

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

**ANNEE 2013**

**2013 TOU3 1512**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

présentée et soutenue publiquement

par

Virginie SATTLER

Interne des Hôpitaux

Le 16 avril 2013

Effet de la stimulation électrique anodale transcrânienne (tDCS) du cortex moteur primaire ipsilésionnel couplée à une stimulation électrique périphérique répétitive (rEPNS) à la phase aigüe de l'accident vasculaire cérébral (AVC) :  
étude comportementale et électrophysiologique

Directrice de Thèse : Dr Marion SIMONETTA-MOREAU

**JURY**

|  |               |
|--|---------------|
| Mr le Professeur François CHOLLET      | Président     |
| Mr le Professeur Vincent LARRUE        | Assesseur     |
| Mr le Professeur Philippe MARQUE       | Assesseur     |
| Mme le Docteur Marion SIMONETTA-MOREAU | Assesseur     |
| Mr le Docteur Jean-François ALBUCHER   | Suppléant     |
| Mme le Docteur Angélique GERDELAT      | Membre Invité |
| Mr le Professeur Emmanuel TOUZE        | Membre Invité |

## TABLE DES MATIERES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. INTRODUCTION</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>II. PLASTICITE CEREBRALE</b> .....                                     | <b>7</b>  |
| A. GENERALITES .....  | 7         |
| B. PLASTICITE CEREBRALE POST-AVC.....                                     | 7         |
| 1. <i>Données cliniques</i> .....   | 7         |
| 2. <i>Etudes chez l'animal : Bases de la récupération spontanée</i> ..... | 8         |
| 3. <i>Imagerie fonctionnelle et électrophysiologie</i> .....              | 8         |
| C. FAVORISER LA RECUPERATION MOTRICE APRES UN AVC .....                   | 14        |
| 1. <i>AVC et rééducation fonctionnelle</i> .....                          | 14        |
| 2. <i>Autres méthodes pouvant favoriser la récupération motrice</i> ..... | 15        |
| <b>III. TDCS : PRINCIPES ET CHAMPS D'APPLICATION</b> .....                | <b>18</b> |
| A. GENERALITES .....  | 18        |
| B. PHYSIOLOGIE .....  | 18        |
| 1. <i>Etudes animales</i> .....   | 19        |
| 2. <i>Etudes pharmacologiques chez l'Homme</i> .....                      | 20        |
| C. EFFETS INDESIRABLES .....  | 21        |
| D. AVANTAGES ET LIMITES DE LA METHODE.....                                | 21        |
| 1. <i>Avantages</i> .....   | 21        |
| 2. <i>Inconvénients et limites</i> .....                                  | 22        |
| E. EFFETS DE LA TDCS CHEZ LE SUJET SAIN .....                             | 23        |
| 1. <i>Effets comportementaux</i> .....                                    | 23        |
| 2. <i>Electrophysiologie</i> .....  | 24        |
| 3. <i>Imagerie fonctionnelle</i> .....                                    | 25        |
| F. APPLICATIONS DE LA TDCS EN RECHERCHE.....                              | 25        |
| 1. <i>Domaine cognitif</i> .....  | 25        |
| 2. <i>Langage</i> .....   | 26        |
| 3. <i>Douleur chronique</i> .....   | 27        |
| 4. <i>Dépression</i> .....  | 27        |
| 5. <i>Maladie de Parkinson</i> .....                                      | 28        |
| <b>IV. TDCS ET RECUPERATION MOTRICE POST-AVC</b> .....                    | <b>29</b> |
| A. EFFETS MOTEURS .....   | 29        |
| B. EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA TDCS EN POST-AVC .....              | 35        |
| <b>V. STIMULATION NERVEUSE PERIPHERIQUE (PNS)</b> .....                   | <b>36</b> |
| A. GENERALITES .....  | 36        |
| B. ETUDES CHEZ LE SUJET SAIN.....   | 36        |
| 1. <i>Généralités</i> .....   | 36        |
| C. PNS ET AVC .....   | 36        |
| D. ASSOCIATION PNS ET TDCS .....  | 37        |
| <b>VI. CONCLUSION DE CES ETUDES ET HYPOTHESE DE TRAVAIL</b> .....         | <b>38</b> |
| <b>VII. METHODOLOGIE</b> .....  | <b>39</b> |
| A. OBJECTIFS :.....   | 39        |
| 1. <i>Objectif principal</i> .....  | 39        |
| 2. <i>Objectifs secondaires</i> .....                                     | 39        |
| B. PATIENTS .....   | 40        |
| C. PROTOCOLE EXPERIMENTAL : .....   | 41        |
| D. OUTILS THERAPEUTIQUES .....  | 42        |
| 1. <i>Stimulation électrique transcrânienne (tDCS)</i> .....              | 42        |
| 2. <i>Stimulation électrique périphérique répétitive (rEPNS)</i> .....    | 42        |
| E. OUTILS D'EVALUATION .....  | 44        |

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| 1.           | <i>TMS</i> .....   | 44        |
| 2.           | <i>Tests comportementaux</i> .....   | 48        |
| 3.           | <i>Asthénie, inconfort, attention</i> .....  | 49        |
| F.           | TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE .....  | 49        |
| 1.           | <i>Tests comportementaux</i> .....   | 49        |
| 2.           | <i>Données électrophysiologiques</i> .....   | 49        |
| 3.           | <i>Recherche de corrélations</i> .....   | 50        |
| <b>VIII.</b> | <b>RESULTATS</b> .....   | <b>51</b> |
| A.           | PATIENTS.....  | 51        |
| 1.           | <i>Généralités</i> .....   | 51        |
| 2.           | <i>Evaluation de l'état de fatigue et du niveau d'attention des patients au moment des tests</i><br>55           |           |
| B.           | FAISABILITE TECHNIQUE.....   | 56        |
| C.           | TOLERANCE DE LA STIMULATION .....  | 58        |
| 1.           | <i>Stimulation tDCS</i> .....  | 58        |
| 2.           | <i>Stimulation nerveuse périphérique répétitive</i> .....  | 58        |
| D.           | ANALYSE DES RESULTATS A LA BASELINE (J1) .....   | 59        |
| 1.           | <i>Tests comportementaux</i> .....   | 59        |
| 2.           | <i>Paramètres électrophysiologiques</i> .....  | 61        |
| E.           | COMPARAISON DES PERFORMANCES MOTRICES ENTRE LES DEUX GROUPES SUR LE CRITERE DE<br>JUGEMENT PRINCIPAL : JTT ..... | 62        |
| F.           | COMPARAISON DES PERFORMANCES ENTRE LES DEUX GROUPES POUR LES CRITERES DE JUGEMENT<br>SECONDAIRES.....            | 64        |
| 1.           | <i>Handgrip test</i> .....   | 64        |
| 2.           | <i>Nine Peg Hole Test</i> .....  | 65        |
| 3.           | <i>Hand Tapping Test</i> .....   | 66        |
| 4.           | <i>Score de Fugl Meyer</i> .....   | 67        |
| G.           | RECHERCHE DE CORRELATIONS.....   | 68        |
| H.           | PERFORMANCES MOTRICES DE LA MAIN SAINTE .....  | 69        |
| 1.           | <i>Analyse des performances à la baseline</i> .....  | 69        |
| 2.           | <i>Evolution des performances de la main saine au cours du temps</i> .....                                       | 70        |
| I.           | TESTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES.....   | 71        |
| 1.           | <i>Paramètres d'excitabilité du faisceau corticospinal</i> .....   | 71        |
| 2.           | <i>Paramètres d'excitabilité intra-corticale : SICI et ICF</i> .....   | 76        |
| <b>IX.</b>   | <b>DISCUSSION</b> .....  | <b>79</b> |
| A.           | TOLERANCE .....  | 79        |
| 1.           | <i>tDCS</i> .....  | 79        |
| 2.           | <i>rEPNS</i> .....   | 80        |
| B.           | FAISABILITE.....   | 81        |
| C.           | HOMOGENEITE DES GROUPES .....  | 83        |
| D.           | AMELIORATION PLUS IMPORTANTE DU GROUPE « TDCS VRAIE+PNS » POUR LE JTT .....                                      | 83        |
| 1.           | <i>Choix du critère de jugement principal</i> .....  | 83        |
| 2.           | <i>Corrélation entre amélioration du JTT et amélioration fonctionnelle</i> .....                                 | 84        |
| 3.           | <i>Intérêt de la tDCS en phase aigue ?</i> .....   | 84        |
| 4.           | <i>Rémanence de l'effet de la tDCS dans le temps</i> .....   | 85        |
| 5.           | <i>Absence d'effet « plafond »</i> .....   | 87        |
| 6.           | <i>Latéralité de la main atteinte</i> .....  | 87        |
| 7.           | <i>Effet de la tDCS chez le sujet âgé</i> .....  | 88        |
| E.           | ABSENCE DE RESULTATS SIGNIFICATIFS SUR LES AUTRES TESTS MOTEURS :TESTS MOINS SENSIBLES ?89                       |           |
| F.           | COUPLAGE DE LA REPNS A LA TDCS.....  | 91        |
| 1.           | <i>Choix de la stimulation du nerf radial</i> .....  | 91        |
| 2.           | <i>Intérêt du couplage de la tDCS à la PNS ?</i> .....   | 91        |
| G.           | EVALUATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE .....  | 93        |

|   |            |
|---|------------|
| 1. <i>Persistance d'un bon niveau d'excitabilité corticale dès le J1</i> .....    | 93         |
| 2. <i>Influence de la tDCS anodale+rEPNS sur l'excitabilité corticale ?</i> ..... | 95         |
| 3. <i>Corrélation entre comportement moteur et électrophysiologie ?</i> .....     | 97         |
| H. ALTERATION DES PERFORMANCES DE LA MAIN SAINES.....                             | 98         |
| <b>X. CONCLUSION</b> .....  | <b>100</b> |
| <b>XI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | <b>102</b> |
| <b>XII. ANNEXES</b> .....   | <b>111</b> |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AMT Seuil Moteur sous mouvement  
AVC Accident Vasculaire cérébral  
EVA Echelle Visuelle Analogique  
ECR muscle extenseur radial carpe (extensor carpi radialis)  
ICF Intra Cortical Facilitation  
IHI Inhibition InterHémisphérique  
IRMf Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle  
ISI Intervalle Inter-Stimuli  
LTP Potentiation à Long Terme  
LTD Dépression à Long Terme  
JTT Jebsen Taylor Test  
M1 Cortex moteur primaire  
PEM Potentiel Evoqué Moteur  
PAS Paired Associative Stimulation  
PET Tomographie par Emission de Positons  
PNS Stimulation nerveuse périphérique  
RMT Seuil moteur au repos  
rEPNS repetitive Electric Peripheral Nerve Stimulation  
S1M1 Cortex sensori-moteur primaire  
SICI Short Intra Cortical Inhibition  
TBS Théta Burst Stimulation  
tDCS transcranial Direct Current Stimulation  
TMS Stimulation Magnétique Transcrânienne  
rTMS Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive

## I. Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) représente la première cause de handicap acquis de l'adulte dans les pays industrialisés<sup>1</sup>, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer, et la troisième cause de mortalité après la pathologie coronarienne et les néoplasies. Cette affection constitue de ce fait un problème majeur de santé publique.

En effet, chaque année, en Europe 1 million de personnes (dont environ 120.000 en France) vont présenter un AVC parmi lesquelles 25% vont décéder dans les jours ou mois suivants et 50% garderont un handicap plus ou moins important. Alors que la plupart des patients retrouveront une aptitude à la marche, une parésie sévère du membre supérieur (impliquant une main non fonctionnelle sans mobilité des doigts) va persister chez un tiers des survivants, avec un pronostic défavorable<sup>2</sup>.

A ce jour, le seul traitement diminuant les séquelles à 3 mois<sup>3</sup> et ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, est l'administration d'un traitement thrombolytique dans les 4h30 suivant le début des signes cliniques. Cependant, ce traitement ne peut être réservé qu'à une faible proportion de patients (2 à 3% dans des études américaines récentes<sup>4,5</sup>) du fait, notamment, du court délai d'administration après l'instauration du déficit.

Il est dorénavant reconnu qu'après une lésion, le cerveau humain est doté d'une plasticité spontanée. Celle-ci s'exprime par une redistribution du métabolisme cérébral de base, une modification des cartographies corticales (suractivation des cortex lésés, modification des somatotopies motrices et sensitives), et un recrutement d'aires cérébrales à distance de la lésion, qui vont participer à la récupération fonctionnelle. Cette plasticité cérébrale peut être modulée par différents agents, notamment pharmacologiques, qu'ils soient adrénergiques<sup>6-8</sup> ou sérotoninergiques<sup>9-11</sup>.

Des outils neurophysiologiques non invasifs comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ou la stimulation électrique transcrânienne (tDCS), sont également capables d'agir sur cette plasticité cérébrale en modulant transitoirement l'excitabilité du cortex cérébral sous-jacent.

Des études récentes, s'appuyant sur l'hypothèse du déséquilibre de la balance inter-hémisphérique<sup>12</sup>, mettent en avant l'intérêt potentiel de la stimulation tDCS dans le domaine de la récupération motrice post-AVC. Il a ainsi pu être mis en évidence qu'une stimulation tDCS anodale, excitatrice, appliquée au cortex ipsilésionnel<sup>13-18</sup> ou une stimulation cathodale, inhibitrice, appliquée au cortex controlésionnel<sup>15</sup>, sont capables d'améliorer les performances motrices de patients en phase chronique après un AVC. Cependant le pourcentage d'amélioration des performances motrices observés ne dépasse pas 10 à 20 % par rapport au placebo et la durée d'amélioration reste courte et le plus souvent peu étudiée par ces études pilotes réalisées pour la plupart en phase chronique de la récupération après l' AVC.

Peu d'études ont jusqu'ici utilisé la stimulation tDCS anodale en phase aiguë après un AVC. Les résultats de cette étude ayant inclus des patients présentant des infarctus cérébraux étendus ne montrent pas d'amélioration supplémentaire des performances motrices après stimulation vraie par rapport à une stimulation placebo<sup>19</sup>.

Cependant, des études réalisées en rTMS, bien que peu nombreuses, suggèrent un intérêt d'une modulation précoce de l'excitabilité cérébrale de l'hémisphère ipsilésionnel<sup>20</sup> ou controlésionnel<sup>21,22</sup> pour améliorer la récupération motrice.

De plus, il a été récemment montré chez des sujets normaux, qu'une session de **tDCS** anodale couplée à une stimulation nerveuse périphérique répétitive, (rEPNS=PNS), pendant 5 minutes (**tDCS + rEPNS**), induit des post-effets facilitateurs, dont la durée est plus longue que l'effet de la tDCS seule<sup>23</sup>. Des résultats similaires ont été rapportés chez 9 patients en phase chronique de récupération post AVC avec une meilleure amélioration des performances motrices de la main parétique après une session de tDCS anodale de 20 minutes précédée d'une stimulation périphérique nerveuse du nerf médian et du nerf cubital d'une durée de 2 heures par rapport à l' amélioration apportée par une séance de tDCS seule de 20 minutes ou une séance de rPENS seule de 2 heures ou une stimulation placebo<sup>14</sup>.

Le but de ce travail est donc d'étudier, chez des patients hémiparétiques dans le premier mois suivant un premier infarctus cérébral, l'effet sur la récupération motrice, d'une session journalière répétée 5 jours de suite, d'une stimulation tDCS anodale appliquée au cortex moteur primaire ipsilésionnel (M1 ipsilésionnel) couplée à une stimulation électrique répétitive (5 Hz)périphérique du nerf radial, comparée à la même stimulation périphérique couplée à une stimulation tDCS placebo. (sham)

## II. Plasticité cérébrale

### A. Généralités

La plasticité cérébrale correspond à un processus dynamique permettant au cerveau humain de s'adapter à une situation nouvelle. Cette plasticité est observée de manière physiologique chez l'enfant lors du développement (phase critique), mais aussi tout au long de la vie, chez l'adulte lors de l'apprentissage, lorsque l'on est exposé à de nouvelles stimulations ou au contraire lorsque l'on doit compenser par exemple les effets d'une privation sensorielle. Elle est influencée par l'âge (diminue avec le vieillissement), des facteurs génétiques et environnementaux. Sur le plan pathologique, elle est observée dans de nombreuses situations et ne serait spécifique ni d'une affection, ni d'un système, pouvant être observée tant au niveau du système nerveux périphérique qu'au niveau du système nerveux central.

Après une lésion cérébrale, la récupération des fonctions neurologiques peut se faire selon 2 grands principes : (1) par rétablissement (résolution de la lésion initiale, levée du diaschisis (qui correspond à l'abolition plus ou moins temporaire de l'activité des neurones à distance d'une aire lésée, mais possédant avec celle-ci des liens anatomiques et/ou physiologiques)) ou (2) par substitution (réorganisation anatomique, création de nouveaux circuits/nouvelles synapses, modulation de circuits inhibiteurs). Ainsi, plusieurs mécanismes contribuent à la plasticité cérébrale, parmi lesquels des changements d'efficacité de synapses existantes (potentiation à long terme (LTP) et dépression à long terme (LTD), modification des canaux calciques), changements d'excitabilité de la membrane neuronale et changements anatomiques à long terme (neurogénèse, arborisation dendritique, synaptogénèse)<sup>24,25</sup>.

### B. Plasticité cérébrale post-AVC

#### 1. Données cliniques

Au décours d'un AVC, parmi les patients qui vont survivre, tous les degrés de récupération vont pouvoir être observés, allant d'une récupération fonctionnelle minimale à une résolution *ad integrum*<sup>26</sup>, sans que ce degré de récupération ne puisse être prévisible en phase hyperaiguë. Certains modèles ont décomposé les modifications cérébrales survenant en post-AVC en 3 périodes, qui peuvent en partie se chevaucher<sup>27-29</sup>. La première période se situe dans les

premières heures après l'AVC et est en rapport avec la lésion aiguë, qui engendre des modifications de débit sanguin cérébral, du métabolisme, un œdème, et un diaschisis.

