEP area was measured before (pre) and at a minimum of three times and a maximum of five times (separated by approximately, 10 min over a period of 30 min minimum–60 min maximum) following the end of the associative stimulation (mean of 20 trials at each

measurement). The precise time intervals of the MEP size measurements varied slightly across subjects because of the different times required to measure the other parameters of corticospinal excitability (RMT, SICI, ICF). To account for these interindividual differences, we grouped the data into two time intervals for statistical analysis: 5–20 and 25–60 min following the end of associative stimulation.

RMT was determined according to the recommendation of the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) Committee (Rossini et al. 1994; Rothwell et al. 1999). It was defined as the minimum TMS intensity (measured to the nearest 1% of the maximum output of the magnetic stimulator) required to elicit a MEP of at least 50 μ V in the relaxed ECR in at least 5 out of 10 trials with an intertrial interval of 6 s.

The intervention was carried out after the reproducibility of the motor threshold and MEP amplitude had been confirmed over at least two consecutive sets of trials. Measurements of SICI and ICF were carried out using the conditioning-test paradigm described by Kujirai et al. (1993). The intensity of the conditioning stimulus was set at 90% of the active motor threshold AMT. The AMT was defined as the minimum TMS intensity required to elicit at least 5 out of 10 MEPs ≥ 100 μ V in consecutive trials during a weak voluntary contraction of the ECR (10–20% of maximal isometric voluntary muscle contraction). The intensity of the test stimulus was set at a stimulator output that induced MEPs of approximately 1 mV in the right ECR and was readjusted (slightly decreased) after PAS in order to match the size of test MEPs to the size of test MEPs evoked before the intervention (Stefan et al. 2002), although the conditioning TMS intensity remained unchanged. The interval between the conditioning and test stimulus was 3 ms for the SICI and 12 ms for the ICF. At each acquisition, ten conditioned MEPs and ten unconditioned MEPs were recorded in random order. The amount of SICI and ICF were expressed in percentage of the unconditioned response. RMT, SICI and ICF measurements after PAS were performed between two MEP size measurements, in the 15–25 min time interval after the end of the intervention in most cases. This was achieved in 11 subjects for RMT and 6 subjects for SICI/ICF.

Peripheral stimulations

Supramaximal electrical stimulation (constant current square wave pulse of 0.2 ms duration) of the radial nerve at the arm was used to assess peripheral motor excitability. The mean size of M wave (5 trials) was measured in the resting ECR before and after the intervention in ten healthy subjects.

Control experiments

(1) Effect of a prolonged peripheral stimulation applied alone

In order to compare the effects of paired associative stimulation and those of electrical stimulation applied alone, a prolonged electrical peripheral ECR motor point stimulation alone (9 subjects), was applied for 30 min, with an intensity similar to that used for paired stimulation.

(2) Paired associative stimulation on FCR muscle

The combination of an electrical peripheral stimulation by a train applied to the right motor point of the FCR muscle, followed by a single pulse of suprathreshold TMS given to the motor hotspot of the right FCR, repeated every 10 s for one period of 30 min, was tested in two subjects. The inter-stimulus interval (ISI) between the end of the train of the electrical stimulation and the TMS of the primary motor hand area was set at 25 ms.

(3) Effect of a pure cutaneous stimulation

In order to learn more about the role of different types of afferents in producing plasticity through PAS, the effect on ECR MEP area of an associative magnetic and electrical stimulation of the superficial branch of the radial nerve (10 Hz train of 1 ms square waves for 500 ms) was investigated in seven subjects. Shocks were delivered to the superficial radial nerve through bipolar surface electrodes (2 cm² silver plates) placed on the skin of the lower part of the radial edge of the forearm. The intensity of nerve stimulation was adjusted so that it mimicked the sensation evoked by the ECR motor point stimulation (1.5–2 \times perception threshold—PT). The inter-stimulus interval (ISI) between the end of the train of the cutaneous electrical stimulation and TMS of the primary motor hand area was set at 25 ms.

TMS patient measurements

In two patients, changes in cortical excitability was assessed by comparing the area of ECR MEP (mean of 10 trials) and the level of RMT before and after PAS applied to the lesioned side and the paretic muscle, respectively.

Statistical analysis

The effect of associative stimulation on MEP area was tested by a two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA). The time factor explored three levels: the mean MEP area before (pre MEP), 5–20 min after

(post[5–20]MEP), and 25–60 min after (post[25–60]MEP) associative stimulation. The muscle factor compared the results obtained on the three muscles recorded: ECR, FCR and FDI. Then for each muscle, we performed separate repeated-measures ANOVA to explore the time factor. When ANOVA was significant, a post-hoc analysis was performed using a Tukey test. The effect of associative stimulation on the amount of SICI and ICF was assessed by a two-way ANOVA with repeated measures: ISI factor (3 or 12 ms) and time factor (before and after PAS). Changes of the RMT, M wave were analysed by a two-tailed paired Student's *t* test. A correlation between the variations of the RMT and the MEP size was also investigated using a Spearman test. The comparison between the effect of a pure cutaneous stimulation and direct “mixed” motor point stimulation was analysed by a Wilcoxon test.

For all tests, the level of significance was set at $P = 0.05$. To clarify the presentation of the results, the areas of MEPs after PAS were normalized to the baseline value and expressed as mean percentage \pm SEM.

No statistical analysis was performed on the data from the two post-stroke patients.

Results

Subjects and patients did not report any adverse side effects during the course of the study.

Healthy subjects

Changes in MEP area after ECR motor point stimulation

The mean baseline ECR MEP amplitude for normal subjects was 1.12 ± 0.2 mV ($n = 17$). Each subject had a minimum of three sets of MEP measurements (mean 3.76 ± 0.75 range 3–5). Data were grouped for analysis into two time intervals: 5–20 and 25–60 min following the end of associative stimulation.

PAS induced an increase in ECR MEP area (facilitation) in 16 out of 17 subjects. It lasted more than 30 min after the end of PAS in 12 subjects. The mean post[5–20] facilitation of ECR MEP was $+41.3 \pm 22\%$ of the baseline value (pre MEP) and the mean post[25–60] MEP facilitation was $+41.4 \pm 23\%$ but the amount of facilitation varied among subjects and ranged from +12 to +345%. Thirteen subjects had an increase in ECR MEP area of at least +20% of the baseline value. The facilitation appeared in the 15 min after the end of associative stimulation in 14 subjects and later (20–30 min) in 2 subjects.

In the FCR muscle, the MEP increased after PAS in 5 out of 7 subjects ranging from +24 to +91% of the baseline value. The mean post[5–20] MEP facilitation was $+20 \pm 28.3\%$ of the pre MEP and the mean post[25–60] MEP facilitation was $+29 \pm 29\%$ of the pre MEP. A small facilitation after intervention was also observed in FDI muscle in 5 out of 7 subjects ranging from +11 to +121% of the baseline value but without facilitation when values were averaged (mean post[5–20] = $-6\% \pm 19$, mean post[25–60] = $-9\% \pm 26$)

Figure 1 illustrates the data obtained in a representative subject for whom ECR and FCR MEPs were simultaneously recorded before (pre) and at three consecutive times after intervention (post 1 10 min, post 2 20 min and post 3 30 min following the intervention). A clear increase of MEP area was observed after PAS in the ECR but not in the FCR suggesting a topographical specificity.

A two-way repeated measures ANOVA revealed a significant muscle effect [$F(2,28) = 9.17$, $P = 0.0008$] and no significant time effect [$F(2,56) = 0.30$, $P = 0.74$]. Post-hoc analysis showed significant differences between ECR and FDI ($P = 0.005$), FCR and FDI ($P = 0.0008$), and no difference between ECR and FCR ($P = 0.327$). The FDI MEP area was larger

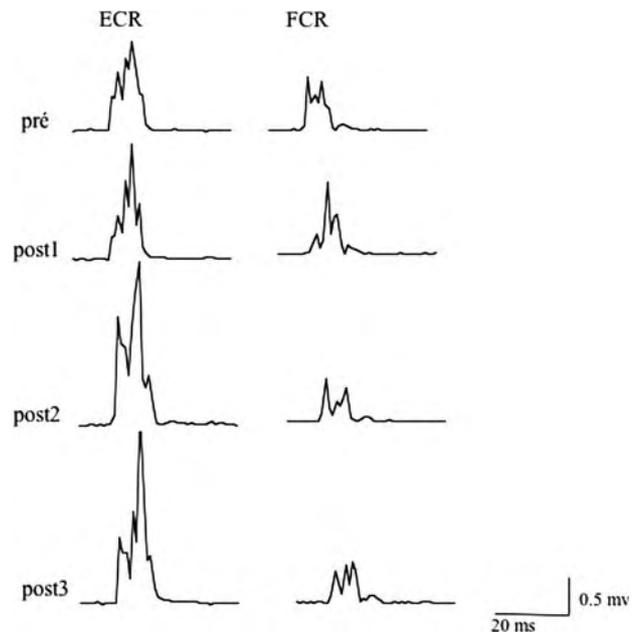


Fig. 1 Effect of PAS on ECR and FCR MEP area in one healthy subject. Rectified EMG traces for one subject recorded from extensor carpi radialis (ECR) and flexor carpi radialis (FCR) prior to and at three times following PAS. *Post 1* is approximately 10 min, *post 2* is approximately 20 min and *post 3* is approximately 30 min after the PAS. Each trace is the average of 20 MEPs. In ECR there is a large facilitation of the MEP area at *post 2* and 3. There is no facilitation of MEP area in FCR

than that of ECR and FCR, independently of associative stimulation.