La deuxième période est, elle, liée à la réparation, et commence dans les premiers jours après l'AVC pour durer quelques semaines. C'est pendant cette période qu'a lieu la majeure partie de la récupération spontanée.

Enfin, la dernière période commence quelques semaines ou mois après l'AVC, alors que la récupération spontanée a généralement atteint un plateau et correspond à la phase chronique de stabilité, qui reste cependant modifiable par des agents exogènes<sup>29</sup>, qu'il s'agisse de rééducation fonctionnelle<sup>30</sup>, de méthodes de neuromodulation, ou d'agents pharmacologiques<sup>6,7,9,11</sup>.

Sur le plan moteur, l'amélioration la plus importante se fait le plus souvent dans les 30 premiers jours après l'AVC, bien que chez des patients plus lourdement déficitaires, elle puisse se poursuivre plus de 90 jours après<sup>31,32</sup>. En fait, les études observationnelles montrent que la récupération fonctionnelle peut même se poursuivre 12 mois après l'AVC<sup>33-35</sup>.

En ce qui concerne la fonctionnalité du membre supérieur, Nakayama et al<sup>36</sup> ont mis en évidence que la récupération maximale est atteinte pour 80% des patients dans les 3 semaines suivant l'AVC et pour 95% d'entre eux dans les 9 premières semaines.

## **2. Études chez l'animal : Bases de la récupération spontanée**

Grâce aux modèles animaux d'AVC, on sait que la récupération est facilitée par la réorganisation neuronale<sup>37</sup> et passe par des changements structurels des axones, dendrites et synapses<sup>38</sup>, par une suractivation et une migration de neurones, par des changements de la matrice extracellulaire, de la glie, et par une angiogénèse. Le cerveau devient hyperexcitable, notamment par une augmentation des récepteurs NMDA et une *down-régulation* des récepteurs GABA. Ces différents phénomènes se produisent le plus souvent en périphérie de l'infarctus mais peuvent également être retrouvés à distance<sup>28</sup>.

## **3. Imagerie fonctionnelle et électrophysiologie**

On sait désormais que la survenue d'un AVC entraîne de profondes modifications au niveau de l'ensemble du cerveau. Afin de mieux appréhender les corrélats anatomo-fonctionnels

impliqués dans la plasticité cérébrale chez le sujet cérébro-lésé, l'essor de l'imagerie fonctionnelle (TEP scan et IRM fonctionnelle), de même que l'utilisation de méthodes non invasives de neurophysiologie (étude des potentiels évoqués moteurs (PEM) par stimulation magnétique transcrânienne (TMS)) ont été d'une très grande utilité.

a) Données des études d'imagerie fonctionnelle

La plupart de ces études de neuroimagerie s'intéressent au domaine de la récupération motrice post-AVC et surtout à l'une des pierres angulaires du handicap : la motricité de la main.

**- Etudes transversales**

En 1991, Chollet et al<sup>39</sup> ont mis en évidence une activation du cortex moteur de l'hémisphère sain chez 6 patients ayant présenté un infarctus cérébral cortical ou sous-cortical, responsable alors d'un déficit hémicorporel avec une bonne récupération motrice. Cette étude pionnière fut complétée en 1992 avec 10 patients présentant une lésion sous-corticale<sup>40</sup>.

Ces travaux montrent l'implication de deux mécanismes durant la phase chronique de la récupération motrice : (1) l'implication des aires adjacentes à la lésion et (2) le recrutement des aires de l'hémisphère non lésé.

Il est actuellement admis qu'une bonne récupération motrice de la main parétique chez des patients ayant présenté un AVC est liée à une réorganisation de l'activité au sein de l'hémisphère lésé<sup>25,41,42</sup>. Ward and Cohen 2004<sup>25</sup> ont de plus montré que les patients présentant une mauvaise récupération à distance gardent une hyperactivation dans les aires motrices primaires et non primaires, au sein des deux hémisphères.

En dépit de l'utilisation de techniques d'imagerie fonctionnelle variables (PET, IRMf), toutes ces études<sup>39,40,43-45</sup> ont retrouvé des résultats comparables, avec la mise en évidence de patterns d'activation anormaux lors de mouvements de la main parétique<sup>31,32,35,36</sup>.

Chez les patients présentant des infarctus sous-corticaux, lors de mouvements de la main parétique, on retrouve de manière systématique : (1) une activation bilatérale accrue des voies motrices, indépendante de la survenue de mouvements en miroir, (2) un recrutement d'aires sensorielles et motrices secondaires habituellement non impliquées dans les tâches motrices

étudiées, et (3) une extension de l'activation de S1M1 vers l'aire de la face<sup>46</sup>.

De la même manière, on retrouve chez les patients présentant une atteinte corticale, une suractivation des aires motrices et non motrices bilatérales, ainsi que 2 éléments supplémentaires méritant d'être soulignés: (1) une activation intense en zone périlésionnelle (activation de S1M1 postérieur et inférieur)<sup>44</sup> et (2) une activation du cortex prémoteur ipsilésionnel<sup>47</sup>.

#### **- Etudes longitudinales :**

Ces études confirment un certain nombre de données issues des travaux précédents, les patients présentant des AVC sous-corticaux montrant un recrutement accru d'aires motrices (primaires et secondaires) et non-motrices, de manière bilatérale<sup>33,34,48</sup>.

De plus, elles ont permis de préciser le décours temporel des modifications d'activation cérébrale, avec notamment une diminution du caractère bilatéral de cette activation au fil du temps. Néanmoins, certaines structures (comme le cortex prémoteur controlésionnel) ont tendance à développer une hyperactivation tardive, résultat concordant avec les données des études transversales.<sup>39,40,45,47</sup>

**- En conclusion**, les études en imagerie fonctionnelle nous ont apporté de nombreuses informations concernant la récupération motrice après un AVC chez l'Homme.

Il semble donc exister<sup>46</sup>:

(1) un déplacement ou une extension de l'activation de S1M1 ipsilésionnel : caudal et postérieur dans les AVC sous-corticaux, en péri-infarctus dans les AVC corticaux

(2) une activation bilatérale de S1M1 évoluant vers une activation ipsilésionnelle

(3) une augmentation d'activité dans les aires motrices primaires et non primaires (cortex prémoteur bilatéral en phase chronique, aire motrice supplémentaire dans les AVC corticaux comme sous-corticaux), ainsi que dans les aires non motrices (activation préfrontale en phase tardive, activation pariétale postérieure, cortex cingulaire antérieur et insula), dont l'implication pourrait traduire la mise en jeu de stratégies compensatrices cognitives. La diminution du recrutement de l'insula et du cortex pariétal suggérerait de fait que le recours à

de telles stratégies devient moins nécessaire avec la récupération<sup>48</sup>.

(4) des changements d'équilibre dans l'activation entre hémisphère sain et lésé au fil de la récupération

(5) un retour à un pattern d'activation « normal » (avec activation prédominante de l'hémisphère lésé) chez les patients présentant des AVC sous-corticaux avec une bonne récupération motrice<sup>49</sup>

(6) une augmentation parallèle des performances motrices et de l'activation de S1M1 ipsilésionnel après rééducation intensive<sup>50</sup> : chez des patients ayant bénéficié d'une rééducation conventionnelle et dont on n'attendait plus de progrès, la thérapie contrainte entraîne des changements d'activation en IRMf en relation avec une amélioration motrice.

#### *b) Données d'électrophysiologie*

Comme on vient de le voir, les études en imagerie fonctionnelle ont permis de mieux appréhender les modifications d'activation cérébrale survenant après un AVC.

De nombreux travaux en électrophysiologie se sont également intéressés aux changements observés dans les suites d'une lésion. En effet, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), outil neurophysiologique non invasif, est utilisée depuis plus de 15 ans en matière de recherche en post-AVC, à visée pronostique et plus récemment thérapeutique.

De très nombreuses études utilisant cet outil ont été réalisées, afin d'étudier la cinétique d'excitabilité corticale dans chacun des hémisphères cérébraux au décours d'une lésion.

Les résultats de ces études restent cependant hétérogènes, du fait notamment d'une grande variabilité inter et intra-individuelle, mais aussi en raison de la variabilité des paramètres étudiés, des protocoles de stimulation et des caractéristiques cliniques des patients.

Les différents travaux ont cherché à évaluer les paramètres d'excitabilité du faisceau cortico-spinal (seuils moteurs au repos et sous mouvement (RMT et AMT), amplitude des PEM,

courbes en intensité) mais aussi les paramètres d'excitabilité intra-corticale (SICI et ICF) en post-AVC, tant au niveau de l'hémisphère sain que de l'hémisphère lésé.

#### **- Etudes en TMS sur hémisphère lésé :**

- Paramètres d'excitabilité du faisceau cortico-spinal :
  - o Présence/absence des potentiels évoqués moteurs (PEM)

De nombreuses études se sont attachées à évaluer les relations entre les PEM évoqués en TMS par stimulation de l'hémisphère lésé et le devenir fonctionnel, mettant en évidence que l'absence de PEM dans les premières heures et jours suivant un AVC serait plus fréquente chez les patients présentant les déficits moteurs les plus importants<sup>51,52</sup> et serait un facteur de mauvais pronostic en terme de récupération motrice<sup>53,54</sup>.

En fait, ce dogme a été remis en question par Feys et al<sup>55</sup> qui ont pu montrer que les mesures électrophysiologiques à la phase aiguë d'un AVC sont, prises isolément, de faibles prédicteurs de récupération motrice du membre supérieur à 2, 6 et 12 mois.

En revanche, à 2 mois, l'absence de PES et de PEM semblerait par contre un élément prédictif de mauvaise récupération mais, en cas de réapparition de ces réponses, on constate une grande hétérogénéité dans les profils de récupération motrice : en effet, en phase subaiguë et chronique (semaines ou mois suivant l'AVC), la présence ou l'absence de réponse de l'hémisphère lésé à la TMS serait, elle, moins informative quant à la récupération motrice : les PEM peuvent ainsi réapparaître qu'il existe<sup>51,56-58</sup> ou non<sup>51,59</sup> une récupération clinique.

De même, on peut observer chez certains patients, une excellente récupération motrice en dépit de l'absence de réapparition ou d'une réapparition tardive de ces PEM<sup>54,57,60</sup>.

Néanmoins, Stinear et al<sup>61</sup> ont mis en évidence que la présence de PEM dans le membre parétique en phase chronique, serait un facteur prédictif de progrès moteur chez les patients bénéficiant d'une rééducation.

- o Seuils moteurs (RMT et AMT) et Amplitude des PEM

Le seuil moteur au repos (RMT) correspond à l'intensité de stimulation magnétique minimum pour évoquer un potentiel moteur de 50  $\mu$ V une fois sur 2 sur une série de 10 stimuli.

Après un AVC, il est classique de constater une diminution d'amplitude des PEM<sup>51,52,62,63</sup> ainsi qu'une élévation des seuils moteurs après stimulation de l'hémisphère ipsilésionnel, par rapport aux sujets témoins ou à l'hémisphère sain, que ce soit en phase aiguë<sup>53,62-64</sup> ou subaiguë<sup>56,57,65</sup>. Le seuil moteur au repos (RMT) serait d'autant plus élevé que le déficit moteur est sévère<sup>53,58,63,66-68</sup> et que la lésion est située à l'étage sous-cortical<sup>51,56,69</sup>.

Concernant l'évolution de ces paramètres au cours du temps, nous ne disposons que de peu d'études longitudinales, montrant néanmoins une tendance à la diminution des seuils moteurs avec le temps<sup>53,58,63,66,70</sup> - le minimum étant atteint dans les 2 premiers mois<sup>58,66</sup> - et une ré-augmentation de l'amplitude des PEM<sup>56,57,69</sup> surtout dans les 80 premiers jours<sup>58</sup>.

En phase chronique, les résultats restent divergents, mais il semblerait que les PEM évoqués du côté parétique garderaient une amplitude plus faible que du côté sain chez la majorité des patients<sup>51,67,68</sup>, et d'autant plus faible que le déficit est important<sup>52,62</sup>.

#### - Paramètres d'excitabilité intra-corticale : SICI et ICF

Durant les premières semaines faisant suite à la lésion, mais également en phase chronique, l'inhibition intracorticale (SICI), évaluée de manière indirecte en TMS double choc<sup>71</sup> (permettant l'étude de l'excitabilité des interneurons GABAa), est diminuée, sans modification de la facilitation intra-corticale (ICF)<sup>62,63,65,72</sup>, suggérant qu'après un AVC, les circuits d'excitabilité intra-corticale seraient déséquilibrés en faveur d'une levée d'inhibition.

#### - **Etudes en TMS sur hémisphère sain**

Confirmant la théorie du déséquilibre de la balance inter-hémisphérique après un AVC, on retrouve également au niveau de l'hémisphère sain des anomalies d'excitabilité<sup>73</sup>.

L'existence de PEM évoqués dans le membre parétique après stimulation de l'hémisphère ipsilatéral (controlésionnel) chez les patients en post-AVC (à la différence des sujets sains) a été mise en évidence lors de travaux déjà anciens et semblerait corrélée une augmentation d'excitabilité au niveau de l'hémisphère sain<sup>51,52,56,57,68,74</sup>. Ces PEM ipsilatéraux seraient plus souvent retrouvés chez les patients présentant une faible récupération, suggérant donc qu'une hyperexcitabilité contralésionnelle ne serait pas forcément un marqueur de bonne récupération<sup>74</sup>.

En phase subaigüe, chez les patients présentant une parésie sévère, Liepert et al<sup>75</sup> ont mis en évidence une diminution de SICI au niveau de M1 controlésionnel par rapport aux sujets sains, sans modification d'ICF. Ces résultats ont depuis été largement répliqués, notamment en phase aigüe<sup>63,76,77</sup>, les études longitudinales montrant que cette désinhibition aigüe controlésionnelle aurait tendance à se normaliser avec le temps<sup>77,78</sup>, surtout chez les patients qui récupèrent<sup>77</sup>.

## C. Favoriser la récupération motrice après un AVC

### 1. AVC et rééducation fonctionnelle

L'intérêt d'une prise en charge rééducative précoce n'est plus à démontrer en matière d'aide à la récupération des fonctions neurologiques après un AVC.

En matière de rééducation fonctionnelle, de nouveaux principes émergent depuis quelques années : tel est le cas, par exemple, du principe d'utilisation du membre parétique.

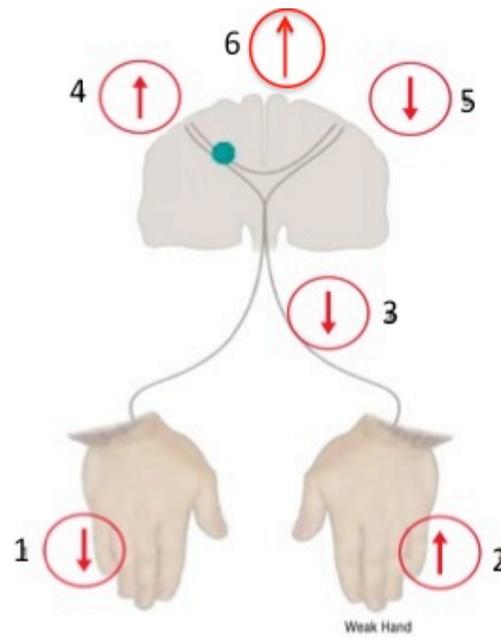
En effet, l'utilisation constante du membre parétique permet un maintien de la représentation corticale de ce dernier au niveau de l'aire motrice du gyrus précentral, la persistance de cette représentation corticale étant elle-même un facteur pronostique de récupération motrice<sup>30,79</sup>.

C'est de ce principe que découle la thérapie du mouvement induit par la contrainte qui vise à immobiliser à 90% le membre sain afin d'améliorer la récupération du membre parétique.

Un autre principe à la base des méthodes de rééducation est celui de la répétition du mouvement qui serait capable de modifier les cartes corticales tant chez le sujet sain entraîné<sup>80,81</sup> que chez le patient hémiparétique<sup>57,82</sup> et ainsi d'améliorer la récupération motrice.

Néanmoins, afin de favoriser au mieux cette récupération, de nouvelles techniques ont récemment été évaluées, en association à cette rééducation.

## 2. Autres méthodes pouvant favoriser la récupération motrice



*D'après Ward, Arch Neurol, 2004*

- 1- La réduction des afférences somatosensorielles de la main saine par anesthésie cutanée entraîne des améliorations des performances dans la main non anesthésiée chez les sujets sains<sup>68</sup>. En phase chronique d'AVC, l'anesthésie cutanée de la main saine entraîne des gains comportementaux dans la main parétique qui durent un peu plus longtemps que la durée de l'anesthésie<sup>83</sup>.
- 2- L'augmentation des afférences somatosensorielles par stimulation répétitive des nerfs périphériques de la main parétique pourrait améliorer les fonctions motrices<sup>84</sup>.
- 3- L'anesthésie d'un segment de membre proximal à la main parétique<sup>85</sup> vise à maintenir, voire agrandir, la représentation corticale des muscles de la main par l'injection de lidocaïne au niveau des muscles proximaux du membre parétique, et résulte en une amélioration motrice de la main parétique.
- 4- La stimulation corticale de l'hémisphère ipsilésionnel ou (5) l'inhibition de l'excitabilité du cortex moteur intact peuvent moduler la plasticité corticale chez l'Homme

- **Stimulation magnétique transcrânienne** (cf annexe 1)

- Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (**rTMS**)
- « Thêta Burst Stimulation » **TBS** : la TBS *intermittente* (iTBS) excitatrice ou la TBS *continue* (cTBS) inhibitrice ;
- De nombreuses études, basées sur le principe de la balance inter-hémisphérique<sup>12</sup>, ont utilisé la TMS dans le but de moduler l'excitabilité corticale en phase chronique après un AVC, et d'améliorer la récupération motrice. L'utilisation de la rTMS basse fréquence « inhibitrice » (<1 Hz) appliquée au cortex controlésionnel, comme l'utilisation de la rTMS haute fréquence « excitatrice » (>5Hz) appliquée au cortex ipsilésionnel ont démontré une efficacité modérée (de 10 à 20%) et transitoire (10 minutes à 2 semaines) sur l'amélioration des performances motrices<sup>86-88,89</sup>

La répétition de sessions de rTMS plusieurs jours de suite semble capable d'entraîner le maintien d'une amélioration plus prolongée (2 semaines à 3 mois)<sup>86,90</sup>.

Ameli et al ont démontré dans une étude récente que les patients répondeurs à la rTMS présenteraient plus volontiers des lésions sous-corticales et normaliseraient leur pattern d'activation en IRM fonctionnelle après stimulation, cette amélioration étant corrélée à l'activité initiale de M1 lésé.<sup>91</sup>

Très peu de travaux ont été réalisés en phase aigüe ou subaigüe<sup>20,22,92-97</sup>, leurs résultats étant comparables à ce qui a été retrouvé en phase chronique, avec une amélioration des performances motrices restant modeste et semblant être maintenue après répétition des sessions de rTMS plusieurs jours de suite<sup>93</sup>.

- Les stimulations électriques : leurs principes et mécanismes seront détaillés au paragraphe suivant :

- La « Transcranial Direct Current Stimulation » (**tDCS**) anodale (excitatrice), cathodale (inhibitrice) ou bihémisphérique
- La « repetitive Electrical Peripheral Nerve Stimulation » (**rEPNS**) qui consiste en l'application d'une stimulation nerveuse périphérique percutanée, électrique et répétée sur un ou deux nerfs ou encore sur un muscle pendant 1 à 2 heures.

- La « Paired Associative Stimulation » (**PAS**) couple de façon répétée, pendant 20-30 minutes, une TMS corticale sur M1 à une stimulation électrique périphérique d'un nerf ou d'un muscle<sup>81,98</sup>. Cette méthode induit des post-effets excitateurs (délai 25 ms) ou inhibiteurs (délai 10 ms).
- La **rPAS** (répétitive Paired Associative Stimulation) couple de façon répétée pendant 2 minutes une rTMS corticale à 5 Hz à une stimulation nerveuse électrique périphérique à 5Hz, (**rEPNS**), induisant alors des post-effets facilitateurs de 30 à 40 minutes<sup>99</sup>.

**6- Interventions pharmacologiques** agissant sur la neurotransmission adrénergique et sérotoninergique.

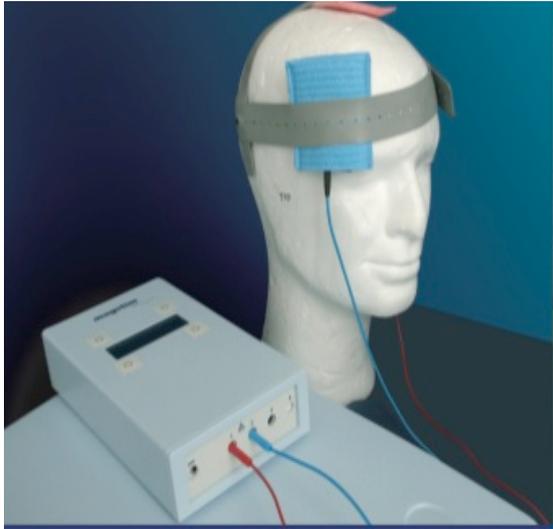
Concernant l'action sur la neurotransmission adrénergique, Tardy et al<sup>6</sup> ont démontré l'effet positif sur le comportement moteur et en imagerie fonctionnelle d'une prise unique de méthylphénidate. Cependant, les résultats des études ayant utilisé les amphétamines restent débattus.

Quelques travaux ont évalué l'utilisation des inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS), la plupart ayant porté sur de petits effectifs de patients. Tous ont suggéré un effet bénéfique des ISRS chez les patients en post-AVC en phase aigue<sup>11</sup> comme en phase chronique<sup>10,100</sup>, en montrant une amélioration du comportement moteur ou du devenir fonctionnel, corrélée à une hyperactivation du cortex moteur<sup>11</sup> et à une hyperexcitabilité corticale en TMS<sup>101</sup>. Enfin, il a récemment été démontré dans une étude multicentrique, que la prise précoce de fluoxétine pendant 90 jours, associée à la rééducation, permet d'améliorer la récupération à 3 mois chez des patients présentant un infarctus cérébral avec un déficit moteur modéré à sévère<sup>9</sup>.

### III. tDCS : Principes et champs d'application

#### A. Généralités

Il s'agit d'une méthode de neuromodulation de l'excitabilité corticale non invasive, indolore,



qui utilise un courant galvanique constant (DC) de faible intensité (1-2 mA).

Le courant électrique est délivré par un stimulateur et appliqué sur le scalp par l'intermédiaire de 2 électrodes non métalliques, d'une surface de 25 à 35 cm<sup>2</sup>, recouvertes d'un tissu éponge, humidifié avec une solution salée isotonique. L'utilisation d'électrodes non métalliques permet d'éviter des réactions d'électrolyse au niveau du scalp.

Il semble nécessaire de préciser que, du fait du placement des 2 électrodes sur le scalp, la définition de l'électrode « active » est, en général, une définition fonctionnelle ainsi, l'électrode dite « de référence » n'est pas physiologiquement inerte<sup>102</sup>.

Différents montages peuvent être réalisés en fonction du positionnement des électrodes. Le montage le plus fréquemment employé dans les études s'intéressant à la motricité suppose le placement de l'électrode « active » en regard de C3-C4 (système EEG 10-20 international correspondant à M1) et de l'électrode de « référence » au niveau de la région orbito-frontale (cf photo ci-dessus). L'excitabilité du cortex sous-jacent à l'anode (rouge) est majorée alors qu'elle est diminuée sous la cathode (bleue).

Ainsi la stimulation anodale est excitatrice et la stimulation cathodale est inhibitrice.

#### B. Physiologie

La technique a été établie dans les années 1960, d'abord chez l'animal, montrant qu'une stimulation DC sous-liminaire majorait l'activité neuronale spontanée sous l'anode, si celle-ci était placée près du cortex, tandis que l'exposition à une stimulation cathodale engendrait une diminution d'activité neuronale<sup>103-105</sup>

Contrairement à la TMS ou à la stimulation électrique transcrânienne (TES), la tDCS agit en hyperpolarisant ou dépolarisant le tissu cérébral, sans induire de potentiel d'action neuronal.

Son mécanisme d'action passe par une modulation du potentiel de repos de la membrane de neurones corticaux<sup>106</sup>, la direction du flux de courant déterminant les effets sur le tissu sous-jacent. En effet, une stimulation tDCS cathodale va engendrer une hyperpolarisation des membranes neuronales tandis qu'une tDCS anodale entraînera une dépolarisation sous-liminaire de la membrane<sup>102,107-109</sup> (sans induction de potentiel d'action neuronal).

Les résultats de travaux récents suggèrent que, bien qu'une partie du courant délivré soit arrêtée par le scalp, la tDCS permet le passage de courants suffisants pour la modulation de l'excitabilité neuronale<sup>110</sup>. Chez l'Homme comme chez le singe, environ 50% du courant direct appliqué sur le scalp pénétrerait dans le cerveau<sup>111-113</sup>.

Sur le plan cellulaire, le mécanisme d'action précis de la tDCS au niveau neuronal reste à ce jour encore imparfaitement élucidé, mais des études chez l'animal ainsi que des études pharmacologiques chez l'Homme suggèrent l'implication de différents mécanismes<sup>114</sup>.

Pendant la session elle-même, la stimulation tDCS induit des effets de neuromodulation, en agissant sur le potentiel de repos neuronal, mais elle est également capable d'induire des post-effets, durables, qui sont observés après l'arrêt de la stimulation.

## **1. Études animales**

Ainsi, chez l'animal, après une polarisation anodale, on observe une augmentation d'excitabilité cérébrale durable<sup>103</sup>, en rapport avec une synthèse protéique<sup>115</sup> et une élévation des taux d'AMPC<sup>116</sup>. De plus, Islam et al ont retrouvé des niveaux de Ca<sup>2+</sup> intracellulaires élevés après une stimulation tDCS anodale<sup>117,118</sup> ; or les changements de niveau de Ca<sup>2+</sup> intracellulaires sont connus pour être indispensables dans l'induction d'une neuroplasticité (LTP, LTD)<sup>119</sup>.

Chez le rat, Fritsch et al<sup>120</sup> ont récemment pu démontrer que les effets de la tDCS passent en effet par l'induction d'une LTP/LTD dépendante des récepteurs NMDA, couplée à une activation synaptique répétée à basse fréquence.

La sécrétion d'une protéine appelée BDNF (Brain Derived Neurotrophis Factor, dépendant de l'activation de ces récepteurs NMDA) impliquée dans l'apprentissage moteur, ainsi que l'activation du récepteur de la BDNF (récepteur TrkB) sont associées à cette LTP.

Ces mécanismes moléculaires permettent d'expliquer : (1) les différences interindividuelles d'efficacité des neurostimulations entre sujets présentant des génotypes différents pour le gène de la BDNF<sup>121</sup>, ainsi que (2) les modifications d'efficacité des neuromodulations par les médicaments interférant avec le fonctionnement des récepteurs NMDA<sup>114</sup>.

## **2. Etudes pharmacologiques chez l'Homme**

L'ensemble des effets retrouvés chez l'animal semble pouvoir être extrapolable à l'Homme.

De fait, chez l'Homme, Liebetanz et al<sup>122</sup> ont réalisé une étude pharmacologique étudiant l'effet de l'administration d'un antagoniste des canaux sodium (carbamazépine, CBZ) et d'un antagoniste des récepteurs NMDA (dextrometorphan, DMO) versus placebo, sur l'amplitude du PEM obtenu en TMS après une session de 5 minutes de tDCS anodale ou cathodale.

Les résultats de ce travail, largement confirmés par la suite, ont mis en évidence une inhibition des post-effets induits par la tDCS anodale comme par la tDCS cathodale après prise de DMO, suggérant l'implication des récepteurs NMDA dans l'induction de ces post-effets. Or, on sait que ces récepteurs sont eux-mêmes impliqués dans des mécanismes synaptiques de neuroplasticité comme la LTP (potentiation à long terme) et la LTD (dépression à long terme)<sup>119</sup>.

De plus, après cette polarisation anodale (et non après polarisation cathodale), il semble également exister un rôle des ions Na<sup>+</sup>, associé à des variations de taux de calcium intracellulaire, car la CBZ<sup>122</sup> comme les antagonistes des canaux calciques<sup>114</sup> suppriment les post-effets facilitateurs.

## C. Effets indésirables

Les protocoles de stimulation tDCS les plus couramment utilisés (intensités 1-2 mA, durée de stimulation 20 minutes à 30 minutes maximum par session), sont considérés comme sans danger.

Différents travaux ont pu montrer l'absence de souffrance neuronale : il n'existe pas d'échauffement sous l'électrode<sup>107</sup>, et cette innocuité est confirmée par la stabilité des dosages de NSE (Neuron Specific Enolase, marqueur de souffrance neuronale), les analyses EEG et les études en IRM fonctionnelle<sup>108,123,124</sup>.

Poreisz et al<sup>125</sup> ont rapporté les effets secondaires de 567 sessions de tDCS réalisées chez 102 patients.

Les effets les plus fréquemment rapportés sont une sensation de picotement (70% cas) ou de démangeaison (30%) sous l'électrode active. Ces effets apparaissent dans les premières secondes suivant la mise en route de la stimulation et disparaissent en général dès la fin de la première minute.

## D. Avantages et limites de la méthode

### 1. Avantages

La stimulation tDCS a l'avantage de disposer d'un placebo de très bonne qualité, rendant possible des études en double aveugle.

En effet, lors de séances de stimulation placebo, le stimulateur est mis en route durant 1 à 2 minutes avant d'être arrêté. Ainsi, les sujets randomisés dans un groupe placebo perçoivent en général les mêmes sensations que ceux ayant une stimulation « vraie ».

Selon Gandiga<sup>126</sup>, la stimulation tDCS vraie et le sham seraient indiscernables par le patient comme par l'investigateur, ce qui a été ultérieurement confirmé.

Cette excellente qualité du placebo, mais aussi la simplicité d'utilisation de la méthode, son coût peu élevé (environ 6000 euros), la maniabilité et le faible encombrement du stimulateur (permettant une utilisation au lit du patient)<sup>127</sup>, ainsi que la possibilité pour le patient de

bouger la tête pendant les séances de stimulations, sont autant d'atouts à l'utilisation de la tDCS, par rapport à la rTMS.

Néanmoins, la technique présente également des limites que nous allons détailler.

## 2. Inconvénients et limites

Un inconvénient classique de cette méthode réside dans l'existence de variations interindividuelles de conductivité due aux différences de type de chevelure, de scalp, d'épaisseur de l'os, qui peuvent interférer avec le courant reçu au niveau cérébral.

Néanmoins, la principale limite de la stimulation tDCS est liée à sa faible résolution spatiale en comparaison à la rTMS, qui rend les stimulations moins focales. Plusieurs paramètres participent à cette faible résolution spatiale.

D'une part, la grande taille des électrodes entraîne une modification d'excitabilité des aires corticales adjacentes à celle souhaitée. Toutefois, les études animales ont démontré que les effets de la tDCS sont en fait vraisemblablement limités à l'aire située sous l'électrode de stimulation, où le champ électrique est assez homogène, celui-ci diminuant rapidement lorsque l'on s'éloigne de l'électrode<sup>112,113</sup>.

D'autre part, la présence d'une électrode de référence au niveau céphalique (qui n'est pas fonctionnellement inerte) peut également moduler les aires sous-jacentes à celle-ci.

Afin d'éviter toute modulation de l'excitabilité corticale par l'électrode de référence, celle-ci pourrait donc théoriquement être placée en position extra-céphalique. Cependant, ceci n'est pas réalisé en pratique car la modification d'excitabilité corticale est fortement liée à cette localisation céphalique, du fait d'interdépendances étroites entre la direction du flux de courant et l'orientation neuronale<sup>105,107</sup>. De plus, localiser la référence en zone extracéphalique expose à un risque de stimulation du tronc cérébral, et donc à une action sur le système nerveux autonome<sup>128</sup> et n'est donc pas recommandée.

## E. Effets de la tDCS chez le sujet sain

De nombreuses études se sont intéressées aux effets de la stimulation tDCS sur les aires motrices chez le sujet sain. Sur le plan comportemental, les performances sont le plus souvent évaluées par le test de Jebsen et Taylor.

Les changements d'activité neuronale sont appréhendés par des techniques d'imagerie fonctionnelle (TEP, IRMf) ainsi que par des méthodes d'analyse des signaux électrophysiologiques (EEG, TMS pour évaluation des PEM).

### 1. Effets comportementaux

Plusieurs études ont pu démontrer que l'application d'une stimulation tDCS est capable d'induire des effets comportementaux.

Ainsi, après polarisation anodale ou cathodale de M1 gauche (sujets droitiers) on observe des effets opposés en fonction de la main étudiée : la stimulation anodale pourrait améliorer les performances de la main droite et la stimulation cathodale, celles de la main gauche<sup>129</sup>. Néanmoins, ces effets bilatéraux ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des études, Boggio et al n'ayant mis en évidence qu'une amélioration de la dextérité de la main non dominante après stimulation anodale de M1 controlatéral. Aucune amélioration n'était observée sur la main dominante<sup>130</sup>. (effet plafond des performances de la main dominante?)

L'amélioration des performances motrices pourrait passer par une amélioration de l'apprentissage moteur<sup>131</sup>, et peut être prolongée (jusqu'à 3 mois après les séances de stimulation)<sup>132</sup> si l'on répète les sessions plusieurs jours de suite.

De plus, afin d'améliorer encore les effets potentiels de la tDCS, l'intérêt de la réalisation d'une tDCS bihémisphérique a récemment été évalué chez le sujet sain, dans le but d'accroître les effets modulateurs sur la balance interhémisphérique. Les auteurs ont mis en évidence une amélioration plus importante des performances motrices de la main non dominante après application simultanée d'une stimulation tDCS cathodale à l'hémisphère dominant et d'une stimulation tDCS anodale sur l'hémisphère non dominant, par rapport à une stimulation placebo et à une stimulation anodale seule<sup>133</sup>.

Les résultats de ces travaux tendent donc à démontrer que la stimulation tDCS est capable d'améliorer à la fois l'apprentissage moteur mais aussi les performances, d'autant plus que les sessions sont répétées.

Des études ont donc cherché à mieux appréhender, notamment par l'intermédiaire des méthodes électrophysiologiques et de l'imagerie fonctionnelle, les mécanismes qui pourraient sous-tendre ces effets.

## 2. Electrophysiologie

Les travaux pionniers de Nitsche et Paulus<sup>107</sup> ont pu montrer qu'une stimulation anodale (excitatrice) majore l'amplitude des PEM durant la stimulation, la polarisation cathodale (inhibitrice) induisant des effets opposés<sup>107</sup>.

De plus, à l'instar de la rTMS, la tDCS va être capable d'induire des post-effets électrophysiologiques.

En effet, on sait depuis cette étude princeps, qu'une stimulation minimale de 3 minutes à une intensité de 1 mA ou une stimulation minimale de 5 minutes à 0,6 mA sont nécessaires à l'induction de ces post-effets. Aucune modification ne semblerait pouvoir être induite pour des intensités plus faibles de 0,2 ou 0,4 mA.

La durée des post-effets est variable, dépendant à la fois de l'intensité du courant, de sa polarité, mais aussi de la durée de la stimulation<sup>105</sup>.