Repeated measures ANOVA showed a significant time effect for ECR muscle, [$F(2.32) = 5.96, P = 0.007$]; post-hoc: preMEP and post[5–20] MEP ($P = 0.02$), pre MEP and post[25–60] MEP ($P = 0.02$) and no difference between post[5–20] MEP and post[25–60] MEP ($P = 0.999$). There was no significant time effect for FCR and FDI muscles, [respectively, $F(2.14) = 2.5, P = 0.12, n = 7$, and $F(2.12) = 0.8, P = 0.92, n = 7$]. These results are illustrated in Fig. 2, which shows comparative histograms of MEPs area before and after PAS in the three muscles recorded.

Changes in RMT

A significant decrease of mean ECR RMT was observed after associative stimulation [mean pre RMT = $50.6 \pm 2.9\%$, mean post RMT = $49.8 \pm 3.1\%$, $P = 0.0429, n = 11$]. This decrease in RMT was related to the facilitation of the ECR MEP observed after the intervention. Indeed a significant negative correlation between the ECR MEP facilitation (difference

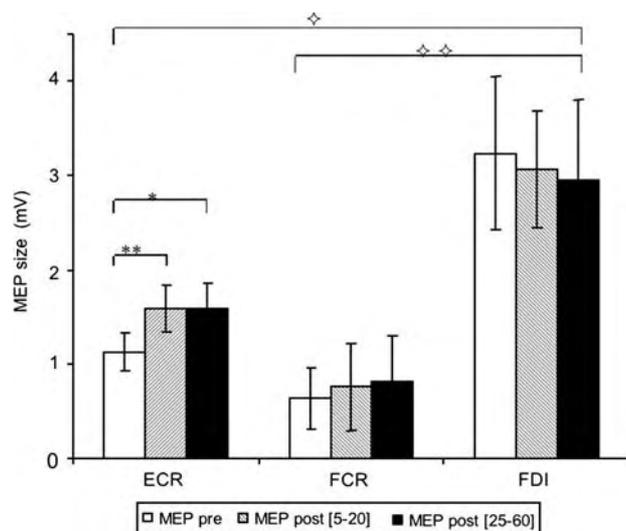


Fig. 2 Effect of PAS on ECR, FCR and FDI MEPs in healthy subjects. Group data (mean \pm SEM) for the area of MEPs in ECR ($n = 17$), FCR ($n = 7$) and in FDI ($n = 7$) prior to PAS (pre MEP, white columns), and 5–20 min (post[5–20] MEP, grey columns) and 20–60 min (post[25–60] MEP, black columns) following the PAS. Post [5–20] MEP corresponds to the mean of the area of MEPs recorded 5–20 min after the end of PAS, and post [25–60] MEP corresponds to 25–60 min. Open star, double open star two-way repeated measures ANOVA revealed a significant effect of muscle [$F(2.28) = 9.17, P = 0.0008$]. Post-hoc analysis (Tukey test): open star $P = 0.0053$, double open star $P = 0.001$, filled star, filled double star repeated measures ANOVA revealed a significant effect of time [$F(2.32) = 5.96, P = 0.0063$]. Post-hoc analysis (Tukey test): filled star $P = 0.0144$, filled double star $P = 0.0146$

post[25–60] MEP and pre MEP expressed in percentage of pre MEP) and the decrease of RMT (difference post RMT and pre RMT) was observed [Spearman $r = -0.88, P = 0.0004$]: the greater the increase of MEP area, the greater the decrease of RMT. This correlation is illustrated in Fig. 3.

Short intracortical inhibition and intracortical facilitation

PAS had no significant effect on SICI and ICF. Two-way repeated measures ANOVA showed a significant effect of ISI [$F(1.10) = 20.4, P = 0.001$] and no effect of time ([$F(1.10) = 0.33, P = 0.58$], mean SICI pre = $55.2 \pm 16.4\%$ -mean SICI post = $72.2 \pm 28.6\%$, mean ICF pre = 141 ± 47 -mean ICF post = $136.3 \pm 37.5\%$ $n = 6$).

M wave

M-wave area remained unchanged after PAS [mean M-wave pre = 3.37 ± 0.34 mV; mean M-wave post = 3.66 ± 0.38 mV; $P = 0.43, n = 10$].

Control experiments

Effect of prolonged peripheral stimulation alone

In the nine subjects tested, an electrical peripheral stimulation alone applied for 30 min had no significant effects on ECR MEP area [mean values post[5–15] = $-9 \pm 3.9\%$ of the pre MEP; post[20–40] = $+4 \pm 3.7\%$ of the pre MEP; $F(2.16) = 1.22, P = 0.22, n = 9$].

Effect of electrical FCR motor point stimulation

In the two subjects investigated, compared to baseline (pre), FCR motor point stimulation induced a large

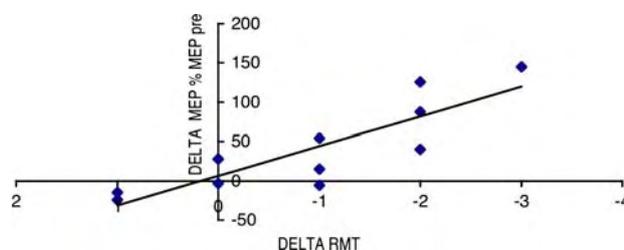


Fig. 3 Correlation between changes of ECR MEP area and RMT. Ordinate: Delta MEP%, pre MEP = difference between the area of post[25–60] MEP and the area of pre MEP expressed in percentage of the pre MEP, Abscissa: Delta RMT difference between post RMT and pre RMT. There is a significant negative correlation between the ECR MEP facilitation and the decrease in RMT (filled star Spearman $r = -0.88, P = 0.0004$)

and long-lasting facilitation in FCR MEP contrasting with the small and late facilitation obtained in ECR MEP, according to the topographical specificity of the PAS method (subject 1—FCR post[20–40]: +154%, ECR post[20–40]: +76%; subject 2—FCR post[20–40]: +125%, ECR post[20–40]: –12%; expressed in percentage of pre MEP).

Effect of a pure cutaneous stimulation

An electrical train applied on motor point stimulation at an intensity just above motor threshold is a mixed afferent stimulation involving mainly afferents from muscle spindles and cutaneous mechanoreceptors. A stimulation of the superficial radial nerve at 1.5–2× PT preferentially excites cutaneous afferents. Data obtained from trials using electrical stimulation of the superficial radial nerve were compared with data obtained from ECR motor point stimulation in seven subjects in different experimental sessions. Following PAS performed with cutaneous stimulation, baseline ECR MEP area increased at least on one MEP measurement (most often in the post[20–40] time interval) in all the seven subjects. The mean ECR MEP facilitation after PAS induced with a direct “mixed” motor point ECR stimulation (post[20–40]), $+76.7 \pm 26.2\%$ expressed in percentage of pre MEP) was greater than the mean ECR MEP facilitation post PAS induced by a pure cutaneous stimulation (post[20–40]: $+40.5 \pm 16.4\%$) but the difference was not statistically significant ($P = 0.5$). The amount of post PAS facilitation induced by a pure cutaneous stimulation varied between subjects (range +18 to +350%) as it was observed with a mixed direct motor point stimulation. Cutaneous induced-PAS facilitation was smaller than mixed-motor point stimulation in three subjects, larger in three subjects and similar in one subject.

Post-stroke patients

Paired associative stimulation induced a facilitation of ECR MEP in both patients 5 months after stroke. The mean baseline ECR MEP amplitudes for the patients were 0.9 ± 0.15 mV. Compared to baseline, the largest facilitation was for one +317 and +197% for the other. The facilitation appeared in the 20 min after the end of PAS and lasted for more than 30 min in both cases.