Ainsi, après une séance de tDCS anodale de 5 ou 7 minutes, l'augmentation de l'amplitude du PEM dure environ le temps de la stimulation, alors que si cette stimulation est de 9 voire 13 minutes, la facilitation du PEM persiste respectivement pendant 30 à 90 minutes<sup>108</sup>.

Dans le cas de la stimulation tDCS cathodale, si celle-ci dure 5 ou 7 minutes, on observe une inhibition du PEM n'excédant pas 5 à 15 minutes. Toutefois, lorsque la durée de stimulation est majorée à 9 minutes, 1 heure après, le PEM reste inhibé et ne retrouve sa valeur initiale qu'aux alentours de 90 à 120 minutes<sup>124</sup>.

### **3. Imagerie fonctionnelle**

En tomographie par émission de protons, Lang et al ont démontré que la stimulation tDCS modifie le métabolisme cérébral régional, induisant une augmentation du métabolisme après stimulation anodale de M1 et une diminution après stimulation cathodale<sup>134</sup>.

De plus, en spectroscopie IRM, l'équipe de Stagg a mis en évidence que la stimulation anodale facilitatrice engendre une diminution de la concentration corticale en GABA et que la stimulation cathodale inhibitrice induit une diminution de la concentration de glutamate<sup>135</sup>.

Sur le plan fonctionnel, la stimulation tDCS du cortex moteur primaire serait ainsi capable d'induire, via des mécanismes complexes agissant sur le métabolisme cérébral, une augmentation de connectivité cérébrale, qui pourrait contribuer à focaliser l'activité sur les aires essentielles impliquées dans la réalisation d'un mouvement volontaire<sup>136,137</sup>.

Toutes ces études concernant la stimulation du cortex moteur démontrent donc que la tDCS agit sur la plasticité neuronale et module la connectivité cérébrale, permettant ainsi d'améliorer la motricité, même chez le sujet sain.

Elles ont donc conduit à la réalisation secondaire de protocoles de stimulation dans diverses situations pathologiques.

#### **F. Applications de la tDCS en recherche**

##### **1. Domaine cognitif**

Chez les sujets sains, Fregni et al ont pu montrer qu'une stimulation tDCS anodale appliquée au cortex préfrontal dorsolatéral pourrait améliorer les capacités en mémoire de travail<sup>138</sup>. (amélioration d'une tâche N-back).

Ces effets sont observés pour des intensités variables entre 1 et 2 mA, et pour une durée de 10, 20 ou 30 minutes. Parmi les mécanismes impliqués, il pourrait exister une modulation de la connectivité neuronale.<sup>139</sup>.

Chez les patients présentant des troubles cognitifs dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou après un AVC, la tDCS serait capable d'engendrer une amélioration transitoire des capacités mnésiques ou attentionnelles, en particulier en mémoire de travail<sup>140-144</sup>

De plus, lors de tâches cognitives impliquant les fonctions exécutives telles que la prise de décision, ainsi que dans les comportements avec prise de risque et l'impulsivité, il a été démontré une influence bénéfique de la stimulation tDCS appliquée au cortex dorso-latéral préfrontal<sup>138,145-147</sup>.

## **2. Langage**

Dans le domaine du langage, l'application d'une stimulation tDCS au cortex frontal ou temporal gauche serait capable d'améliorer la dénomination et les fluences chez des sujets sains<sup>148-152</sup>.

Ces résultats encourageants retrouvés ont donc conduit par la suite à la réalisation d'études chez des patients aphasiques.

Néanmoins, les réseaux complexes mis en jeu dans le langage ainsi que les nombreuses tâches nécessaires à la fois à la production et à la compréhension rendent difficile la comparaison des résultats.

En ce qui concerne l'aphasie d'origine vasculaire, Hesse et al ont mis en évidence comme ce qui avait été montré chez le sujet sain, une amélioration durable des performances après stimulation tDCS anodale « excitatrice » appliquée au cortex frontal gauche, en phase subaiguë d'AVC<sup>153</sup>.

En phase chronique post-AVC, la tDCS anodale appliquée au cortex périlésionnel<sup>154-156</sup> améliorerait les capacités en langage et la tDCS cathodale semblerait efficace qu'elle soit appliquée au cortex ipsi<sup>157</sup> ou controlésionnel<sup>158-160</sup>, les effets pouvant être prolongés (1 semaine à 2 mois) en cas de répétition des sessions 5 jours consécutifs. Les paramètres de stimulations utilisés sont en général de 1 à 2 mA, pendant 20 minutes, avec des électrodes de 35 cm<sup>2</sup>.

### **3. Douleur chronique**

La tDCS anodale appliquée au cortex moteur primaire semble capable d'élever le seuil nociceptif chez des patients douloureux chroniques. (fibromyalgies, douleurs neuropathiques,...)<sup>161-164</sup>. Fregni et al<sup>163</sup> et Antal et al<sup>165</sup> ont mis en évidence que des stimulations anodales répétées de M1 pendant 5 jours consécutifs pourraient apporter un effet antalgique se prolongeant jusqu'à 3 à 4 semaines.

Ces effets antalgiques de la tDCS anodale seraient attribués à une diminution de l'inhibition intracorticale, modifiant donc l'excitabilité cortico-corticale impliquée dans l'information nociceptive.

### **4. Dépression**

Aux Etats-Unis, l'utilisation de la rTMS a obtenu l'accord de la FDA en 2008 comme méthode thérapeutique dans la dépression résistante, ouvrant le champ de la recherche aux autres méthodes de neuromodulation.

Plusieurs études utilisant la tDCS ont à ce jour été réalisées, visant à rétablir la balance entre les cortex dorso-latéraux préfrontaux droit et gauche, qui serait déséquilibrée avec un cortex gauche hypoactif par rapport au cortex droit.

Ces travaux récents<sup>166,167</sup> laisseraient supposer une efficacité de la stimulation tDCS préfrontale comme traitement des symptômes dépressifs, avec un effet qui serait comparable à celui de 20 mg de Fluoxétine<sup>168</sup>, la stimulation tDCS ayant l'avantage d'un délai d'action beaucoup plus court que le traitement médicamenteux.

Toutes ces études concernent cependant des patients ayant des symptômes dépressifs de légers à modérés et ne recevant aucun traitement antidépresseur.

Or, on sait maintenant que les effets de la tDCS sont influencés par des neuromodulateurs tels que l'acétylcholine, la dopamine et l'adrénaline<sup>169,170</sup>, il semble donc intéressant de savoir si cette méthode de neuromodulation pourrait être utile également chez des patients déjà sous traitement antidépresseur, et ce d'autant plus qu'une étude récente menée chez le sujet sain démontre une majoration des effets facilitateurs de la tDCS anodale et l'apparition d'une

facilitation électrophysiologique après tDCS cathodale, au décours d'une prise unique de 20mg de citalopram<sup>171</sup>.

Néanmoins, les effets antidépresseurs de la tDCS doivent être pondérés. En effet, Loo et al ont récemment mis en évidence que s'il existe bien une amélioration de l'humeur après stimulation du cortex préfrontal, les effets restent modérés et inférieurs aux résultats observés dans les études initiales<sup>172</sup> (28% d'efficacité vs 60% dans l'étude de Fregni, 2006 et 43% dans celle de Boggio, 2008)

## **5. Maladie de Parkinson**

Au delà des effets mnésiques de la stimulation électrique transcrânienne chez le patient Parkinsonien, certaines équipes se sont attachées à étudier ces effets sur les symptômes moteurs de la maladie<sup>173</sup> : ainsi, une session unique de tDCS anodale à 1 mA appliquée au cortex moteur primaire pendant 20 minutes, pourrait améliorer le score UPDRS et les temps de réaction de 15 à 20%. De plus, Benninger et al<sup>174</sup> ont évalué l'effet de 8 sessions de tDCS anodale (réalisées sur 2,5 semaines) appliquées au cortex moteur et préfrontal, chez des patients parkinsoniens. Cette étude a montré un effet bénéfique de la tDCS sur la bradykinésie durant plus de 3 mois, et un effet sur la marche de courte durée.

## IV. tDCS et récupération motrice post-AVC

### A. Effets moteurs

Au cours des 8 dernières années, plusieurs études contrôlées en cross-over<sup>13-16,18</sup> et une étude avec 2 groupes parallèles<sup>175</sup> ont été réalisées chez des patients hémiparétiques post-AVC en phase chronique, (échantillons de 6 à 20 patients) afin d'étudier l'effet de la stimulation tDCS sur la récupération motrice de la main parétique après un AVC.

Les résultats de ces travaux montrent que l'application d'une tDCS cathodale inhibitrice au cortex controlésionnel<sup>13,15,176-178</sup> ou une stimulation anodale du cortex ipsilésionnel<sup>15-18,177</sup>, voire une stimulation bihémisphérique<sup>175,179-181</sup> en phase chronique après un AVC, entraînent une amélioration modérée des performances motrices d'environ 10-15%, renforçant l'hypothèse du déséquilibre de la balance inter-hémisphérique au décours d'un AVC<sup>12</sup>.

Les post-effets induits sont transitoires (25 mn-2 semaines), mais leur durée précise reste imparfaitement connue.

La répétition des séances de stimulation plusieurs jours de suite, ainsi que l'association d'une stimulation électrique d'un nerf périphérique prolongée (PNS) du membre parétique sembleraient avoir un intérêt sur l'amélioration des performances motrices<sup>14</sup>.

Enfin, les travaux récents ayant utilisé la tDCS bihémisphérique en phase chronique suggèrent que ce mode de stimulation pourrait être jusqu'à deux fois plus efficace que la stimulation anodale ou cathodale, et aurait une efficacité différente en fonction du type de lésion (les lésions sous corticales bénéficiant mieux de la stimulation que les lésions corticales)<sup>181</sup>.

Cependant en phase subaigue post-AVC, le bénéfice de cette stimulation bihémisphérique serait moindre que celui de la tDCS anodale seule<sup>182</sup>.

Peu d'études ont jusqu'alors été réalisées en phase aigue<sup>19</sup> ou subaigue post-AVC<sup>153,183-185</sup>, et leurs résultats restent controversés.

Ainsi, Kim et al<sup>183,184</sup> ont pu démontrer en phase subaigue, une amélioration motrice après application d'une tDCS anodale ou cathodale sur le score de Fugl-Meyer, cette amélioration pouvant être prolongée, jusqu'à 6 mois après la stimulation.

En ce qui concerne la phase aigüe, à ce jour, une seule étude est, à notre connaissance publiée, les auteurs ne retrouvant pas de différence entre les 2 groupes de patients étudiés<sup>19</sup>. Cependant il s'agit de patients présentant un déficit moteur sévère (Score de Fugl-Meyer à 4 et NIHSS à 15 à la baseline) et ayant donc un potentiel de récupération faible.

Ces études sont représentées dans les tableaux 1 à 4 suivants.

| Auteurs                             | Sujets   | Type de stimulation  | Paramètres   | Test   | Effets  |
|-------------------------------------|--|--|--|--|---|
| Fregni 2005 <sup>15</sup>           | N=6<br>Chronique (27 mois)<br>Cross over<br>1 cortical<br>5 sous-corticaux<br>Type d'AVC ? | A/C/S<br>Act : M1 ipsilésionnel (A)<br>Réf : OF controlatéral                                      | 20mn<br>1 session<br>1 mA<br>35 cm <sup>2</sup>  | JTT  | *Amélioration JTT par stimulation anodale (6,8%)  |
| Hummel 2005 <sup>16</sup>           | N=6<br>Chronique (> 1 an)<br>Cross over<br>1 cortical<br>5 sous-corticaux<br>Ischémique    | A/S<br>Act : M1 ipsilésionnel<br>Réf : OF controlatéral  | 20 mn tDCS<br>1 session<br>1 mA<br>25 cm <sup>2</sup>                                      | 1-Tests moteurs : JTT<br>2- RMT, courbe en intensité, SICI et ICF  | *Amélioration JTT (10%) <b>jusqu'à 25 mn après stimulation</b><br>Retour aux valeurs initiales lors de l'évaluation tardive (environ 10 jours)<br>*Corrélation amélioration motrice avec augmentation de pente de la courbe en intensité et diminution de SICI dans l'hémisphère stimulé  |
| Hummel et Cohen, 2005 <sup>17</sup> | Homme 84 ans<br>Chronique (9 ans)<br>Sous cortical<br>Case report<br>Ischémique            | A/S<br>Act: M1 ipsilésionnel<br>Réf : OF controlatéral   | 20 mn<br>1 session<br>1 mA<br>25 cm <sup>2</sup>   | 1- Tests moteurs : JTT, force de pincement, temps de réaction simple<br>2- RMT, courbe ne intensité, SICI, ICF | *Amélioration JTT avec tDCS <b>jusqu'à 40 mn après stimulation (9,4%)</b><br>*Amélioration force de pincement (16,8%)<br>*Amélioration RT (21,6%)<br>*RMT comparable avant et jusqu'à 60 mn après tDCS.<br>*Augmentation pente courbe en intensité <b>jusqu'à 90mn</b><br>*Diminution SICI <b>jusqu'à 40 mn</b> , non persistant. |
| Hummel 2006 <sup>18</sup>           | N=11<br>Chronique (12 mois)<br>Cross over<br>Sous-corticaux<br>Ischémique                  | A/S<br>Active : M1 ipsilésionnel<br>Réf : OF controlatéral   | 20 mn<br>1 session<br>1 mA<br>25 cm <sup>2</sup>   | Temps de réaction<br>Force de pincement  | *Amélioration temps de réaction et préhension pouce index. d'autant plus importante que les patients sont lourds. (15% vs 7-9%)<br>*Dernière évaluation 30 minutes après intervention   |
| Boggio 2007 <sup>13</sup>           | N=9<br>Chronique (40 mois)<br>Cross over<br>Sous-corticaux<br>Type d'AVC ?                 | A/C/S<br>Act : M1 ipsilésionnel (A)<br>Réf : OF controlatéral                                      | 20 mn<br>1 séance/sem (4 sem)<br>ou 1 séance/j (5j de suite)<br>1 mA<br>35 cm <sup>2</sup> | JTT  | *Amélioration JTT par tDCS anodale (7,3%) hebdomadaire répétée pendant 4 semaines (pas d'évaluation tardive)<br>*Meilleures performances si séances quotidiennes 5j de suite avec amélioration motrice JTT (16%) <b>durable pendant 2 semaines</b>  |
| Celnik 2009 <sup>14</sup>           | N=9<br>chronique (55 mois)<br>Cross over<br>Corticaux,<br>Sous-corticaux<br>Ischémique     | A/S + PNS 10 Hz<br>médián-cubital/<br>PNS sham<br>Act : M1 ipsilésionnel<br>Réf : OF controlatéral | 20 mn<br>+ 120 mn PNS<br>4 sessions/<br>patient<br>1 mA                                    | Séquences de touches d'ordinateur  | *Association tDCS + PNS augmente les effets bénéfiques de l'entraînement plus que tDCS seule ou PNS seule (tDCS+PNS vraies : 41,3% amélioration vs tDCS sham+PNS sham, 22,7% amélioration vs tDCS vraie+PNS sham et 15,4% amélioration vs tDCS sham+PNS vraie)<br>*Efficacité à J1-J2 et J6                                       |
| Stagg, 2012 <sup>177</sup>          | N=13<br>Chronique (40 mois)<br>12 infarctus,<br>1 hématome                                 | A/C/S<br>Act : M1 ipsilésionnel<br>Ref : OF controlatéral  | 20 mn<br>1 mA<br>35 cm <sup>2</sup>  | Grip test<br>Temps de réaction<br>IRM f  | *Amélioration des performances motrices de la main atteinte<br>*Corrélation à une augmentation d'activité corticale de M1 stimulé et des régions fonctionnellement interconnectées (AMS, cortex prémoteur)  |

**Tableau 1 - Ensemble des études évaluant l'efficacité de la tDCS anodale de l'hémisphère ipsilésionnel sur la récupération motrice en phase chronique post-AVC**

(A=tDCS anodale, C=tDCS cathodale, S=tDCS Sham, Réf= électrode de référence, OF=orbito-frontal, C3-C4= régions frontales gauche et droite, PNS= stimulation nerveuse périphérique, JTT=Test de Jebsen et Taylor, FMS= Score de Fugl Meyer, WMFT= Wolf Motor Function Test)

| Auteurs                        | Sujets   | Type de stimulation  | Paramètres  | Test  | Effets  |
|--------------------------------|--|--|---|---|---|
| Fregni 2005 <sup>15</sup>      | N=6<br>Chronique (27 mois)<br>Cross over<br>1 cortical<br>5 sous-corticaux<br>Type d'AVC ?       | A/C/S<br><br>Active : M1 sain (C)<br>Réf : OF controlatéral                      | 20mn<br>1 session<br>1 mA<br>35 cm2   | JTT   | *Amélioration JTT par stimulation cathodale (11,7%)   |
| Boggio 2007 <sup>13</sup>      | N=9<br>Chronique (40 mois)<br>Cross over<br>Sous-corticaux<br>Type d'AVC ?                       | A/C/S<br><br>Active : M1 sain (C)<br>Réf : OF controlatéral                      | 20 mn<br>1 séance/sem (4 sem)<br>ou 1 séance/j (5j de suite)<br>pour tDCS cathodale<br>1 mA<br>35 cm2 | JTT   | *Amélioration JTT par tDCS cathodale (9,5%) hebdomadaire répétée pendant 4 semaines (pas d'évaluation tardive)<br><br>*Meilleures performances si séances quotidiennes 5j de suite avec amélioration motrice JTT (16 %) <b>durable pendant 2 semaines</b> |
| Nair, 2011 <sup>176</sup>      | N= 14<br>Chronique (30 mois)<br>Cortical<br>Sous-cortical<br>Cortico-sous-cortical<br>Ischémique | C/S<br>Active : M1 sain (C)<br>Réf : OF ipsilatéral<br>+thérapie occupationnelle | 30 mn/session<br>5 sessions<br>1 mA   | FMS à J7 après fin ttt<br>IRM fonctionnelle dans la semaine après fin ttt | *Amélioration meilleure du FMS si tDCS + thérapie occupationnelle<br>*Effet prolongé environ 1 semaine<br>*Corrélation amélioration performances motrices avec diminution activation du cortex moteur contralésionnel (IRMf).                             |
| Stagg, 2012 <sup>177</sup>     | N=13<br>Chronique (40 mois)<br>12 infarctus,<br>1 hématomé                                       | A/C/S<br>Act : M1 sain (C)<br>Ref : OF controlatéral                             | 20 mn<br>1 mA<br>35 cm2   | Grip test<br>Temps de réaction<br>IRM f                                   | *tDCS cathodale induit une activation de M1 <b>ipsilésionnel</b>  |
| Zimmerman, 2012 <sup>178</sup> | N=12<br>Chronique (30 mois)<br>Cross over<br>Sous-cortical<br>Ischémique                         | C/S<br>Active : M1 sain (C)<br>Réf : OF controlatéral                            | 1 session<br>20 mn<br>1 mA<br>25 cm2  | Séquence de touches<br><br>TMS (SICI)                                     | *Amélioration de l'apprentissage d'une tâche motrice (séquence de touches)<br>*Effet prolongé au moins 24h<br>*Corrélation entre amélioration motrice et diminution SICI de M1 lésé,  |

***Tableau 2 - Ensemble des études évaluant l'efficacité de la tDCS cathodale de l'hémisphère controlésionnel sur la récupération motrice en phase chronique post-AVC***

(A=tDCS anodale, C=tDCS cathodale, S=tDCS Sham, Réf= électrode de référence, OF=orbito-frontal, C3-C4= régions frontales gauche et droite, PNS= stimulation nerveuse périphérique, JTT=Test de Jebsen et Taylor, FMS= Score de Fugl Meyer, WMFT= Wolf Motor Function Test)

| Auteurs                            | Sujets   | Type de stimulation   | Paramètres  | Test  | Effets   |
|------------------------------------|--|---|---|---|--|
| Lindenberg 2010 <sup>175</sup>     | N=20<br>chronique<br>(40 mois)<br>Groupe<br>parallèle<br>cortical<br>sous-cortical<br>Ischémique       | tDCS<br>bihémisphérique/S<br>Active : M1<br>ipsilésionnel<br>Réf : M1<br>controlésionnel                        | 5 sessions<br>consécutives<br>30 mn/<br>session<br>1,5 mA<br>16,3 cm2                     | FMS membre sup<br><br>WMFT  | *Amélioration motrice FMS<br>(20,7%) et WMFT (19,1%)<br>*Augmentation activation des<br>aires motrices ipsilésionnelles<br>pendant mouvements du<br>membre supérieur lésé en IRMf<br>*Durée effets : 1 semaine mini<br>pour les 2 tests  |
| Bolognini,<br>2011 <sup>179</sup>  | N= 14<br>Chronique<br>(7-105 mois)<br>12 infarctus<br>2 hématomes                                      | tDCS<br>bihémisphérique/S<br>Active : M1<br>ipsilésionnel<br>Réf : M1<br>controlésionnel thérapie<br>contrainte | 40 mn<br>2 mA<br>35 cm2   | JTT<br>FMS<br>Grip test<br>Motor activity Log<br>Scale<br><br>RMT + IHI | *Amélioration JTT, FMS, Grip<br>test > 4 sem<br>*Diminution IHI M1 sain->M1<br>lésé et augmentation de<br>l'excitabilité corticale M1 lésé<br>si tDCS+thérapie contrainte<br>*Corrélation entre variation<br>d'excitabilité corticale M1<br>ipsilésionnel et amélioration<br>JTT et FMS<br>*Diminution excitabilité<br>corticospinale de M1 sain dans<br>les 2 groupes |
| Mahmoudi,<br>2011 <sup>181</sup>   | N=10<br>Chronique<br>(8 mois)<br>6 corticaux<br>4 sous-<br>corticaux<br>Ischémique                     | tDCS<br>bihémisphérique/A/C/S/<br>tDCS extracéphalique<br>(A sur M1, C sur<br>deltoïde)                         | 1 session<br>20 mn<br>1 mA<br>35 cm2  | JTT   | *Amélioration JTT dans les<br>groupes A, C et<br>bihémisphérique vs sham et<br>extracéphalique<br>*Variation effet tDCS selon la<br>localisation de la lésion<br>- si lésion corticale : pas de<br>différence entre les 3 techniques<br>- si lésion sous corticale, tDCS<br>bihémisphérique 2 fois plus<br>efficace  |
| Lindenberg,<br>2012 <sup>180</sup> | N=10<br>Chronique<br>(20 mois)<br>Cortical<br>Sous-cortical<br>Cortico-sous-<br>cortical<br>Ischémique | tDCS<br>bihémisphérique/S<br>+thérapie<br>occupationnelle   | 2 périodes de<br>5j<br>1 session/j<br>2-29 j entre<br>périodes<br>30 mn/session<br>1,5 mA | FMS<br>WFMT   | *Amélioration FMS 16,6%<br>avec tDCS bihémisphérique et<br>thérapie occupationnelle plus<br>importante après 1 <sup>ère</sup> période de<br>5 jours<br>*Amélioration un peu plus<br>importante si 2 <sup>ème</sup> période de 5<br>jours   |

***Tableau 3 - Ensemble des études évaluant l'efficacité de la tDCS bihémisphérique sur la récupération motrice en phase chronique post-AVC***

(A=tDCS anodale, C=tDCS cathodale, S=tDCS Sham, Réf= électrode de référence, OF=orbito-frontal, C3-C4= régions frontales gauche et droite, PNS= stimulation nerveuse périphérique, JTT=Test de Jebsen et Taylor, FMS= Score de Fugl Meyer, WMFT= Wolf Motor Function Test)

| Auteurs                    | Nb sujets  | Type de stimulation  | Durée  | Test  | Effets  |
|----------------------------|--|--|--|---|---|
| Hesse 2007 <sup>153</sup>  | N=10<br>Subaigu<br>(4-8 semaines)<br>8 corticaux-<br>2 sous-corticaux<br>Ischémique<br>Non contrôlé                          | A, <u>pas de S</u><br><br>Active : M1 ipsilésionnel<br>Réf : OF controlatéral  | 7 mn tDCS<br>+20 mn entraînement par robot<br>5j/7 pdt 6 sem<br>1,5 mA<br>35 cm2 | FMS (atteinte sévère FMS<18)                              | *Amélioration motrice FMS notable chez 3 patients (dont 2 sous corticaux) et discrète chez les 7 autres.<br>*Amélioration aphasie   |
| Kim, 2009 <sup>183</sup>   | N=10<br>Subaigu<br>(3-12 semaines)<br>Cross over<br>1 cortical<br>9 sous-corticaux 8 ischémiques<br>2 hématomes              | A/S<br><br>Active : M1 ipsilésionnel (FDI)<br>Ref : OF controlatéral   | 20 mn<br>1 session<br>1 mA<br>25 cm2   | Box and Block test<br>Accélération de l'index             | *Amélioration Box and Block Test pdt 60 mn<br>*Amélioration accélération de l'index pdt 30 mn   |
| Kim, 2010 <sup>184</sup>   | N=18<br>Subaigu<br>(7-85 jours)<br>cortical<br>sous-cortical   | A/C/S + Thérapie occupationnelle 30 mn<br>10 sessions<br>Active : M1 (ipsi ou controlésionnel)<br>Ref : OF controlatéral                           | 10 sessions (5 sessions/sem pdt 2 sem)<br>20 mn/session<br>2 mA<br>25 cm2        | FMS<br>Index de Barthel                                   | *Amélioration FMS à 6 mois après AVC avec tDCS cathodale<br>*Corrélation négative avec FMS baseline   |
| Hesse, 2011 <sup>185</sup> | N=96<br>Subaigu<br>(3-8 semaines)<br>Supratentoriel<br>Ischémique  | A/C/S + Robot  | 20 mn<br>2 mA<br>35 cm2  | FMS (atteinte sévère FMS<18))                             | *Tous les patients s'améliorent à 6 semaines<br>*Pas d'effet de la tDCS anodale ou cathodale vs sham à 3 mois   |
| Rossi, 2012 <sup>19</sup>  | N=50<br>Aigu (J2)<br>Groupes parallèles<br>Cortical<br>Sous-cortical (ACM)<br>Ischémique                                     | A/S<br>Active : M1 ipsilésionnel<br>Réf : OF controlatéral   | 5 sessions<br>20 mn/session<br>2 mA<br>35 cm2                                    | FMS<br>NIHSS  | *Pas de différence d'amélioration du FMS ni du NIHSS (évaluation à J5 et 3 mois)  |
| Fusco, 2013 <sup>182</sup> | N=9<br>Subaigu (env J28, J10-J47)<br>Cross over<br>Simple aveugle<br>8 infarctus,<br>1 hématome<br>Cortical<br>Sous-cortical | A/C/Bihémisphérique versus S<br>Active : M1 ipsi (A, Bihém) ou controlésionnel (C)<br>Ref orbito Frontal controlatéral ou M1 controlatéral (Bihem) | 1 session<br>15 minutes<br>1,5 mA<br>35 cm2                                      | Nine peg Hole test<br>Force de pincement<br>Handgrip test | *tDCS plus efficace que sham sur la dextérité mais pas sur la force<br><br>*tDCS anodale la plus efficace sur la dextérité manuelle, mais différence à la baseline entre les 3 groupes. |

**Tableau 4 - Ensemble des études évaluant l'efficacité de la tDCS sur la récupération motrice en phase aiguë ou subaiguë post-AVC**

(A=tDCS anodale, C=tDCS cathodale, S=tDCS Sham, Réf= électrode de référence, OF=orbito-frontal, C3-C4= régions frontales gauche et droite, PNS= stimulation nerveuse périphérique, JTT=Test de Jebsen et Taylor, FMS= Score de Fugl Meyer, WMFT= Wolf Motor Function Test)

## B. Effets électrophysiologiques de la tDCS en post-AVC

Peu d'études se sont jusqu'alors intéressées aux effets électrophysiologiques de la tDCS en post-AVC, aucune n'ayant à notre connaissance été réalisée en phase aigue.

Hummel et al ont pu démontrer chez 6 patients en phase chronique après un infarctus cérébral qu'il ne semble pas exister de modification du RMT après stimulation par une tDCS anodale. En revanche, il existerait une augmentation de la pente de la courbe en intensité ainsi qu'une diminution de SICI dans l'hémisphère stimulé, corrélées avec l'amélioration des performances motrices<sup>17</sup>.

Après tDCS cathodale de l'hémisphère sain, Zimmerman et al, ont démontré les mêmes effets avec une corrélation entre amélioration motrice et une diminution des paramètres d'inhibition corticale de M1 lésé (diminution de SICI)<sup>178</sup>.

Récemment, Suzuki et al<sup>186</sup> ont comparé les post-effets électrophysiologiques d'une tDCS anodale et cathodale pendant 10 minutes à 1 mA chez des patients hémiparétiques post-AVC. Ces patients présentaient des lésions sous corticales (6 hématomes et 1 infarctus cérébral, en moyenne 4 mois après l'AVC) et bénéficiaient d'une stimulation de l'hémisphère lésé, leurs données étant comparées à celles de sujets contrôles (stimulation de l'hémisphère non dominant).

Cette équipe s'est intéressée à la mesure de l'amplitude des PEM au niveau de l'hémisphère lésé, démontrant que la tDCS anodale comme cathodale seraient capables d'augmenter l'excitabilité de M1 lésé chez les patients en post-AVC. Ainsi, les effets de la stimulation cathodale seraient opposés entre patients et sujets contrôles.

Concernant la tDCS bihémisphérique, une étude récente a mis en évidence une diminution de l'excitabilité du faisceau corticospinal de M1 sain, ainsi qu'une augmentation de l'excitabilité corticale de M1 lésé, en particulier lorsque l'on associe la stimulation à une thérapie contrainte. De plus, il existerait une modulation de la balance interhémisphérique, confirmée par la mise en évidence d'une diminution du niveau d'inhibition interhémisphérique s'exerçant de M1 sain vers M1 ipsilésionnel.<sup>179</sup>

## V. Stimulation nerveuse périphérique (PNS)

### A. Généralités

Les afférences somato-sensorielles sont nécessaires à l'obtention d'un contrôle moteur précis et à l'acquisition de compétences motrices. Or, lors d'un AVC, l'existence d'un déficit somato-sensoriel est en général associée à une récupération motrice plus lente.

La PNS, qui consiste en l'application d'une stimulation électrique nerveuse périphérique percutanée répétitive pendant 1 à 2 h, pourrait ainsi constituer une méthode adjuvante pour faciliter la récupération motrice.

### B. Etudes chez le sujet sain

#### 1. Généralités

Chez le sujet sain, il a été démontré qu'une PNS appliquée au nerf ulnaire pendant 2h à une fréquence de 10 Hz, est capable d'induire une augmentation de surface des PEM enregistrés dans les muscles appartenant au territoire du nerf ulnaire (FDI et ADM), mais pas dans ceux appartenant au territoire médian (APB)<sup>187</sup>.

Les études en imagerie fonctionnelle (IRMf) montrent qu'une PNS appliquée à une partie du corps peut moduler l'activité de M1 au niveau de la représentation corticale correspondant à la zone corporelle stimulée<sup>188,189</sup>.

Sur le plan physiologique, les mécanismes sous-tendant les effets de cette PNS sur les fonctions motrices corticales restent à ce jour incomplètement élucidés, néanmoins il semblerait exister une modulation de l'excitabilité de S1M1, via la modulation d'interneurones GABAergiques<sup>190</sup>.

### C. PNS et AVC

En phase chronique post-AVC, différents travaux ont également démontré l'intérêt de l'application d'une PNS au membre parétique dans l'amélioration des performances motrices<sup>84,191,192</sup>, cette stimulation étant en général appliquée aux nerfs médian, ulnaire et/ou radial, pour une durée de 2 heures, à une fréquence de 10 Hz.

Les post-effets facilitateurs induits par la stimulation pourraient être prolongés jusqu'à 24 heures après la stimulation<sup>192</sup>.

Chez des patients présentant une lésion corticale, Conforto et al<sup>193</sup> ont même montré qu'une PNS de 2 heures précédant un entraînement moteur de 50 minutes est capable de maintenir l'amélioration des performances motrices jusqu'à 30 jours après l'intervention, à la différence du même entraînement moteur couplé à une PNS sham.

Récemment, Klaiput et al ont étudié l'effet sur le comportement moteur (force de préhension pouce-index et score ARAT), d'une stimulation électrique répétitive simultanée des nerfs médian et ulnaire du côté parétique, appliquée pendant 2 heures, chez 20 patients, moins de 6 mois après la survenue d'un AVC, et ont pu montrer une meilleure efficacité sur la force de préhension pouce-index par rapport à la stimulation dite placebo (stimulation réalisée à une intensité plus faible infraseuil)<sup>194</sup>.

#### D. Association PNS et tDCS

Chez le sujet sain, Uy et Ridding ont démontré que l'application d'une tDCS anodale d'une durée de 5 minutes, associée à une PNS du nerf médian de 10 minutes, était capable d'induire une augmentation durable d'excitabilité corticale prolongée par rapport à la tDCS seule, persistant jusqu'à 30 minutes après la période de stimulation,<sup>195</sup>.

Dans ce travail, la stimulation périphérique seule appliquée pendant 10 minutes n'induisait aucun changement significatif d'excitabilité corticale, cette absence d'effet électrophysiologique étant attribuée à la courte durée de stimulation (10 minutes), au regard des études antérieures ayant utilisé des stimulations prolongées pendant 2 heures<sup>187,196,197</sup>. Néanmoins, le couplage des 2 types de stimulation semblait apporter une potentialisation des effets.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, en phase chronique post-AVC, l'étude de Celnik a démontré que l'association d'une PNS prolongée du membre parétique couplée à une stimulation tDCS anodale serait capable d'améliorer les performances motrices des patients jusqu'à 40% par rapport à la stimulation placebo<sup>14</sup>.

## VI. Conclusion de ces études et Hypothèse de travail

Les études utilisant la tDCS comme outil thérapeutique en post-AVC ont, pour la plupart, été réalisées en phase chronique après un AVC.

L'ensemble des résultats des travaux menés par le passé semble concordant quant à une efficacité modérée sur l'amélioration des fonctions motrices de la tDCS anodale appliquée à l'hémisphère ipsilésionnel ou de la tDCS cathodale appliquée à l'hémisphère controlésionnel.

La répétition plusieurs jours de suite de sessions de tDCS anodale<sup>13</sup> ainsi que l'association à une stimulation électrique nerveuse périphérique du membre parétique seraient capables d'améliorer la durée et/ou l'intensité des post-effets<sup>14</sup>.

Toutefois, la durée de ces post-effets n'a été que peu étudiée, et nous ignorons à ce jour s'ils peuvent se prolonger au delà de 2 semaines.

En ce qui concerne la phase aiguë après un AVC, une seule étude<sup>19</sup> a jusqu'à aujourd'hui été réalisée, ne retrouvant pas d'amélioration des performances motrices (Score de Fugl-Meyer et NIHSS) après stimulation tDCS anodale à 2 mA, répétée 5 jours de suite, chez des patients présentant un déficit modéré à sévère.

Dans notre travail de recherche dont le protocole a été écrit il y a 4 ans sur la base des publications disponibles jusqu'en 2009, nous avons formulé l'hypothèse qu'en phase aiguë après un infarctus cérébral responsable d'un déficit léger à modéré, l'application répétée 5 jours de suite d'une séance quotidienne de stimulation corticale **tDCS anodale** appliquée sur le cortex moteur primaire ipsilésionnel et couplée à une stimulation électrique périphérique répétitive du nerf radial (rEPNS ou PNS), (**tDCS vraie + PNS**), entraînera des post-effets facilitateurs sur le comportement moteur de la main parétique plus importants et plus durables, que l'effet d'une séance quotidienne répétée 5 jours de suite de la même stimulation périphérique du nerf radial couplée à une stimulation corticale tDCS placebo, (**tDCS sham+PNS**), appliquée sur le cortex moteur primaire du côté lésé .