RMT also decreased in both patients after intervention (patient 1—pre: 48%, post: 40%; patient 2—pre: 57%, post: 52%). Data obtained from the two patients are given in Fig. 4.

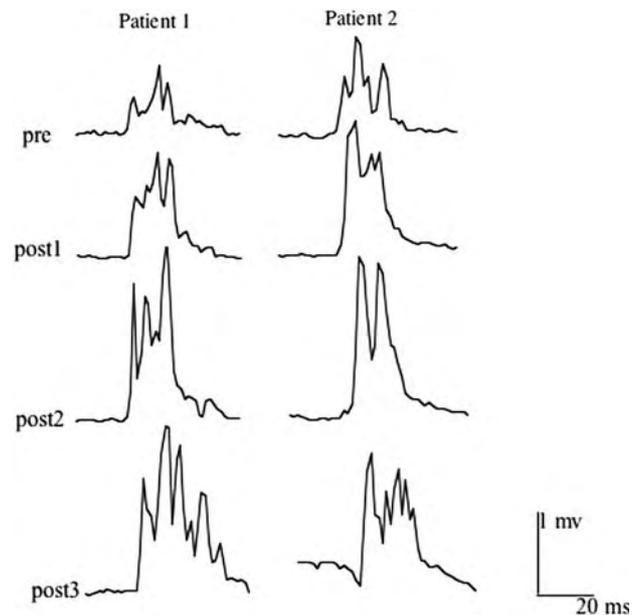


Fig. 4 Effect of PAS in ECR MEPs in two patients 5 months after stroke. Rectified EMG traces in patients 1 and 2 recorded from extensor carpi radialis (ECR) prior to and at three times following the PAS. *Post 1* is approximately 10–15 min, *post 2* is approximately 20–25 min and *Post 3* is approximately 30–35 min following the PAS. Each trace is the average of 20 MEPs. There is a large and long-lasting facilitation of the ECR MEP area after PAS in both cases

Discussion

Paired associative stimulation was able to induce lasting changes in the excitability of the corticospinal projection to wrist muscles in healthy subjects and in the two post-stroke patients studied. This plasticity evolved rapidly, was persistent, yet reversible and showed a relative topographical specificity.

A pure cutaneous stimulation paired with TMS was also able to induce a facilitation of ECR MEP area in the seven subjects tested. Electrophysiological features of these plastic changes were similar to those previously observed in hand muscles (Stefan et al. 2000; Ridding and Taylor 2001), except for the significant decrease of ECR rest motor threshold after PAS which was unexpected because not previously reported in hand muscles of healthy subjects. The exact mechanism responsible for the increase in corticospinal excitability after intervention is not fully understood and may vary between the different inducing paradigms: peripheral nerve stimulation (single pulse, Stefan et al. 2000) or direct motor point stimulation by an electrical train (Ridding and Taylor 2001). Thus other mechanisms than LTP-like changes such as changes in intrinsic neuronal excitability could contribute to the

induced associative plasticity observed here in wrist muscles and will be further discussed.

Healthy subjects

ECR MEP size

In healthy subjects, our experimental protocol derived from that of Ridding and Taylor (2001) was capable of inducing plastic changes in the cortical representation of a wrist muscle (ECR) with a time course similar to that observed in hand muscles (Stefan et al. 2000; Ridding and Taylor 2001; Quartarone et al. 2003). There is some evidence from F-waves studies and transcortical electrical stimulation (TES) experiments that plastic changes induced by PAS in hand muscles are mainly cortical in origin (Ridding et al. 2000; Stefan et al. 2000; Ridding and Uy 2003). Although not tested here, it can be assumed that the situation is similar for wrist muscles.

As for hand muscles, the facilitation of the ECR MEP after PAS could not be obtained in all subjects: 16/17 (94%) (38/40 (95%) in APB (Stefan et al. 2000) and 12/16 (75%) in FDI (Ridding and Taylor 2001) and the relative increase in ECR MEP size varied among subjects ranging from +12 to +345% of the ECR baseline value here (from +5 to +85% in APB (Stefan et al. 2000), from +47 to +253% in FDI (Ridding and Taylor 2001).

Topographical specificity

Topographical specificity is one of the most important features of this form of stimulation-induced plasticity as somatosensory projections to the primary motor cortex exhibit high topographical specificity (Rosen and Asanuma 1972). Increase in MEP size after associative peripheral stimulation of the ECR motor point and magnetic stimulation on the ECR hotspot was larger and more frequently observed in ECR than in FCR or FDI muscles confirming the topographical specificity of the PAS-induced facilitation. A somatotopic gradient was reported by Stefan et al. (2000) when they compared the effect of median nerve stimulation associated with TMS in APB and other muscles distant from the site of stimulation (Abductor digiti minimi, Biceps brachii, Tibialis Anterior). Ridding and Taylor (2001) also found a greater facilitation of FDI MEP in comparison with FCR MEP after stimulation of the FDI motor point. Plastic changes were more pronounced in the APB muscle than the FDI muscle, two neighbouring muscles with a different innervation but cooperating during fine manipulative movements (Quartarone et al. 2003). These authors suggest that topographic specificity of motor reorganization in

response to associative stimulation is relative rather than absolute in nature. Here the comparison of conditioning effects of PAS between ECR and FCR or ECR and FDI was made during the same session. Thus it cannot be excluded that a significant facilitation could have been obtained in FCR or FDI MEPs after ECR motor point stimulation if the coil had been placed on the FCR or FDI cortical hotspots, respectively. However, FDI MEP size at baseline was significantly larger than ECR MEP size indicating that cortical magnetic stimulation was effective for FDI even if not applied at its optimal site. The optimal site for FCR is very near to that for ECR. In addition our control experiments confirm the relative topographical specificity of our intervention on wrist muscles since the increase in MEP area after associative stimulation of the peripheral FCR motor point and magnetic stimulation over the FCR hotspot was larger in the FCR muscle than in the ECR muscle in the two subjects tested.

Associative stimulation versus prolonged stimulation

Our control experiments show that an electrical stimulation alone applied for 30 min was not able to induce significant changes in ECR MEP areas. These results confirm the importance of associative input for the induction of plasticity in the human motor cortex. A “non-associative” peripherally induced change of cortical excitability was observed in FDI and ADM muscles but only after 2 h of ulnar nerve stimulation at the wrist (Ridding et al. 2000). Independent 1 h periods of stimulation of the motor points of the FDI or APB muscles did not induce any significant change in the level of excitability of the corticospinal projection to either of the two muscles investigated whereas paired stimulation of the motor points of FDI and APB for the same time of 1 h resulted in a significant increase in motor cortex excitability lasting more than 1 h after the end of the intervention (Ridding and Uy 2003). rTMS applied alone at low frequency (0.1 Hz) over the motor cortex for 1 h did not change the cortical excitability in healthy subjects (Chen et al. 1997). This suggests that transient cortical plasticity could be more quickly obtained using a paired-associative stimulation than a prolonged peripheral stimulation alone, provided that “near” synchronous activation of the motor cortex by each mode of stimulation can be obtained.

Direct muscle activation versus cutaneous stimulation

Results of our control experiments comparing the effect of a pure cutaneous stimulation (superficial radial nerve) and that of a mixed muscular and cutaneous motor-point

stimulation, show that PAS can be induced by both types of peripheral stimulation. This is in agreement with the original observations of Stefan et al. (2000) who found no significant differences in the effects between cutaneous (digital nerve stimulation) and mixed nerve (median) PAS. During movement and using a subthreshold antero-posterior direction of TMS current (Kujirai et al. 2006) found no effect of this new PAS protocol if paired peripheral stimulation was applied to cutaneous digital nerves while a strong increase of FDI MEP amplitude was obtained if it was the mixed ulnar nerve which was stimulated. So the relative contribution of different afferent input in inducing PAS seems to depend on the state of the targeted muscle (active or at rest) and/or the intensity of TMS stimulation.

Effects of PAS on SICI and ICF

As reported by Stefan et al. (2002) and Ridding and Taylor (2001) in hand muscles, the level of SICI remained unchanged after PAS on wrist muscles when assessed with appropriately matching test stimulus intensities. We were not able to reveal any significant difference in the level of late ICF (ISI 12 ms) before and after wrist PAS, which suggests that intracortical glutamatergic excitatory modulation is not involved in the PAS effect. However, using another TMS method to study the facilitatory I wave interaction within the cortex (Ziemann et al. 1998) it has been suggested that changes in the excitability of intracortical excitatory circuits may in fact contribute to the PAS effects since an increase of short intracortical facilitation (SICF ISI 1–3 ms) has been reported after associative stimulation (Ridding and Taylor 2001; Pyndt and Ridding 2004).