## **VII. Méthodologie**

Il s'agissait d'une étude pilote monocentrique, randomisée, en double aveugle avec 2 groupes parallèles. Le projet a obtenu un accord de financement par la Fondation de l'Avenir. La promotion était assurée par l'INSERM (accord obtenu le 04 mai 2010). Cette recherche a reçu un avis favorable CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I en date du 15 mars 2010, ainsi qu'une autorisation délivrée par l'AFSSAPS le 3 décembre 2010. Elle a été déclarée sur le site international des études cliniques du NIH juste avant la première inclusion, en septembre 2010.

### **A. Objectifs :**

#### **1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, chez des patients hémiparétiques dans le premier mois suivant un infarctus cérébral, l'effet de l'application sur le cortex moteur ipsilésionnel d'une session quotidienne de 13 minutes, répétée 5 jours de suite, de tDCS anodale vraie couplée à une stimulation électrique périphérique répétitive (rEPNS) à 5 Hz du nerf radial, comparé à l'effet de l'application d'une stimulation tDCS sham de 13 minutes couplée à la même rEPNS du nerf radial, sur le temps de réalisation du test de Jebsen Taylor (Jebsen and Taylor Hand Function Test ( JTT))

#### **2. Objectifs secondaires**

Evaluer à J5, J15 et J30, l'effet de 5 sessions consécutives (1 session quotidienne 5 jours de suite) de stimulation du cortex moteur ipsilésionnel par une tDCS anodale de 13 minutes couplée à une rEPNS à 5 Hz du nerf radial, comparé à l'effet de la même stimulation périphérique couplée à une stimulation tDCS sham de 13 minutes sur :

- La dextérité évaluée par le temps de réalisation du test des 9 chevilles
- La vitesse évaluée par le nombre de frappes répétées en 10 secondes sur Hand tapping mécanique
- La force évaluée par le dynamomètre
- Le score de Fugl Meyer appliqué au membre supérieur

- Les paramètres d'excitabilité corticale mesurés par stimulation magnétique corticale simple choc et double choc appliquées sur le cortex moteur ipsilésionnel:
  - o Seuil moteur au repos et sous mouvement (RMT et AMT)
  - o Courbe en intensité
  - o SICI et ICF (inhibition et facilitation intra-corticale)

## B. Patients

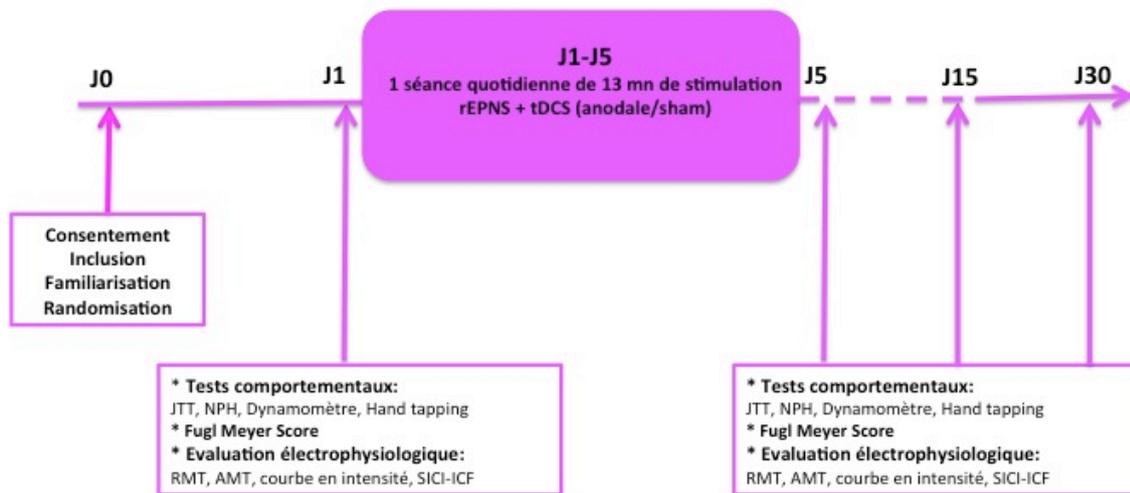
Après calcul d'effectif, il a été établi que cette étude nécessitait l'inclusion de vingt patients, tous étant recrutés au sein du service de Neurologie C du Pr Chollet au sein du CHU Purpan de Toulouse. Les critères d'inclusion sont précisés dans le tableau 5 ci-dessous.

La randomisation **groupe tDCS sham+PNS** et **groupe tDCS vraie+PNS** a été réalisée au préalable par le centre d'Investigation Clinique de Toulouse (CIC), partenaire de l'étude, et la liste n'était connue que du médecin mettant en route la stimulation tDCS. Le patient comme le médecin évaluant le patient sur le plan comportemental et électrophysiologique ignoraient le type de stimulation appliquée (tDCS vraie ou placebo).

*Tableau 5 synthétisant les critères d'inclusion et d'exclusion des patients*

| Inclusion  | Exclusion   |
|--|---|
| - Homme et femme   | - Femmes enceintes ou allaitantes                                     |
| - Âge de 35 à 85 ans   | - Femme en âge de procréer sans contraception                         |
| - 1 <sup>er</sup> infarctus cérébral de moins d'un mois  | - Personnes majeures protégées par la loi                             |
| - AVC sous cortical ou cortical épargnant l'aire motrice de la main entraînant un déficit moteur | - Patient en période d'exclusion pour un autre protocole              |
| - Persistance d'une motricité résiduelle de la main  | - Accident cortical impliquant la totalité de l'aire de la main de M1 |
| - Consentement éclairé écrit du sujet  | - Pathologie psychiatrique  |
| - Affiliation à un régime de sécurité sociale  | - Insuffisance cardiaque sévère ou HTIC                               |
|  | - Refus d'être informé de la présence d'une anomalie cérébrale        |
|  | - Dépression sévère ou alcoolisme chronique                           |
|  | - Contre-indication à la TMS  |
|  | - Coma  |
|  | - NIHSS > 16  |

### C. Protocole expérimental :



Chaque patient bénéficiait d'une séance de familiarisation aux tests comportementaux le jour de l'inclusion, afin de s'affranchir d'éventuels effets d'apprentissage. Chaque test était réalisé 3 fois avec chaque main, en commençant toujours par la main parétique. La durée de la séance de familiarisation était d'environ 45 minutes.

De J1 à J5 avaient lieu les séances quotidiennes de stimulation tDCS + rEPNS (tDCS anodale ou placebo), les séances de J2 à J4 durant environ 30 minutes (temps nécessaire à la mise en place des électrodes et à la durée de stimulation)

Les patients étaient évalués sur le plan comportemental et électrophysiologique au J1 avant toute séance de stimulation, au J5 après la dernière session, puis ils étaient systématiquement revus à J15 et J30 afin d'évaluer un éventuel effet prolongé de la stimulation. Les sessions des J1 et J5 étaient les plus longues, durant environ 2h30 chacune.

## D. Outils thérapeutiques

### 1. Stimulation électrique transcrânienne (tDCS)

Pour les séances de stimulation, nous avons utilisé l'appareil de stimulation tDCS « Magstim



Eldith DC STIMULATOR plus ». Le courant électrique constant était délivré à une intensité de 1,2 mA pendant 13 minutes et était appliqué au moyen de 2 électrodes en éponges (35 cm<sup>2</sup>) au préalable imbibées de sérum salé isotonique, afin d'obtenir la meilleure impédance possible (indiquée par le stimulateur et notée en début de séance).

Les électrodes étaient maintenues sur le scalp par des bandes en caoutchouc, l'anode (rouge) étant placée en regard de l'aire motrice de la main d'intérêt de l'hémisphère ipsilésionnel (M1 ipsilésionnel) (aire située à 2 cm en avant du vertex (Cz) et 4 cm latéralement), et la cathode (bleue) en regard du cortex orbito-frontal controlatéral à l'anode (cortex controlésionnel).

L'aire motrice des muscles extenseurs du poignet (ECR) (Hotspot) sur M1 avait été préalablement identifiée par TMS choc unique (jusqu'à obtention d'un PEM stable) (cf paragraphe E-1-TMS), et marquée sur le scalp au feutre, afin de s'assurer d'un positionnement identique de l'anode au cours des 5 jours de stimulation.

### 2. Stimulation électrique périphérique répétitive (rEPNS)



Cette stimulation électrique était appliquée au nerf radial controlatéral à la stimulation corticale (nerf radial côté parétique), grâce à un stimulateur électrique capable de délivrer des chocs de durée et d'intensité variables (DIGITIMER DS7A aux normes CE) et piloté par un PC grâce à l'interface CED et le logiciel SIGNAL version 4.

Nous utilisons deux électrodes en laiton recouvertes d'un tissu éponge, au préalable humidifiées avec de l'eau claire.

Ces électrodes étaient placées sur le trajet du nerf radial, au-dessus du coude, la cathode étant placée au niveau le plus proximal du membre. Afin de les maintenir en place, nous les fixions avec du velcro. De plus, le nerf radial étant un nerf assez profond, un appui supplémentaire sur les électrodes était assuré grâce à des bandes élastiques.

Au J1, J5 et J15, le seuil moteur du nerf radial électrique était mesuré. Il correspond à l'intensité de stimulation du nerf radial nécessaire et suffisante pour évoquer une réponse motrice d'amplitude faible (apparition de la réponse M directe corrélée à un mouvement d'extension du poignet) dans le muscle d'intérêt (ici mouvement d'extension du poignet dans le muscle ECR parétique).

Le seuil moteur du nerf radial était enregistré grâce à des électrodes de surface adhésives placées sur la peau en regard du muscle Extensor Carpi Radialis (ECR) du côté parétique. Ces électrodes étaient reliées à un amplificateur différentiel (Textronix) puis à un système d'acquisition et de traitement du signal (SIGNAL version 4) via une interface CED.

De manière systématique, le placement des électrodes de stimulation du nerf radial était marqué au feutre sur le bras du patient afin de pouvoir replacer correctement les électrodes d'un jour sur l'autre.

Puis, une fois les électrodes en place sur le bras du patient, nous vérifiions systématiquement l'obtention d'un mouvement d'extension clinique du poignet après stimulation supra seuil du nerf radial, et ce, avant le début de chaque séance, afin d'être certain du bon placement de ces électrodes.

La stimulation répétitive électrique (rEPNS) débutait ensuite pour une durée de 13 minutes avec une fréquence de stimulation de 5 Hz, et une intensité de stimulation choisie pour être indolore, égale à 70% du seuil de la réponse motrice sur le muscle ECR. La largeur du choc était de 0,5 msec.

## E. Outils d'évaluation

### 1. TMS

#### a) Généralités

Dans ce travail, l'outil TMS a été utilisé comme un outil de mesure de paramètres d'excitabilité corticale. Nous avons utilisé un appareil de Stimulation Magnétique Transcrânienne de type stimulateur MAGSTIM 200 (Magstim Co., Whitland, UK) et une bobine de stimulation double (en 8) de 70mm de diamètre, maintenue sur le scalp au niveau du cortex moteur primaire M1 par un pied support. (cf annexe 1)

Lors d'une stimulation TMS, une bobine de cuivre entourée de plastique génère un champ magnétique focal lorsqu'un courant électrique de haut voltage lui est appliqué, grâce à la décharge d'une batterie de condensateurs contenus dans le stimulateur, selon le principe d'induction électromagnétique de Faraday en 1831<sup>198</sup>.

Ce champ magnétique pénètre ainsi la peau et le crâne de manière indolore. Au niveau neuronal, ce courant magnétique induit à son tour un courant électrique qui, s'il est assez intense, est capable de dépolariser les cellules nerveuses. Le courant électrique induit est, en grande partie, limité au cortex. Une activation de la voie motrice corticospinale s'ensuit et une réponse musculaire, appelée potentiel évoqué moteur (PEM), est enregistrée dans un muscle cible.

#### b) Installation

Chaque patient était installé dans un fauteuil inclinable, confortable, la tête bien calée afin d'en limiter les mouvements pendant les phases d'acquisition. Un bonnet de bain était placé sur la tête du sujet afin de repérer le site de stimulation lors des différentes mesures du PEM au cours de la procédure (aire située à 2 cm en avant du vertex (Cz) et 4 cm latéralement, le vertex se situant lui-même au milieu de la ligne nasion-inion).

La sonde magnétique en 8 bifocale était placée sur la représentation corticale des muscles du poignet (muscle ECR), en regard de l'aire motrice M1 du côté ipsilésionnel, et était maintenue tangentiellement au crâne, son manche étant orienté à 45° vers l'arrière et latéralement par

rapport au plan sagittal. Après avoir correctement disposé la sonde en 8 en regard du hotspot théorique du muscle, celle-ci était déplacée de quelques millimètres jusqu'à obtention d'un PEM stable sur le muscle ECR cible.

c) Enregistrement des PEM

Le PEM était enregistré grâce à un système d'acquisition et d'analyse de signaux électrophysiologiques, au moyen d'électrodes de surface adhésives jetables collées sur la peau en regard du muscle ECR.

Les données brutes étaient amplifiées (amplificateur différentiel TEXTRONIX), filtrées (filtre 100Hz-3kHz), numérisées (Fréquence d'échantillonnage 4 KHz), en utilisant une interface CED contrôlée par le logiciel SIGNAL version 4 (Cambridge Electronic Device, OXFORD instruments) pilotée par un PC portable.

L'analyse de l'ensemble des données électrophysiologiques était ensuite réalisée « off-line » sur un PC dédié.

d) Mesures électrophysiologiques

- **TMS simple choc : paramètres d'excitabilité du faisceau corticospinal**

- RMT

Tout d'abord, nous avons évalué - chez les patients ayant un PEM - le seuil d'obtention de ce PEM au niveau du muscle ECR au repos (rest motor threshold RMT). Ce RMT correspond à l'intensité minimum de stimulation magnétique (exprimée en % de l'output maximum du stimulateur) pour évoquer un PEM d'amplitude 50  $\mu$ V au niveau du muscle ECR, une fois sur deux sur une série de 10 stimulations successives. Il s'agit d'une mesure complexe qui est un reflet indirect de l'excitabilité de la membrane des axones pyramidaux<sup>199</sup>.

De plus, ce RMT serait sensible aux influences synaptiques à l'étage cortical comme au niveau spinal, chacune pouvant être altérée lors d'un AVC.

- Courbe en intensité

Une fois ce RMT défini et noté sur le cahier d'observation, nous avons réalisé - lorsque cela

était possible - une courbe en intensité en effectuant entre 5 à 10 mesures d'amplitude de PEM par intensité de stimulation croissante au RMT, puis à 110% $\times$ RMT, 120% $\times$ RMT, 130% $\times$ RMT, 150% $\times$ RMT, 180% $\times$ RMT, 200% $\times$ RMT et enfin à 100% de l'output max du stimulateur. Le nombre d'acquisitions dépendait donc du RMT obtenu.

La courbe en intensité est un reflet indirect de l'excitabilité des cellules pyramidales du faisceau corticospinal, (output moteur) et donc un reflet de l'intégrité fonctionnelle du faisceau pyramidal.

Le PEM de l'ECR est de morphologie polyphasique et sa durée est souvent augmentée après un AVC. Il était donc rectifié et c'est sa surface plutôt que son amplitude pic à pic qui a été mesurée, après extraction de la fenêtre d'analyse pour chaque acquisition, grâce au système de traitement du signal du logiciel SIGNAL 4.

Les données ainsi obtenues étaient ensuite transférées dans un tableur Excel permettant un calcul de la surface moyenne du PEM de l'ECR pour chaque intensité de stimulation et la construction de la courbe en intensité pour chaque patient. Le PEM était évalué en surface, exprimée en pourcentage de la surface maximale du PEM obtenu lors des 4 évaluations du patient. (normalisation permettant les comparaisons entre patients).

La comparaison statistique des courbes en intensité entre les deux groupes a été faite à partir de la moyenne des surfaces de PEM obtenues pour les intensités de stimulation les plus élevées (180%  $\times$  RMT, 200 %  $\times$  RMT et MAX)) pour chaque patient.

#### - AMT

Nous avons également évalué le seuil moteur sous mouvement (ou AMT) correspondant à l'intensité minimum de stimulation magnétique (en % de l'output maximum du stimulateur) pour évoquer un PEM d'amplitude 200  $\mu$ V au niveau du muscle ECR lors d'une extension tonique du poignet parétique à 20% environ de la force maximale, une fois sur deux sur une série de 10 stimulations successives.

Cet AMT est une mesure moins sensible aux fluctuations de l'excitabilité synaptique que le RMT. Les travaux retrouvés dans la littérature suggèrent que ce seuil ne dépendrait que du seuil de dépolarisation des axones corticaux et des synapses intracorticales. Cependant, il s'agit d'une mesure difficile du fait de l'existence d'une activité basale EMG et, dans le cas de l'AVC, certains patients peuvent être incapables d'effectuer une contraction tonique du

muscle d'intérêt, rendant cette mesure impossible<sup>200</sup>.

### **- TMS double choc : paramètres d'excitabilité intra-corticale**

Nous avons effectué des mesures d'excitabilité corticale en utilisant un protocole de TMS double choc. La sonde de TMS en 8 bifocale était reliée à un connecteur Bistim, reliant lui-même 2 stimulateurs MAGSTIM 200.

Chaque fois que cela a été possible en fonction de la présence ou non d'un PEM de l'ECR et de l'état du patient, nous avons étudié la « short intra-cortical inhibition » (SICI) et « l'intra-cortical facilitation » (ICF), selon le protocole de Kujirai et al<sup>71</sup>, qui implique l'utilisation d'un stimulus conditionnant sous-liminaire suivi d'un stimulus test supraliminaire appliqués sur l'hémisphère d'intérêt. Les réponses test sont inhibées pour des intervalles interstimulus (ISI) de 1-6 ms (SICI), et facilitées pour des ISI de 8-30 ms<sup>201</sup> (ICF).