Changes in RMT

We found a significant decrease in ECR RMT after PAS and the decrease was significantly correlated with the increase in ECR MEP area. This was an unexpected result since previous studies did not report any change of RMT in hand muscles after PAS (Stefan et al. 2000, 2002). However, in these studies, RMT was measured in a small number of subjects. Moreover, in the 11 healthy subjects tested here, changes in RMT were assessed during the period when ECR MEPs were clearly facilitated and not at the end of the experiment or just after the end of the intervention. Since the PAS effect evolved rapidly in some subjects and given the fact that other corticospinal excitability parameters were also measured during the period of facilitation in previous studies, small changes in RMT may have been missed if tested too early or too late after the PAS intervention. Another

possibility would be that PAS influences differently the I wave profile in wrist muscles (increase activation of I waves) compared to hand muscles. An increase in I wave interaction (first peak) within the motor cortex was demonstrated in hand muscles after PAS in the protocol of Ridding and Taylor (2001) but changes of RMT were not assessed in this study. Degree of facilitatory I wave interaction has been shown to be different according as the tested muscle: the magnitude of short intracortical facilitation (ISIs 1–1.5 ms, 2.3–3 ms and 4.1–5 ms) was much weaker for a proximal arm muscle, the Biceps Brachii compared with Abductor Pollicis Brevis muscle or Tibialis anterior muscle (Chen and Garg 2000) but was not tested in the forearm muscles. A decrease in RMT after PAS has been reported in hand muscles of dystonic patients (Quartarone et al. 2003) and in normal subjects using a subthreshold antero-posterior direction TMS current during voluntary FDI muscle activation in the new PAS protocol proposed by (Kujirai et al. 2006). The rest motor threshold is thought to be sensitive to the modulation of the membrane excitability of pyramidal neurons regulated by voltage-gated sodium channels (Ziemann et al. 1996; Hallett 2000) and can be increased by pharmacological drugs such antiepileptics (carbamazepine, lamotrigine). This result suggests that the ECR MEP facilitation after PAS is not only due to changes in synaptic efficacy but also to non-synaptic changes of the excitability of intrinsic elements of the pathway tested by TMS (intrinsic properties of neuronal membranes). Such intrinsic changes have been suggested to be important for memory processes (Zhang and Linden 2003) and to contribute to the induced plasticity observed after 1 h of paired electrical stimulation to the motor point of two hand muscles (Pyndt and Ridding 2004).

Interval between peripheral stimulation and TMS

In previous studies, a 25 ms inter-stimulus interval (ISI) has been shown to be optimal for inducing a sustained increase in motor cortex excitability using median nerve stimulation at the wrist with a single 0.2 ms shock (Wolters et al. 2003). This interval represents the afferent conduction time for the peripheral volley to reach the sensory cortex (20 ms latency of N20 response) plus 2–4 ms conduction time from the sensory to motor cortex (Goldring et al. 1970). Because the afferent conduction time of the peripheral ECR motor point stimulation should be shorter than the afferent conduction time when the median nerve is stimulated at the wrist, a shorter ISI of 22–23 ms should have been more appropriate than 25 ms. However, it has been previously shown that “exact” synchronicity of events does not seem to be necessary in producing an increase in MEP after interven-

tion (ISI between 25 and 35 ms for median nerve (Stefan et al. 2000; Wolters et al. 2003), ISI of about 20 ms (N20 latency) (Ziemann et al. 2004). According to the temporal Hebbian rules governing the induction of LTP/LTD-like mechanism, a decrease in the amplitude of the MEP is observed after intervention with shorter delays (10–15 ms) (Wolters et al. 2003; Ziemann et al. 2004).

Post-stroke patients

Our preliminary results obtained in two post-stroke patients show that a PAS-induced transient cortical change of excitability of the corticospinal projection to wrist extensor muscles could be obtained 5 months after a pyramidal tract lesion. These changes shared the same characteristics as those observed in healthy subjects (rapid evolution, long duration, reversibility) and were also associated with a clear decrease of RMT in both cases. They could possibly involve similar mechanisms to those in normal subjects (changes in synaptic efficacy) but other mechanisms like reduction of local inhibition should be considered and need to be studied in a larger population of hemiplegic patients.

Further experiments, like that of (Uy et al. 2003) in leg muscles, need to be performed in upper limb in post-stroke hemiplegic patients, using PAS protocols repeated daily over a period of weeks to investigate any associated functional improvement in hand motor function in order to confirm that this technique could be relevant in motor rehabilitation, at least for some selected patients.

Acknowledgments This work was partly supported by grants from Toulouse Hospital (PHRC no. 144826.56). We are grateful to Dr. Claire Thalamas and the Centre d'Investigation Clinique de Toulouse for their assistance.

References

- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398–1403
- Chen R, Garg R (2000) Facilitatory I wave interaction in proximal arm and lower limb muscle representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 83:1426–1434
- Goldring S, Aras E, Weber PC (1970) Comparative study of sensory input to motor cortex in animals and man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 29:537–550
- Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147–150
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471:501–519
- Kujirai K, Kujirai T, Sinkjaer T, Rothwell JC (2006) Associative plasticity in human motor cortex under voluntary muscle contraction. *J Neurophysiol* (in press)
- McKay DR, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS (2002) Induction of persistent changes in the organisation of the human motor cortex. *Exp Brain Res* 143:342–349
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113
- Pyndt HS, Ridding MC (2004) Modification of the human motor cortex by associative stimulation. *Exp Brain Res* 159:123–128
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, Morgante F, Battaglia F, Romano M, Girlanda P (2003) Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 126:2586–2596
- Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD (2000) Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 131:135–143
- Ridding MC, Taylor JL (2001) Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol* 537:623–631
- Ridding MC, Uy J (2003) Changes in motor cortical excitability induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol* 114:1437–1444
- Rosen I, Asanuma H (1972) Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input–output relations. *Exp Brain Res* 14:257–273
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH et al (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:79–92
- Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W (1999) Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52:97–103
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123 (Pt 3):572–584
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J (2002) Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543:699–708
- Uy J, Ridding MC, Hillier S, Thompson PD, Miles TS (2003) Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? *Neurology* 61:982–984
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2003) A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89:2339–2345
- Zhang W, Linden DJ (2003) The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci* 4:885–900
- Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D (2004) Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 24:1666–1672
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40:367–378
- Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W (1998) Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 511(Pt 1):181–190

Annexe 3

Neurorehabilitation and Neural Repair

<http://nnr.sagepub.com>

Induction of Cortical Plastic Changes in Wrist Muscles by Paired Associative Stimulation in the Recovery Phase of Stroke Patients

Evelyne Castel-Lacanal, Philippe Marque, Jean Tardy, Xavier de Boissezon, Vincent Guiraud, François Chollet, Isabelle Loubinoux and Marion Simonetta Moreau

Neurorehabil Neural Repair 2009; 23; 366 originally published online Dec 5, 2008;
DOI: 10.1177/1545968308322841

The online version of this article can be found at:
<http://nnr.sagepub.com/cgi/content/abstract/23/4/366>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

On behalf of:



[American Society of Neurorehabilitation](#)

Additional services and information for *Neurorehabilitation and Neural Repair* can be found at:

Email Alerts: <http://nnr.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://nnr.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Citations <http://nnr.sagepub.com/cgi/content/refs/23/4/366>

Induction of Cortical Plastic Changes in Wrist Muscles by Paired Associative Stimulation in the Recovery Phase of Stroke Patients

Evelyne Castel-Lacanal, MD, Philippe Marque, MD, PhD, Jean Tardy, MD, Xavier de Boissezon, MD, PhD, Vincent Guiraud, MD, François Chollet, MD, PhD, Isabelle Loubinoux, PhD, and Marion Simonetta Moreau, MD, PhD

Background. Paired associative stimulation (PAS) combining peripheral nerve and transcranial magnetic stimulation (TMS) have been proposed to induce long-term changes in excitability of the cerebral cortex and potentially optimize motor recovery in stroke patients. **Objective.** This pilot study examined whether short-lasting changes in cortical excitability could be induced by a single session of PAS within the first months after stroke. **Methods.** Six hemiparetic patients with a subcortical stroke were included. The single session PAS protocol was applied at 1, 5, and 12 months after stroke. During the follow-up, the clinical recovery of wrist function was assessed in parallel to the PAS study by the Fugl-Meyer motor scale and dynamometry of wrist extension. **Results.** The PAS protocol induced a significant extensor carpi radialis motor evoked potential facilitation (mean 78.5%) on the paretic side 5 months after stroke. The facilitation was still present 12 months after stroke but on average smaller (+30 %). **Conclusions.** These electrophysiological findings suggest that patients with subcortical infarcts may respond to PAS in an earlier than later period after stroke. If the clinical efficacy of interventions such as PAS is confirmed, it could be proposed early as add-on therapy to optimize training-induced plasticity processes.

Keywords: Paired associative stimulation; Stroke; Transcranial magnetic stimulation; Cortical plasticity; Recovery

Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been used after stroke to investigate the functional integrity of the corticospinal system (presence or absence of motor evoked potential), the changes in the excitability of intracortical circuits, and as a potential therapeutic tool to promote recovery after stroke and improve response to conventional treatments. Functional neuroimaging studies have shown that reorganization after stroke is a dynamic process.^{1,2} Different interventions such as repetitive TMS (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), and prolonged paired associative stimulation (PAS) that combines peripheral nerve stimulation and TMS have been proposed to induce long-term changes in excitability of the cerebral cortex to optimize motor recovery in stroke patients.^{1,3-8} Most studies were performed at a chronic stage in single-session studies and produced 10 to 20% functional improvement in small numbers of patients.⁹ Using 4 weeks of daily repeated PAS in 9 chronic stroke patients, Uy et al¹ reported an increase of MEP amplitude and improvement in gait in some patients, but the degree of change varied widely between patients.

We have recently shown that PAS was able to induce lasting changes in the excitability of corticospinal projections to wrist extensor muscles in 17 healthy subjects.¹⁰ Whereas previous

PAS literature on the upper limb investigated finger abductor or interosseus muscles,^{11,12} we studied wrist extensor muscles because the motor recovery of extension and particularly wrist extension in poststroke patients is one of the major rehabilitation challenges.¹³ Rehabilitation programs focused on improving wrist extensor muscle force show reduced poststroke upper-limb disability.¹⁴ Here, we have used the same wrist muscle PAS protocol in 6 stroke patients to investigate if lasting changes in cortical excitability could be induced by a single session of PAS early in the recovery phase after stroke (at 1 and 5 months) and at a chronic stage (1 year). The best timing for a poststroke intervention has not been determined.

Materials and Methods

Patients

Six patients (6 men, mean age 56.8 ± 8.6 years) referred to the Toulouse Hospital were included in the study in the first weeks after stroke after giving a written informed consent to the experimental protocol, which has been approved by our local Institutional Human Studies Committee CCPPRB Toulouse I.

Inclusion criteria were a stroke secondary to a first and single acute subcortical ischemic infarct localized on the pyramidal

Table 1
Clinical Data of Patients

Patient No.	Age	Impairment Side	Lesion Location	Upper Limb (FMS) max: 66	Wrist (FMS) max: 10
1	50	Right hemiparesis	Capsular	44	6
2	57	Left hemiparesis	Capsular	53	8
3	58	Left hemiparesis	Brainstem	50	7
4	43	Right hemiparesis	Capsular	37	3
5	71	Left hemiparesis	Capsular	13	0
6	62	Right hemiparesis	Brainstem	45	4

Abbreviations: FMS, Fugl-Meyer motor scale.

tract (confirmation and location of the lesion by MRI). Exclusion criteria were the association with another major disease and the presence of cortical symptoms such as aphasia or neglect. Two patients (no. 2 and no. 4) had a mild hypoesthesia in the paretic arm. Clinical data of the 6 patients are summarized in Table 1.

The upper limb section (maximum 66) of the Fugl-Meyer motor scale (FMS)¹⁵ was used to assess the motor deficit (the wrist section has a maximum 10).¹⁵ The wrist section tested active range of motion and wrist stability in 15° dorsiflexion, which must be maintained against slight resistance. The wrist extension force was also assessed by means of a dynamometer made in our laboratory that measures the maximal strength during tonic wrist extension and expressed it in newtons. The wrist extension force task included 3 consecutive trials (averaged) where the patients were asked to perform a wrist extension at maximal strength on the paretic side. The clinical evaluation and wrist extension task were performed in all patients, 1 month (M1), 5 months (M5), and 1 year after stroke (M12).

Experimental Protocol

A detailed description of the PAS protocol used in this study is given in our previous experiment¹⁰ so it will only be briefly summarized here. Subjects were seated in a comfortable reclining chair with a tightly fitting swimming cap placed over the head, their forearm pronated and supported by an armrest. EMG activity was recorded from silver/silver chloride electrodes secured to the skin over the muscle belly of the paretic extensor carpi radialis muscle (ECR). During the experiments, EMG activity was continuously monitored with visual (oscilloscope) and auditory (speakers) feedback to ensure complete relaxation at rest.

Magnetic stimulation was applied on the lesioned side over the primary cortical ECR hotspot using a figure-of-eight shaped magnetic coil (diameter of each wing 7 cm) connected to a Magstim stimulator (Magstim, Dyfed, United Kingdom). The optimal position of the coil was defined as the site of stimulation that consistently yielded the largest ECR motor evoked potentials (MEP). The intensity of TMS was set before each PAS session to evoke a MEP of around 0.5 to 1.5 mV in the relaxed ECR. This intensity was defined before baseline measurements and was kept constant throughout the experiment. Electrical stimulation was applied at the motor point of ECR on

the paretic side with 10 Hz trains of 1-millisecond square waves for 500 milliseconds. The intensity of the electrical stimulation was adjusted to produce a minimal motor response in ECR and resulted in a just visible contraction in ECR. This stimulation intensity was not considered painful by any of the patients. Paired associative stimulation consisted of an electrical peripheral stimulation by a train applied on the motor point of the paretic ECR muscle, followed by a single pulse of supra-threshold TMS given to the motor hotspot of the ECR repeated every 10 seconds (0.1 Hz) for 30 minutes. TMS was given 25 milliseconds after the last shock of the train. Associative stimulation was given, the target muscle being at complete rest, as monitored by audiovisual feedback. Patients were asked to focus their attention on the sensations felt in the stimulated wrist because it has been previously shown that visuospatial attention increases the facilitatory effects of PAS.¹⁶

TMS Measurements of Motor Cortex Excitability

Cortical excitability of the primary motor wrist area was probed with single pulse TMS before (pre) and after (post) associative stimulation.

The MEP amplitude (10–2 trials, 0.16 Hz) was measured one time before and at 4 to 6 time intervals after the associative stimulation for all the patients except one ($n = 1$) who could have only 3 measures because of weariness. A minimum delay of 10 minutes separated each measure and the effect of PAS on MEP amplitude was assessed during 30 minutes minimum, 60 minutes maximum following the end of the associative stimulation. To clarify the presentation of some results, the size of MEPs after PAS was normalized to MEP pre-value and expressed as mean percentage. The precise time intervals varied across subjects. To account for these inter-individual differences, we grouped the data into 2 time intervals: 5 to 20 minutes (2 measures) and 25 to 60 minutes (2 to 3 measures) following the end of PAS for the statistical analysis.

The rest motor threshold (RMT) was measured before and after PAS.¹⁷ It was defined as the minimum TMS intensity (measured to the nearest 1% of the maximum output of the magnetic stimulator) required to elicit a MEP of at least 50 V in the relaxed ECR in at least 5 of 10 trials with an inter-trial interval of 6 seconds. RMT measurements after PAS were

performed between 2 MEP size measurements, in most cases in the 15- to 25-minute delay after the end of the intervention and not at the end of the experiment.

When a single pulse TMS was able to evoke a MEP (of at least 0.5 mV amplitude) in the wrist paretic muscle 1 month after stroke, the 1-session PAS protocol was applied (M1 session) and was repeated 4 months later, (M5 session). In the case of absence of MEP at 1 month, the first PAS protocol was applied 5 months after stroke (M5 session). During the clinical follow-up, a third session was applied approximately 1 year after stroke (M12 session). For each session and each patient, the PAS protocol was always applied in the morning, between 9:00 and 11:00 AM to avoid any diurnal variations of PAS effect.¹⁸

Statistical Analysis

To determine the effect of the PAS protocol on MEP size (TIME effect: MEP pre, MEP post [5–20] and MEP post [25–60]) and changes in clinical score (FMS) and in wrist extension force (dynamometer) between the 3 sessions (SESSION effect: M1, M5, and M12), a nonparametric Friedman test was used and post hoc analysis was performed with the Wilcoxon test. At each session changes of the RMT before and after intervention was analyzed by a Wilcoxon test. Correlation between changes of MEP size after PAS (normalized to the MEP pre-value) and changes of RMT, the FMS, and the wrist extension force data were also investigated using a nonparametric Spearman test. For all tests, the level of significance was set at $P < .05$.