Le circuit de la SICI met en jeu des interneurons corticaux<sup>21,71,201-203</sup> inhibiteurs GABA<sub>A</sub><sup>204,205</sup> et le circuit de l'ICF met en jeu des interneurons corticaux excitateurs, glutamatergiques<sup>206</sup>. (ICF réduite par administration d'antagoniste NMDA)

Dans notre protocole, le niveau de la SICI a été évalué pour un ISI de 3 ms et le niveau de la ICF pour un ISI de 10 ms. L'intensité de stimulation du stimulateur magnétique dit « test » était réglée afin d'obtenir un PEM d'environ 1 mV d'amplitude, lorsque cela était possible. L'intensité du stimulateur magnétique dit « conditionnant » était réglée à 70% de l'AMT précédemment mesuré.

Une fois ces réglages réalisés, 30 stimulations successives randomisées et pilotées par ordinateur grâce au logiciel SIGNAL 4 ont été appliquées, réparties comme suit :

- 10 stimulations « test » seul (TMS simple choc)
- 10 stimulations « conditionnant + test » avec un ISI de 3 ms afin d'étudier la SICI.
- 10 stimulations « conditionnant + test » avec un ISI de 10 ms afin d'étudier l'ICF.

La surface moyenne du PEM test et des PEM conditionnés pour chacun des ISI étudiés était mesurée grâce au système de traitement du signal du logiciel SIGNAL 4 (après extraction de la fenêtre d'analyse pour chaque acquisition). Les données étaient ensuite transférées dans un

tableur Excel et la surface moyenne des PEM conditionnés exprimée en pourcentage du PEM test.

## **2. Tests comportementaux**

### *a) Jebsen Taylor Hand Function Test*

Il s'agit d'un test « écologique » largement utilisé pour l'évaluation des compétences de la fonctionnalité du membre supérieur. Ce test possède une bonne sensibilité et une bonne spécificité et des valeurs normales sont disponibles en fonction de l'âge et du sexe<sup>207,208</sup>.

Dans cette étude, 6 des 7 épreuves du JTT étaient réalisées : tourner des pages (5 feuilles bristol de 12,5cm\*7,5cm), ramasser de petits objets (2 trombones, 2 capsules, 2 pièces d'1 cent américain), empiler 4 dames en bois, ramasser 5 haricots rouges avec une cuillère à café, déplacer 5 boîtes de conserve vide ou lestées (poids=1 livre=453g). En effet, certains patients étant incapables de réaliser la tâche d'écriture du fait d'une lésion de l'hémisphère dominant, cette sous-partie a donc été éliminée, comme cela avait déjà été fait dans des études précédentes<sup>16,17</sup>.

Les patients devaient réaliser les différentes tâches le plus précisément et le plus vite possible. Chaque sous-test était systématiquement chronométré et réalisé 3 fois avec chaque main.

### *b) Epreuve des 9 chevilles (Nine peg hole test)*

Le patient devait mettre les 9 chevilles dans les trous destinés à cet effet puis les enlever une par une. On chronométrait le temps mis pour réaliser ce test, répété 2 fois avec chaque main.

### *c) Dynamomètre*

Il était demandé au patient de serrer le plus fort possible un dynamomètre évaluant la force de flexion des doigts, exprimée en kilogrammes. Le patient pouvait tenir le dynamomètre droit devant lui ou bras tendu vers le bas avec pour seules conditions de ne pas avoir de contact entre le bras ou le dynamomètre et le buste, et de conserver la même position lors des différentes évaluations. Ce test était réalisé 3 fois avec chaque main.

d) Epreuve des frappes répétées

Le patient devait réaliser en 10 secondes, le plus de frappes possibles sur un hand tapping mécanique, en effectuant un mouvement de flexion-extension du poignet.

Là encore, 3 séries de mesures ont été effectuées par main.

e) Fugl Meyer Sore

Ce score moteur était coté par les kinésithérapeutes de Neurologie C dans sa version concernant le membre supérieur seulement. Il était évalué au J1, J5, et J30.

**3. Asthénie, inconfort, attention**

Avant chaque séance d'évaluation comportementale et électrophysiologique (J1-J5-J15-J30), le patient évaluait de manière subjective son état d'asthénie, d'attention et d'inconfort sur une échelle analogique allant de 1 à 10. Cette cotation était réitérée à l'issue de la séance.

F. Traitement des données et analyse statistique

**1. Tests comportementaux**

Pour chacun des tests comportementaux réalisés, nous avons comparé les données basales obtenues au J1 entre les deux groupes de patients en réalisant un test *t* de Student.

Les données évolutives ont été analysées en réalisant une analyse de variance (ANOVA) en mesures répétées, considérant le GROUPE comme variable intergroupe et le TEMPS comme variable intragroupe.

Les analyses *post-hoc* des résultats ont été réalisées par un test de Bonferroni.

Nous avons également réalisé des comparaisons inter-groupes par un test non paramétrique de U de Mann Withney compte tenu de la faible taille de notre échantillon.

**2. Données électrophysiologiques**

Toutes les données d'électrophysiologie ont été traitées et analysées « off-line » grâce au

logiciel SIGNAL version 4, qui nous permettait de définir les fenêtres d'analyse du PEM.

Le logiciel SIGNAL nous permettait de mesurer la surface du PEM d'intérêt (PEM enregistré au niveau du muscle ECR parétique).

Les valeurs électrophysiologiques obtenues au J1 (RMT, AMT, paramètres d'excitabilité intracorticale) ont été comparées par un test *t* de Student.

La comparaison des données électrophysiologiques (surface du PEM) évolutives a également été réalisée par une analyse ANOVA en mesures répétées, en utilisant le facteur GROUPE comme variable intergroupe et le facteur TEMPS comme variable intragroupe.

### **3. Recherche de corrélations**

Nous avons recherché l'existence de corrélations entre les différents tests comportementaux ainsi qu'entre tests comportementaux et résultats électrophysiologiques par la réalisation d'un test de Spearman.

## VIII. Résultats

### A. Patients

#### 1. Généralités

Quarante-deux patients ont été présélectionnés entre septembre 2010 et août 2012 parmi les patients hospitalisés dans le service de Neurologie C du Pr Chollet au sein de l'hôpital Purpan.

Vingt-deux patients n'ont pas été inclus, les motifs de non inclusion principaux étant un refus de participation, et l'existence d'une fluctuation motrice trop importante (avec récupération complète rapide ou au contraire aggravation du déficit entraînant une incapacité à réaliser les tests comportementaux).

Une patiente présentait des antécédents psychiatriques de maladie bipolaire, nécessitant la prise d'un lourd traitement psychotrope. Trois patients ont présenté un syndrome dépressif nécessitant la mise sous traitement par inhibiteur de recapture de la sérotonine. Un patient présentait des lésions bilatérales à l'IRM et un patient n'avait, a contrario, pas de lésion ischémique visible sur l'IRM, excluant une cause ischémique à son déficit neurologique.

Vingt patients (6 femmes et 14 hommes) âgés de 37 à 82 ans (moyenne d'âge  $65 \pm 11$  ans) ont pu être inclus et randomisés dans l'un des deux groupes (**groupe tDCS vraie+PNS** et **groupe tDCS sham+PNS**), chaque groupe comprenant 10 patients.

Nous avons inclus 1 patient présentant une lésion sous-tentorielle (infarctus protubérantiel paramédian droit), les 19 autres ayant des lésions sus-tentorielles. Parmi eux 12 patients présentaient une lésion sous corticale (n=7 dans le **groupe tDCS vraie+PNS**, n=5 dans le **groupe tDCS sham+PNS**) et 7 patients présentaient une lésion corticale (n=2 dans le **groupe tDCS vraie+PNS**, n=5 dans le **groupe tDCS sham+PNS**).

|                             | <b>tDCS vraie+PNS</b> | <b>tDCS sham+PNS</b> | Test <i>t</i> de Student |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|
| <b>Age (années)</b>         | 67,63 ± 10,15         | 62,72 ± 12,45        | <i>p</i> = 0,34          |
| <b>Délai AVC-J1 (jours)</b> | 5,30 ± 2,63           | 5,60 ± 3,67          | <i>p</i> = 0,39          |
| <b>Score NIHSS J1</b>       | 3 ± 1,18              | 3 ± 1,79             | <i>p</i> = 1             |

Tableau 6 : Caractéristiques des patients au J1

Tous les patients présentaient une hémiparésie légère avec un score NIHSS évalué à  $3 \pm 1,5$  en moyenne le jour de l'inclusion, en rapport avec la survenue d'un premier infarctus cérébral cortical ou sous-cortical. Le score de Fugl-Meyer moyen des 20 patients évalué pour le membre supérieur au J1 était à 72,2% du score maximal (score maximal à 66).

A l'exception du patient MJ12 qui était ambidextre, tous les autres patients inclus étaient droitiers, bien que nous ne les ayons pas évalués avec l'échelle d'Edimburg<sup>209</sup>.

Tous nos patients ont été inclus très précocement après la survenue de l'infarctus cérébral, le délai moyen d'inclusion étant de 5,5 jours  $\pm$  3 jours et tous ont pu bénéficier des séances de stimulation, réalisées quotidiennement, 5 jours de suite.

Les caractéristiques de ces patients, groupe par groupe, sont présentées dans les tableaux 7 et 8 suivants.

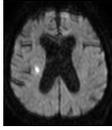
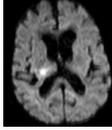
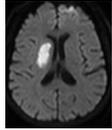
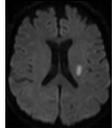
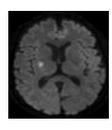
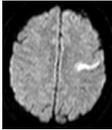
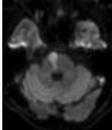
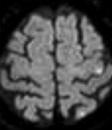
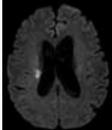
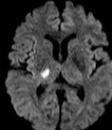
| Nom         | Sexe | Age (années) | Délai AVC-J1  | Localisation lésion<br>IRM séquence de diffusion                                    | Main atteinte         | Latéralité   | NIHSS J1 | FMS J1 (%max)  |
|-------------|------|--------------|---------------|---|-----------------------|--------------|----------|----------------|
| VJ03        | M    | 76,0         | 2             |    | Gauche                | Droitier     | 3        | 60,61%         |
| MJ04        | M    | 82,3         | 10            |    | Gauche                | Droitier     | 3        | 83,33%         |
| KC05        | F    | 68,3         | 7             |    | Gauche                | Droitier     | 3        | 89,39%         |
| MD06        | M    | 53,3         | 2             |    | Droite                | Droitier     | 3        | 68,18%         |
| MG09        | M    | 68,3         | 8             |   | Gauche                | Droitier     | 3        | 77,27%         |
| FM11        | F    | 56,3         | 5             |  | Droite                | Droitier     | 4        | 80,30%         |
| LS13        | M    | 59,3         | 6             |  | Gauche                | Droitier     | 6        | 48,33%         |
| FM16        | M    | 82,5         | 4             |  | Droite                | Droitier     | 3        | 63,64%         |
| EJ17        | M    | 63,8         | 7             |  | Gauche                | Droitier     | 3        | 69,70%         |
| BL18        | F    | 66,1         | 4             |  | Gauche                | Droitier     | 5        | 78,79%         |
| MOY<br>± SD |      | 67,6 ±<br>10 | 5,3j<br>± 2,6 | 7 sous-corticaux<br>1 sous-tentoriel<br>2 corticaux                                 | 8 déficits<br>gauches | 10 droitiers | 3 ± 1    | 71,2%<br>± 13% |

Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus dans le *groupe tDCS vraie+PNS*

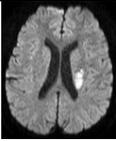
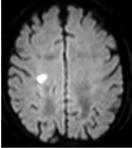
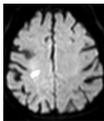
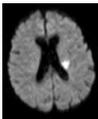
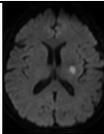
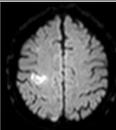
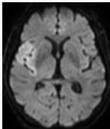
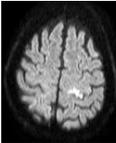
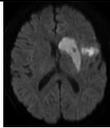
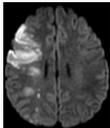
| Nom         | Sexe | Age                 | Délai AVC-J1  | Localisation lésion<br>IRM séquence de diffusion                                    | Main atteinte         | Latéralité                      | NIHSS J1 | FMS J1 (%max)    |
|-------------|------|---------------------|---------------|---|-----------------------|---------------------------------|----------|------------------|
| PP01        | M    | 54,2                | 14            |    | Droite                | Droitier                        | 6        | 69,7%            |
| AA02        | M    | 74,2                | 1             |    | Gauche                | Droitier                        | 2        | 51,52%           |
| AS07        | F    | 74,6                | 5             |    | Gauche                | Droitier                        | 2        | 66,67%           |
| VJ08        | F    | 63,7                | 2             |    | Droite                | Droitier                        | 2        | 90,91%           |
| LJ10        | M    | 63,2                | 3             |   | Droite                | Droitier                        | 2        | 87,88%           |
| MJ12        | M    | 52,7                | 4             |  | Gauche                | Ambidextre                      | 3        | 84,85%           |
| AL14        | M    | 73,9                | 9             |  | Gauche                | Droitier                        | 3        | 86,36%           |
| MM15        | F    | 74,4                | 4             |  | Droite                | Droitier                        | 1        | 71,21%           |
| BM19        | M    | 59,4                | 7             |  | Droite                | Droitier                        | 4        | 66,67%           |
| BB20        | M    | 36,9                | 6             |  | Gauche                | Droitier                        | 6        | 68,18%           |
| MOY<br>± SD |      | 62,7<br>ans ±<br>12 | 5,6j ±<br>3,8 | 5 corticaux,<br>5 sous-corticaux  | 5 déficits<br>gauches | 9 Droitiers,<br>1<br>ambidextre | 3 ± 1,7  | 74,1% ±<br>12,8% |

Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans le groupe tDCS sham+PNS

## 2. Evaluation de l'état de fatigue et du niveau d'attention des patients au moment des tests

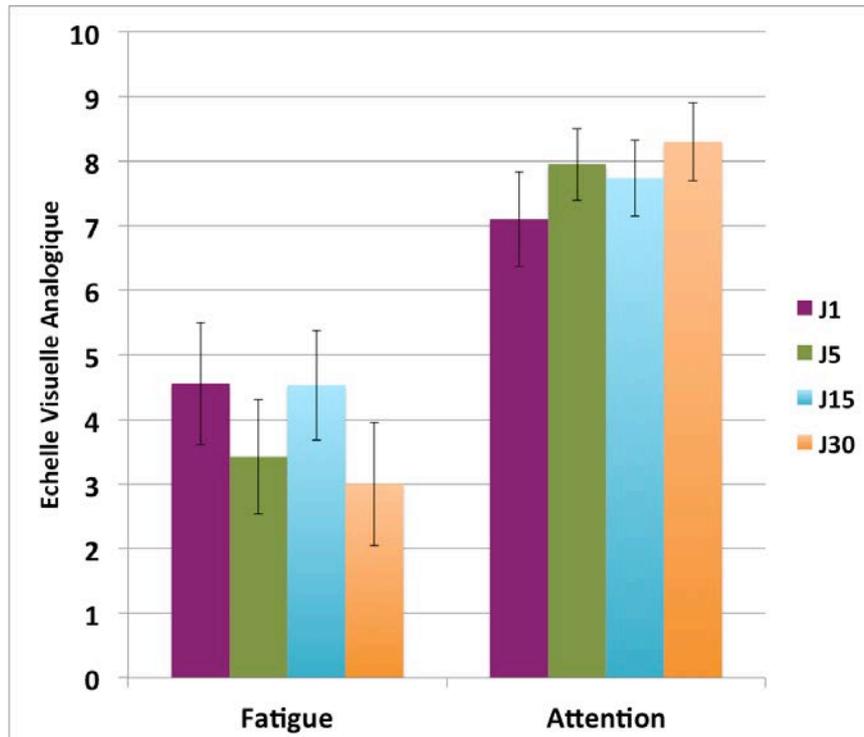


Figure 1 : Auto-évaluation des paramètres fatigue et attention sur une échelle visuelle analogique

L'histogramme ci-dessus représente la moyenne des auto-évaluations des patients concernant leur état de fatigue et leur niveau d'attention sur une échelle analogique, avant les sessions d'évaluation du J1, du J5, du J15 et du J30. Les patients cotaient leur état de fatigue et leur niveau d'attention de 0 à 10, un score à 10 correspondant à une intense fatigue et à l'inverse pour l'attention à un état de concentration maximal.

Ces échelles nous permettent de mettre en évidence de manière objective qu'en dépit d'un déficit modéré, nos patients présentaient un certain degré d'asthénie. (*Fatigue* : EVA moyenne ( $\pm$  SEM) au J1 :  $4,55 \pm 0,94$  ; au J5 :  $3,42 \pm 0,88$  ; au J15 :  $4,53 \pm 0,84$  ; au J30 :  $3,00 \pm 0,95$ ). En revanche, sur le plan attentionnel, cette évaluation nous a permis de confirmer une préservation des capacités de concentration des patients. (*Attention* : EVA moyenne ( $\pm$  SEM) J1 :  $7,1 \pm 0,72$ ; J5 :  $7,95 \pm 0,55$  ; J15 :  $7,74 \pm 0,58$  ; J30 :  $8,3 \pm 0,61$ )

Nous avons recherché l'influence éventuelle d'une baisse d'attention ou d'une augmentation de l'état de fatigue de nos sujets sur nos résultats en comparant les deux groupes.