Results

Clinical Evaluation

M1 session was performed in the 6 patients on average 33 6.9 days after stroke. Results of FMS and the wrist extension force task obtained for each patient at each session are illustrated in Figure 1 and averages \pm SEM are given in Table 2. One month after stroke, the mean score of the upper limb section of FMS was 40.3 \pm 5.9 and 4.7 \pm 1.2 for the wrist section. Both scores increased gradually at session 2 and session 3 but the increase was more pronounced between M1 and M5 than between M5 and M12 sessions. Similar results were observed with the wrist extension force task by dynamometry. Statistical analysis showed a significant SESSION effect (upper limb FMS $P = .0036$; wrist FMS $P = .0037$; wrist extension force $P = .014$). Post hoc analysis showed significant differences between M1 and M5 for the upper limb FMS ($P = .028$), wrist FMS ($P = .028$), and wrist extension force task ($P = .043$), between M1 and M12 ($P = .028$, $P = .028$, $P = .027$), and no significant differences between M5 and M12.

Changes in Motor Cortex Excitability

M1 session. One month after stroke, ECR MEP was absent in the paretic side in 3 of the 6 patients, at maximum output

Figure 1
Individual Changes in Clinical Score (Upper Limb [Max 66] and Wrist Sections [Max 10] of the Fugl-Meyer Motor Scale) and Wrist Extension Force Task Expressed in Newtons (Dynamometer) at the 3 Assessment Points

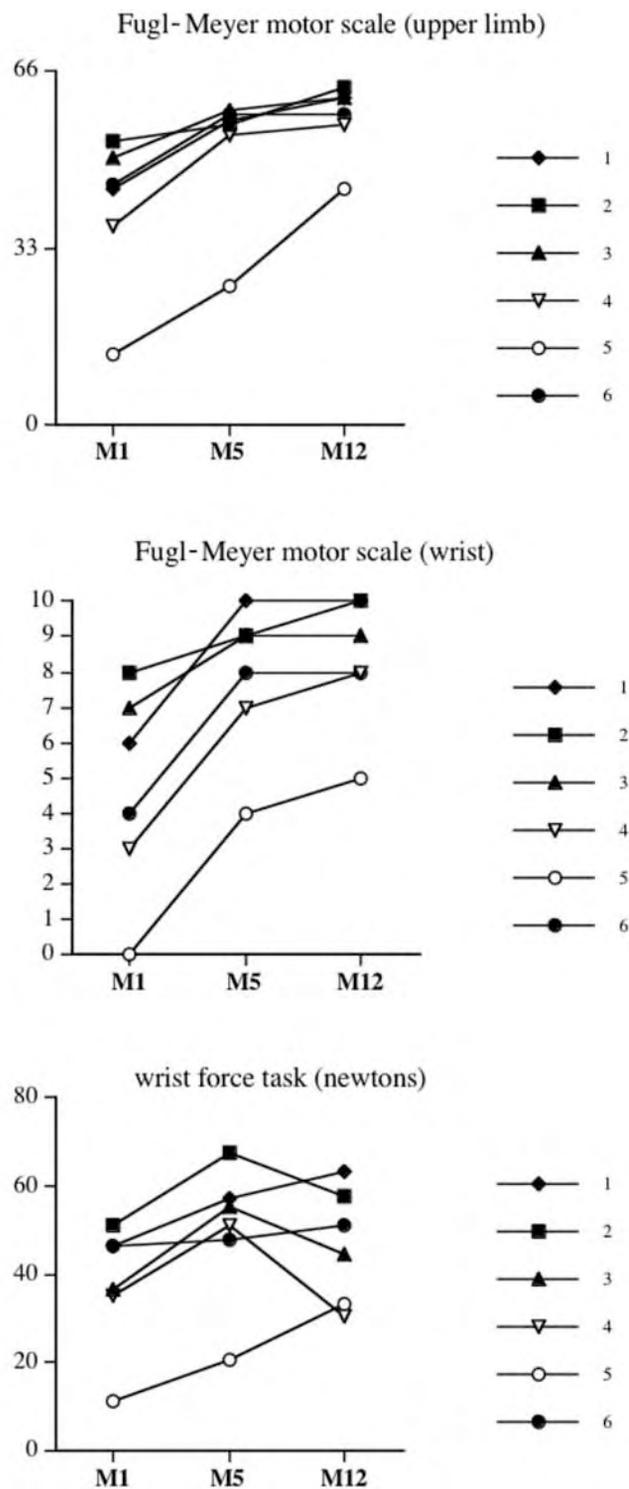


Table 2
Results of Clinical Evaluation^a

	Upper Limb		Wrist		Wrist Extension	
	Section of FMS (max 66)		Section of FMS (max 10)		Force Task (Newtons)	
M1 session	40.3	5.9	4.7	1.2	37.8	5.9
M5 session	51.7	5.2	7.8	0.9	49.7	6.6
M12 session	56	2.6	8.2	0.7	51.7	5.1

^aMean ± SEM changes in clinical scores (FMS, Fugl-Meyer motor scale) and wrist extension force task (dynamometer) on the paretic side at the 3 assessment points: 1 (M1 session), 5 (M5), and 12 months (M12) after stroke.

Table 3
Paired Associative Stimulation-Induced Rest Motor Threshold Changes^a

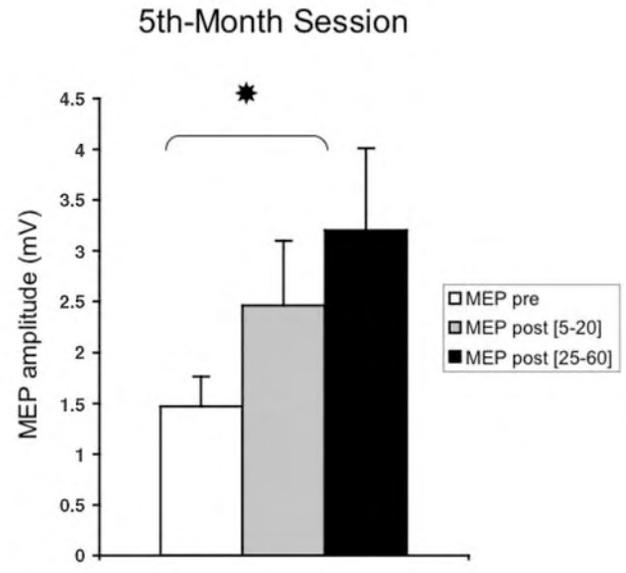
Patient No.	M1		M5		M12	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	54	50	57	52	58	51
2	52	46	48	40	47	44
3	55	54	51	47	51	48
4			98	98	98	98
5			98	98	98	98
6			79	70	73	59

^aRest motor threshold expressed in percentage of maximum output of the magnetic stimulator before (pre) and after (post) paired associative stimulation: 1 (M1), 5 (M5), and 12 months (M12) after stroke.

stimulator intensity (patients 4, 5, and 6). For the 3 others, the mean TMS intensity used was 68% ± 8.5 (range, 59–85) of the maximum stimulator output. The mean SEM baseline ECR MEP amplitude before intervention was 1.10 ± 0.5 mV. PAS induced an increase in ECR MEP amplitude (facilitation) in the 3 patients (facilitation = 118% [118% increase compared with the baseline value; patient 1], 104% [patient 2], 66% [patient 3]). A decrease of mean ECR RMT was observed in the 3 patients after associative stimulation (mean RMT pre = 53.5 ± 1.5, mean RMT post = 50 ± 4). Single patient data are given in Table 3.

M5 session. MEP measurements were performed in all patients. The mean TMS intensity was 78.2% ± 7.3 (range, 52–98) of the maximum stimulator output. The mean baseline ECR MEP amplitude was 1.47 ± 0.29 mV. PAS induced a clear increase in ECR MEP amplitude in 5 of the 6 patients. The mean amount of MEP facilitation was 78.5% (mean of the MEP post [5-20] and MEP post [25-60] normalized to the MEP pre-value). The facilitation appeared for all the 5 patients in the 15 minutes after the end of associative stimulation, lasting over 30 minutes beyond the end of associative stimulation (Figure 2). The time course of the MEP facilitation after PAS obtained for each patient is given in Figure 3. Statistical analysis

Figure 2
Effect of Paired Associative Stimulation (PAS) on Wrist Extensor Carpi Radialis Muscle (ECR) Motor Evoked Potential (MEP) Amplitude 5 Months (M5 session) After Stroke



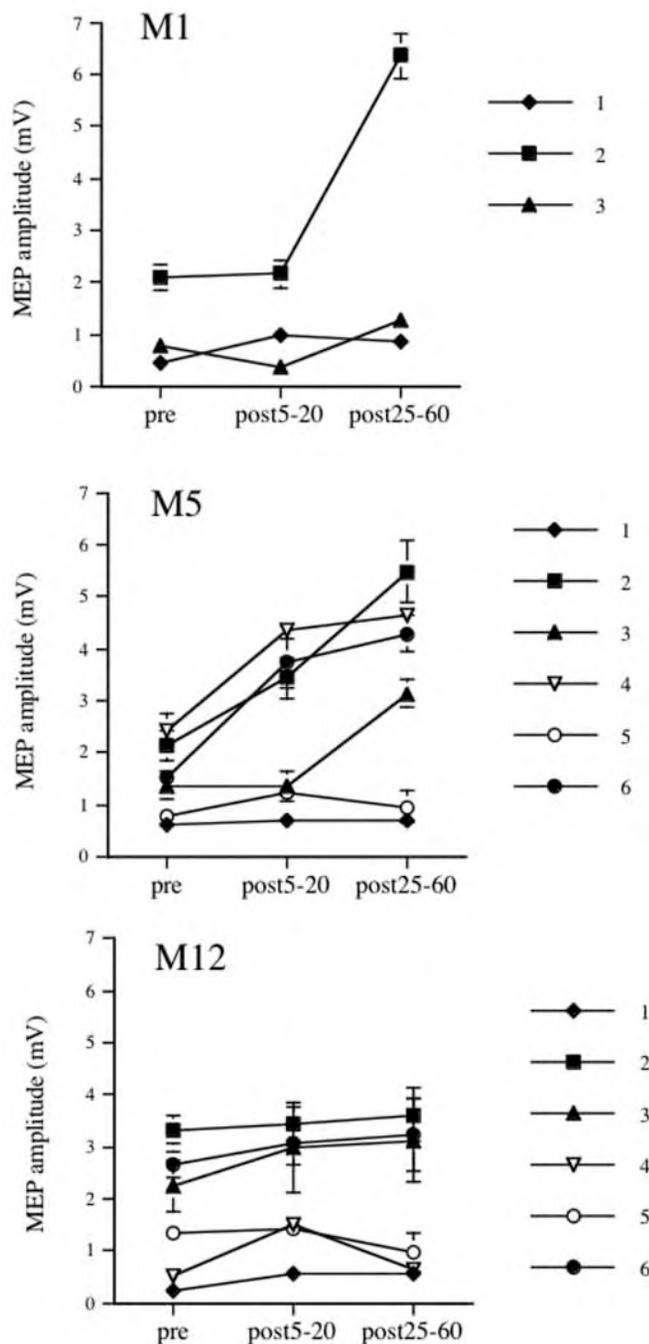
Note: Group data (mean ± SEM) for the amplitude of ECR MEP before PAS (MEP pre; white columns), 5–20 minutes (MEP post [5–20], gray columns), and 25–60 minutes (MEP post [25–60]; black columns) following the PAS.

revealed a significant TIME effect ($P = .015$). Post hoc analysis showed significant differences between MEP pre and MEP post [25–60] ($P = .028$), between MEP pre and MEP post [5–20] ($P = .046$) and no significant differences between MEP post [5–20] and MEP post [25–60] ($P = .075$).

A decrease of mean ECR RMT was observed after associative stimulation (mean RMT pre = 72.5 ± 9.8, mean RMT post = 68.2 ± 10.9, but the difference did not reach significance $P = .067$) (Table 3).

M12 session. The mean baseline ECR MEP amplitude was 1.71 ± 0.5 mV. PAS induced an increase in ECR MEP amplitude in the 6 patients. The mean amount of MEP facilitation was around 30%. The facilitation appeared in the 15 minutes after the end of associative stimulation in 3 patients and 25 minutes in the 2 other patients. It lasted more than 30 minutes after the end of associative stimulation in all patients. Contrary to M5 session, the mean amount of MEP facilitation after PAS was no longer statistically significant (TIME effect $P = .11$). A decrease of mean ECR RMT was still observed after associative stimulation (mean RMT pre = 71.5 ± 9.7, mean RMT post = 67 ± 10.6), but the difference did not reach significance $P = .09$ (Table 3). No significant correlation was found between the amount of MEP facilitation after PAS and decrease of RMT or changes in motor scores (FMS and dynamometer) at any session.

Figure 3
Comparative Time Course of the Effect of Paired Associative Stimulation (PAS) on Motor Evoked Potential (MEP) Amplitude at M1, M5, and M12 for each Patient



Note: Each point corresponds to the mean amplitude of the MEP (\pm SEM) recorded for each patient at baseline (MEP pre), and in the [5–20] and [25–60] time intervals of analysis.

Discussion

This pilot study shows that the PAS protocol was able to induce a significant ECR MEP facilitation 5 months after stroke in 5 of the 6 patients and as early as 1 month after stroke when the MEP was present in the paretic side (3 patients). Moreover, the facilitation was still present 12 months after stroke in the 6 patients reported but was on average smaller and nonsignificant compared with the M5 session.

Clinical Evaluation

The comparison of the mean clinical scores obtained for the global upper limb section, the wrist section of the Fugl-Meyer motor scale, and the force task between the 3 sessions shows a significant improvement of motor deficit at M5 and M12 sessions after stroke compared with M1 but no significant difference between M5 and M12 sessions. Although wrist extension force decreased at M12 in 3 patients in comparison with M5, it increased in 3 others. Moreover, between M5 and M12, FMS global upper limb motor score slightly increased in 5 patients and wrist FMS still increased in 3 patients. This slight increase of motor scores between M5 and M12 suggests that motor recovery was still possible and patients were not in a chronic stage at M5.

These results confirm that the speed of motor recovery is more pronounced in the first months after stroke than later on, at least when no further formal rehabilitation is provided. Indeed most studies about the time-course of the recovery or about early compared with late interventions after stroke have shown in animals and humans^{19–22} that the largest recoveries of the neurological deficits and functional disabilities were reached within 6 months.

Changes in ECR MEP Amplitude After Intervention

PAS was able to induce changes in corticospinal excitability of wrist extensor muscles in the 6 patients provided that a MEP was present at rest. Electrophysiological features of these plastic changes, such as rapid evolution, long duration, and reversibility, were similar to those previously observed in normal subjects in hand muscles,^{11,12} or in wrist extensor muscles.¹⁰ We did not perform sham stimulation and cannot exclude other factors such as a placebo effect.

The mechanism responsible for PAS changes may be a form of long-term potentiation.^{12,23,24} Other mechanisms such as changes in the excitability of intracortical inhibitory or excitatory interneuronal circuits^{11,25,26} have been proposed in healthy subjects to contribute to the PAS effect. Excitability levels of inhibitory and facilitatory interneurons are more difficult to study after an ischemic lesion in stroke patients than in normal subjects because of methodological paired-pulse problems related to the adjustment of the conditioning

and test pulse intensities relative to the potentially altered RMT/AMT ratio in stroke patients⁹ and also because lesion location determines a specific pattern of excitability changes.²⁷ We did not record ECR H reflex because it is well known that H reflexes in wrist extensor muscles are more difficult to record than in wrist flexor muscles. So we could not rule out a spinal contribution to the PAS effect, due to the relatively high intensity of magnetic stimulation used here.²⁸

Results of the Follow-up

In the 3 patients who had a MEP present 1 month after stroke, it was possible to induce a large facilitation after PAS that shared the same characteristics as the facilitation observed 4 months later. This must be confirmed in a larger cohort of patients. In a recent study, 52 patients were included in the acute stage within the first 2 weeks of the stroke in a therapeutic trial comparing the effect of real 3-Hz rTMS and sham rTMS applied to the infarcted hemisphere for 10 consecutive day sessions.⁵ Improvement of the clinical scores was greater in the real rTMS group than in the sham group at the end of the 10th session and 10 days later. Although the follow-up was very short, this study demonstrates that transcranial magnetic stimulation could be safely used to potentiate cortical plasticity at the acute stage of stroke. However, patients with massive middle cerebral artery infarcts were unaffected by rTMS. Therapeutic interventions proposed to induce cortical plasticity in the stroke hemisphere are likely to be more effective if at least a part of the cortex and/or the cortical output have survived.

The 1-year follow-up of our patients shows that the amount of PAS-induced MEP facilitation obtained at M5 session (TIME effect $P = .015$) was larger than at M12 session (TIME effect $P = .09$). Differences could not be explained by diurnal variations of PAS effect¹⁸ because our protocol was applied at the same time in the morning. Also, the smaller PAS facilitation at M12 compared with M5 could not be due to a ceiling effect because the range of the pre PAS MEP sizes at both time points was similar (0.5–2.5 mV) and a much larger facilitation was obtained at M5 (see Figure 3). This result, which must be confirmed in a larger population, could suggest that stroke patients are more prone to LTP-like effects in the early stage according to the model of “homeostatic” plasticity as originally described by Bienenstock et al²⁹: the lower the ongoing activity of the postsynaptic neurons, the more effective are processes leading to LTP. In the early stage after stroke, there is a hypoactivity of motor areas,³⁰ which could explain that the patients are more prone to LTP-like effects, whereas later on as the patients recover and cortical excitability and activity increase,^{30–32} it is more difficult to induce PAS after-effects.

Results of a meta-analysis³³ showed that the poststroke brain displays heightened sensitivity to rehabilitative experience within the first 6 months after stroke so that PAS may have a greater effect within this time, but task-specific rehabilitation interventions can be applied even later with benefit, so PAS may still be of value in augmenting therapy beyond 6 months.³⁴

A much larger clinical trial will be necessary to determine whether PAS can be a valuable intervention at early or late periods after stroke to enhance distal upper extremity motor function.

Acknowledgments

This work was partly supported by grants from the Clinical Research Hospital Program from the French Ministry of Health (PHRC 2002). We thank Dr Claire Thalamas and the Centre d'Investigation Clinique de Toulouse for their assistance.

References

1. Uy J, Ridding MC, Hillier S, Thompson PD, Miles TS. Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? *Neurology*. 2003;61:982-984.
2. Butefisch CM, Kleiser R, Seitz RJ. Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol Paris*. 2006;99:437-454.
3. Di Lazzaro V, Dileone M, Profice P, et al. Direct demonstration that repetitive transcranial magnetic stimulation can enhance corticospinal excitability in stroke. *Stroke*. 2006;37:2850-2853.
4. Hummel F, Celnik P, Giroux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. 2005;128 (pt 3):490-499.
5. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;65:466-468.
6. Kim YH, You SH, Ko MH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*. 2006;37:1471-1476.
7. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*. 2005;64:1802-1804.
8. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*. 2005;36:2681-2686.
9. Tallelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol*. 2006;19:543-550.
10. Castel-Lacanal E, Gerdelat-Mas A, Marque P, Loubinoux I, Simonetta-Moreau M. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients. *Exp Brain Res*. 2007;180:113-122.
11. Ridding MC, Taylor JL. Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol*. 2001;537(pt 2):623-631.
12. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123(pt 3):572-584.
13. Kamper DG, Harvey RL, Suresh S, Rymer WZ. Relative contributions of neural mechanisms versus muscle mechanics in promoting finger extension deficits following stroke. *Muscle Nerve*. 2003;28:309-318.
14. Powell J, Pandyan AD, Granat M, Cameron M, Stott DJ. Electrical stimulation of wrist extensors in poststroke hemiplegia. *Stroke*. 1999;30:1384-1389.
15. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7:13-31.
16. Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol*. 2004;92:66-72.

17. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91:79-92.
18. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res.* 2007;181:615-626.
19. Verheyden G, Nieuwboer A, De Wit L, et al. Time course of trunk, arm, leg, and functional recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22:173-179.
20. Prabhakaran S, Zarah E, Riley C, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22:64-71.
21. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. II. Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:406-412.
22. Feys H, De Weerd W, Verbeke G, et al. Early and repetitive stimulation of the arm can substantially improve the long-term outcome after stroke: a 5-year follow-up study of a randomized trial. *Stroke.* 2004;35:924-929.
23. Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2003;89:2339-2345.
24. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol.* 2002;543(pt 2):699-708.
25. Pyndt HS, Ridding MC. Modification of the human motor cortex by associative stimulation. *Exp Brain Res.* 2004;159:123-128.
26. Butefisch C, Weiling M, Netz J, Seitz R, Homberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22:4-21.
27. Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C. Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke.* 2005;36:2648-2653.
28. Meunier S, Russmann H, Simonetta-Moreau M, Hallett M. Changes in spinal excitability after PAS. *J Neurophysiol.* 2007;97:3131-3135.
29. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci.* 1982;2:32-48.
30. Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage.* 2004;23:827-39.
31. Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1991;29:63-71.
32. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain.* 2003;126(pt 11):2476-2496.
33. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2529-2539.
34. Dobkin BH. Confounders in rehabilitation trials of task-oriented training: Lessons from the designs of the EXCITE and SCILT multicenter trials. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007;21:3-13.

For reprints and permission queries, please visit SAGE's Web site at <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

INDUCTION OF CORTICAL PLASTIC CHANGES IN WRIST MUSCLES BY TWO NON-INVASIVE METHODS (PAS AND rPAS) IN HEALTHY SUBJECTS AND POST-STROKE HEMIPLEGIC PATIENTS

Both methods such as Paired Associative Stimulation (PAS) combining peripheral nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation at low frequency (0,1 Hz) during 30 minutes and rapid rate Paired Associative Stimulation (rPAS) at high frequency (5Hz) during 2 minutes, are able to induce plastic changes in humans.

Changes of cortical excitability have been investigated in healthy subjects, after a PAS (n =17) and rPAS protocols (n=12) applied on the wrist Extensor Carpi Radialis (ECR) muscle. Both methods have also been applied on hemiplegic patients (PAS (n=6), rPAS (n=3)), in one session performed one, five and twelve months after the stroke in order to investigate their feasibility and changes of cortical excitability and motor performances of the paretic hand induced by the intervention.

Both methods, PAS and rPAS, were able to induce in the healthy subjects as well as in the hemiplegic patients lasting changes in cortical motor excitability of wrist muscles (ECR Motor Evoked Potential Facilitation) with electrophysiological characteristics compatible with a LTP-like mechanism. In the hemiplegic patients, the facilitation post PAS was more easy to induce in the first months of the recovery that one year after the stroke. The more shorter and comfortable rPAS protocol allowed to highlight a transient improvement of motor performance in the 3 patients investigated.

These results suggest that these non invasive neuromodulation methods can be proposed as a therapeutic adjuvant in hemiplegic patients and if repeated several days could probably facilitate the natural plastic changes occurring in the recovery phase of a stroke.

Key words : Stroke, Transcranial Magnetic Stimulation, Long Terme Potentiation, Plasticity, motor recovery

AUTEUR : Evelyne CASTEL-LACANAL

TITRE :

MÉTHODES NON INVASIVES (PAS ET rPAS) D'INDUCTION DE PLASTICITÉ CORTICALE APPLIQUÉES SUR LES MUSCLES EXTENSEURS DU POIGNET CHEZ LES SUJETS SAINS ET LES PATIENTS HÉMIPLÉGIQUES.

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Marion SIMONETTA-MOREAU

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : TOULOUSE Le 11 MAI 2010

La Paired Associative Stimulation (PAS) associant 2 stimulations : une électrique périphérique et une magnétique corticale à une fréquence lente (0,1Hz) pendant 30 minutes, et la rapid rate Paired Associative Stimulation (rPAS) à une fréquence plus rapide (5Hz) pendant 2 minutes, sont des techniques non-invasives de neuromodulation récentes chez l'homme pour induire une plasticité cérébrale.

Chez les sujets sains, nous avons développé un protocole PAS (n=17) et rPAS (n=12) réalisés sur les muscles extenseurs du poignet (ECR) et étudié les modifications d'excitabilité corticale induites par ces interventions. Ils ont été aussi appliqués chez des patients hémiplégiques 1, 5 et 12 mois après leur Accident Vasculaire Cérébral (AVC), avec pour objectif primaire pour la PAS (n=6) d'étudier les changements d'excitabilité corticale, et pour la rPAS (n=3) d'étudier les changements du comportement moteur de la main parétique. Chez les sujets sains et les patients, ces deux protocoles induisaient des modifications de l'excitabilité corticale dont les caractéristiques étaient compatibles avec un mécanisme de type Potentialisation à long terme (LTP).

Chez les patients, la facilitation du PEM du muscle ECR parétique après la PAS, était plus facile à induire dans les premiers mois après l'AVC qu'un an après. Le protocole rPAS, plus confortable, a permis d'objectiver l'induction d'une amélioration transitoire des performances motrices.

Ces résultats suggèrent que ces méthodes peuvent être proposées comme thérapeutique adjuvante chez des patients hémiplégiques et pourraient, répétées sur plusieurs jours, faciliter les processus naturels de récupération motrice.

Mots Clés : Plasticité cérébrale, Stimulation Magnétique Transcrânienne, Récupération motrice, Accident Vasculaire Cérébral, Potentialisation à Long Terme.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : NEUROSCIENCES

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

INSERM; Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825
CHU Purpan
Place du Dr Baylac
31059 TOULOUSE Cedex 0
FRANCE