Pour le facteur Fatigue, l'ANOVA ne montre pas d'effet significatif du facteur TEMPS ( $p = 0,09$  ;  $F = 2,2$ ) ni d'effet du facteur GROUPE ( $p = 0,3$  ;  $F = 1,8$ ) et il n'existe pas d'interaction TEMPS x GROUPE significative ( $p = 0,6$ ;  $F = 0,48$ ).

De même, pour le facteur Attention, il n'y a pas d'effet significatif du GROUPE ( $p = 0,4$  ;  $F = 0,6$ ), du TEMPS ( $p = 0,058$ ,  $F = 2,6$ ), ni d'interaction TEMPS x GROUPE ( $p = 0,4$  ;  $F = 0,8$ ). Ces données suggèrent que ces paramètres ne sont pas des facteurs confondants pour expliquer les résultats de cette étude.

## B. Faisabilité technique

La principale difficulté rencontrée dans ce protocole a été le recrutement des patients dont le profil de récupération est difficile à prévoir en phase aigue, et qui devaient, pour les besoins de l'étude, être capables de réaliser les tests comportementaux, tout en conservant un déficit moteur. Leur déficit moteur ne devait donc pas être ni « trop léger » ni « trop lourd », ce qui compliquait le recrutement. Mais nous avons réussi à en recruter en moyenne un par mois avec cependant des grandes variations (deux périodes de 4 mois sans recrutement et au contraire recrutement de 2 patients en même temps à 2 ou 3 reprises, ce qui a compliqué sur le plan pratique l'organisation des sessions, ce d'autant qu'il pouvait s'agir de périodes de congés ou de week-ends, or il était nécessaire que 2 personnes différentes au minimum soient présentes afin de respecter la procédure en double aveugle).

Le délai d'inclusion prévu initialement dans le protocole était d'un mois après l'AVC. Néanmoins, afin de s'assurer d'une certaine homogénéité entre les patients en terme de « pente de récupération », toutes les inclusions ont été réalisées dans les 15 jours suivant l'AVC (en moyenne 5 jours après)

Une des difficultés de travailler sur des patients en phase aigue, contrairement à la plupart des études précédentes faites en phase chronique, est que l'on ne peut pas programmer, comme en phase chronique, le J1 le lundi et le J5 le vendredi.

En effet l'inclusion des patients se faisait au cours de leur hospitalisation après la survenue de leur AVC. Sur un plan pratique, ceci permettait de réaliser les 5 jours consécutifs de séances de tDCS pendant l'hospitalisation du patient, tout en essayant de ne pas en prolonger la durée.

Ce court délai nécessitait de réaliser les inclusions assez rapidement après l'admission, tout en prenant en compte le degré de fluctuation motrice classiquement observé lors d'une lésion vasculaire de type lacunaire par exemple, et en laissant aux patients un délai de réflexion suffisant.

Pour ne pas rallonger la durée de l'hospitalisation, nous n'attendions pas le lundi suivant après la survenue de l'AVC pour les stimuler et le J1 pouvait donc tomber n'importe quel jour de la semaine ou même le week-end.

La nécessité de réaliser les sessions de tDCS durant 5 jours consécutifs sans aucune interruption a demandé de la part des investigateurs impliqués dans la réalisation pratique du protocole de venir très souvent le week-end à l'hôpital.

Le protocole a pu être réalisé quand cela semblait nécessaire au lit du malade, notamment en ce qui concerne les sessions des J2, J3 et J4, au cours desquelles nous n'utilisons pas la stimulation magnétique transcrânienne (évaluation TMS à J1 et J5). Toutes les sessions d'évaluation (J1, J5, J15 et J30) ont été réalisées dans le laboratoire d'électrophysiologie au centre d'Investigation clinique situé un étage au-dessous du service où étaient hospitalisés les patients.

Sur un plan pratique, la nécessité d'une bonne concentration pour la réalisation des tests comportementaux a dû être prise en compte chez ces sujets fatigables.

En effet, la séance de familiarisation - qui permettait l'apprentissage des tâches à réaliser, la découverte par le malade de « stratégies compensatrices » permettant d'en améliorer la réalisation et la stabilisation des performances - était relativement longue (environ 45 minutes), et rendait difficile l'évaluation du J1 dans la même journée, l'effort de concentration étant important pour les patients.

De même, nous avons veillé à ne pas réaliser les séances du J1 et du J5, comprenant l'évaluation comportementale, électrophysiologique, ainsi que la session de stimulation tDCS, et qui duraient environ 2h30, lorsque d'autres examens devaient être pratiqués pour le bilan de l'AVC, par exemple, l'échographie trans-oesophagienne (examen réalisé sous sédation, fatigant en général les patients, et altérant leurs temps de réaction).

Concernant les différentes évaluations motrices réalisées, nous disposons de données lors des 4 évaluations (J1 J5 J15 J30) pour tous les patients pour le Jebsen Taylor Test et lors de 3 évaluations pour le score de Fugl Meyer (J1-J5-J30).

Seuls 18 patients ont pu réaliser le Hand Tapping Test au J1.

Pour le Hangrip test, seuls 19 patients sur les 20 ont été évalués, le dynamomètre ayant dû être remplacé du fait d'un dysfonctionnement lors de l' inclusion de la patiente BL18. Cette patiente n'a donc pas réalisé ce test.

De même, le Nine Peg Hole test n'a été réalisable à la baseline que par 14 patients (n=6 dans le groupe tDCS vraie+PNS et n=8 dans le groupe tDCS sham+PNS), les autres patients n'ayant pas une motricité suffisante.

## C. Tolérance de la stimulation

### 1. **Stimulation tDCS**

Nous n'avons observé aucun effet indésirable majeur durant les séances de stimulation. L'effet indésirable le plus souvent rapporté était une sensation de picotements ou de démangeaison ressentie sous l'anode et ce, dans les deux groupes de patients, qu'ils bénéficient de la stimulation anodale vraie comme de la stimulation sham.

Ces sensations de picotements étaient transitoires et plus volontiers présentes durant la première minute de stimulation, et donc présentes pour les 2 groupes de patients.

### 2. **Stimulation nerveuse périphérique répétitive**

Concernant la stimulation répétitive à 5 Hz du nerf radial, nous n'avons, là encore, observé aucun effet indésirable. L'intensité de stimulation étant définie en deçà du seuil moteur (70% du seuil moteur), aucun mouvement du poignet n'était engendré. Les patients n'ont pas rapporté de douleur ni sensation désagréable en rapport avec cette stimulation. Il existait de manière systématique des contractions du biceps ou du triceps par stimulation musculaire directe, mais aucun des patients n'a jugé cette sensation comme désagréable.

D. Analyse des résultats à la Baseline (J1)

1. Tests comportementaux

Comme on peut le voir dans le tableau 9 ci-dessous, l'analyse statistique n'a pas permis de retrouver de différence significative entre nos 2 groupes de patients pour l'évaluation des performances au J1, avant toute intervention, pour l'ensemble des tests comportementaux réalisés, à l'exception du Handgrip Test.

|                           | tDCS vraie+PNS   | tDCS sham+PNS     | Test t de Student |
|---------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| <b>JTT</b>                | 124 sec ± 10,38  | 93,91 sec ± 14,84 | $p = 0,12$        |
| <b>Nine Peg Hole test</b> | 94,12 sec ± 13,1 | 80,16 sec ± 13,45 | $p = 0,54$        |
| <b>Hand Tapping test</b>  | 17,33 ± 2,9      | 23,26 ± 3,3       | $p = 0,32$        |
| <b>Handgrip test</b>      | 10,15 kg ± 1,67  | 17,4 kg ± 2,2     | $p = 0,02$        |
| <b>Fugl Meyer</b>         | 47 ± 2,5         | 48,9 ± 2,5        | $p = 0,58$        |

Tableau 9 : Evaluation des performances au J1 (moyenne ±SEM) pour chacun des tests moteurs

Il existe cependant une grande hétérogénéité dans les performances individuelles de nos sujets comme on peut le voir sur les différents graphiques ci-dessous. (figures 2 et 3)

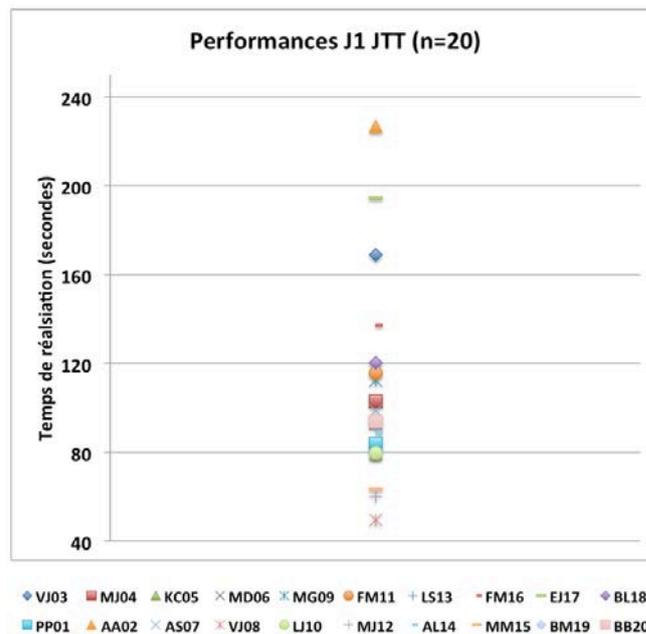


Figure 2 : Performances individuelles des patients pour le temps de réalisation du JTT au J1

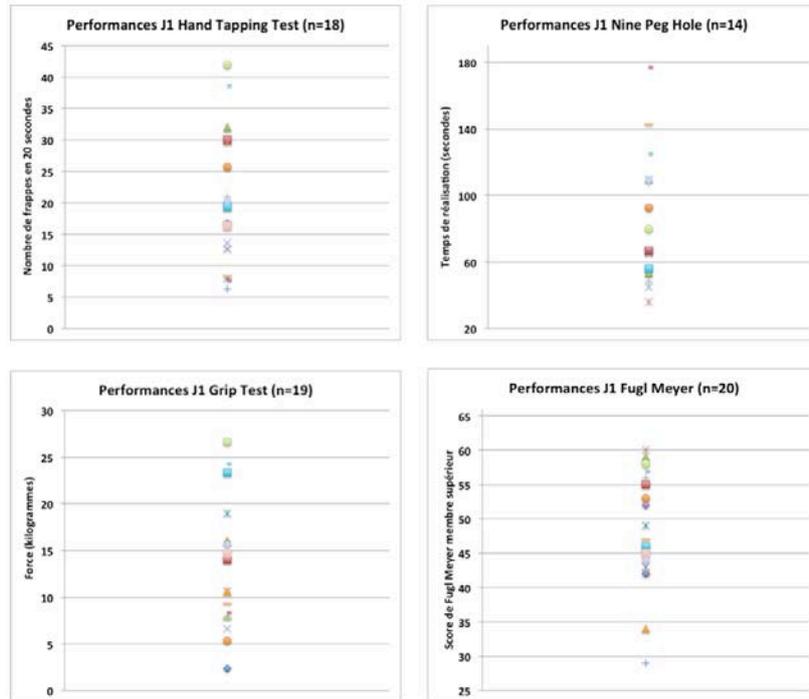


Figure 3 : Performances individuelles des patients au J1 pour les autres tests comportementaux

Pour ces performances basales, nous avons pu retrouver une corrélation entre les valeurs moyennes des performances obtenues pour le score de Fugl Meyer et le JTT ( $p = 0,001$  ;  $r = -0,64$ ) d'une part, mais aussi avec la force musculaire évaluée par le Handgrip Test ( $p = 0,0008$  ;  $r = 0,7$ ) et avec le score obtenu au Hand Tapping Test ( $p = 0,000001$ ,  $r = 0,86$ ). (figure 4)

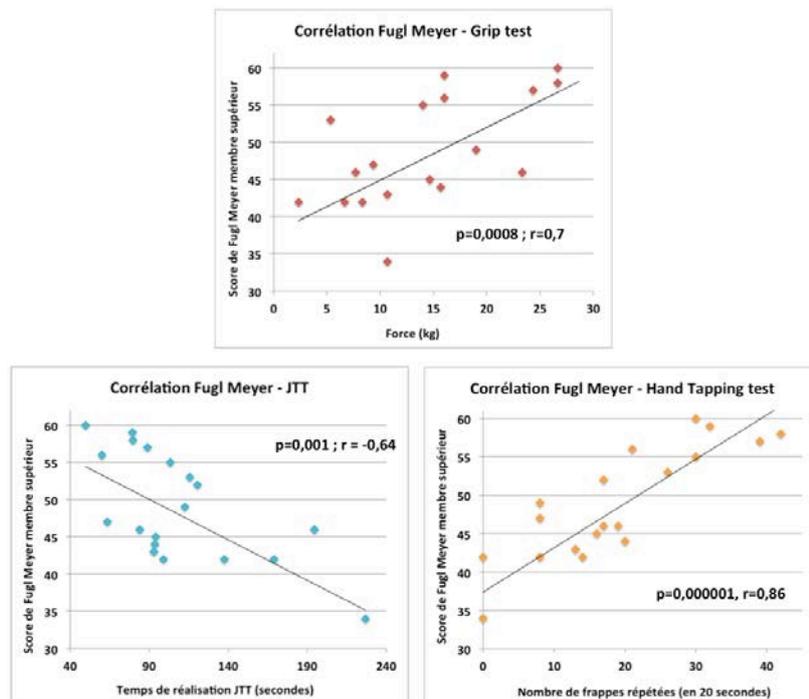


Figure 4 : Corrélations entre score de Fugl Meyer (J1) et Handgrip Test, JTT et Hand Tapping Test (J1)

De plus, il existe une corrélation entre les performances initiales obtenues au JTT et la force mesurée par le Handgrip test ( $p = 0,001$ ,  $r = -0,69$ ) d'une part et le nombre de frappes répétées d'autre part mesurée par le Hand Tapping test ( $p = 0,005$ ,  $r = -0,59$ ) (figure 5).

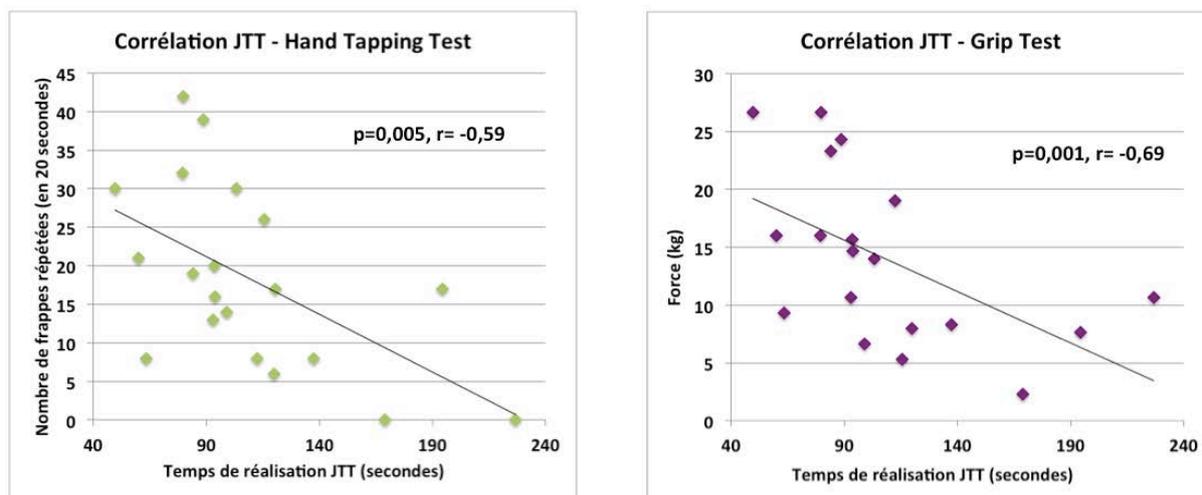


Figure 5 : Corrélations entre JTT (J1) et Hand Tapping Test (J1) et entre JTT (J1) et Handgrip Test (J1)

## 2. Paramètres électrophysiologiques

Le test de t de Student n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre nos 2 groupes de patients pour les données d'électrophysiologie, que ce soit en terme de seuil moteur au repos (RMT) et sous mouvement (AMT), de courbe en intensité, de niveau des paramètres d'excitabilité intracorticale (SICI, ICF).

|  | tDCS vraie+PNS | tDCS sham+PNS  | Test t de Student |
|--|----------------|----------------|-------------------|
| <b>RMT</b> (%output max du stimulateur)  | 66,3% ± 6,6%   | 62,2% ± 5,3%   | $p = 0,41$        |
| <b>AMT</b> (%output max du stimulateur)  | 37,1% ± 2,06%  | 40,88% ± 2,24% | $p = 0,45$        |
| <b>Courbe en intensité</b> (moyenne surface PEM en % du PEM max pour intensités $\geq 1,5 \times$ RMT) | 48,9% ± 5,3%   | 37,8% ± 2,18   | $p = 0,97$        |
| <b>SICI</b> (%PEM test)  | 104,6% ± 8,4%  | 85,3% ± 6,5%   | $p = 0,19$        |
| <b>ICF</b> (%PEM test)   | 124,2% ± 8,2%  | 135,5% ± 12,5% | $p = 0,56$        |

Il n'existait aucune corrélation significative entre les performances motrices initiales et les paramètres électrophysiologiques.

E. Comparaison des performances motrices entre les deux groupes sur le critère de jugement principal : JTT

Le graphique ci-dessous (figure 6) représente le temps en valeurs brutes (en secondes) mis par l'ensemble des patients (n=20) pour réaliser les 6 sous-tests du test de Jebsen et Taylor lors des différentes évaluations (J1-J5-J15-J30).

On constate qu'au J1, les patients ont des performances très hétérogènes pour ce test, le temps minimum étant réalisé par la patiente VJ08 et le maximum par le patient PP01. (Range : 49,66 sec - 226,75 sec, moyenne  $\pm$  SEM : 109,22 sec  $\pm$  9,68)

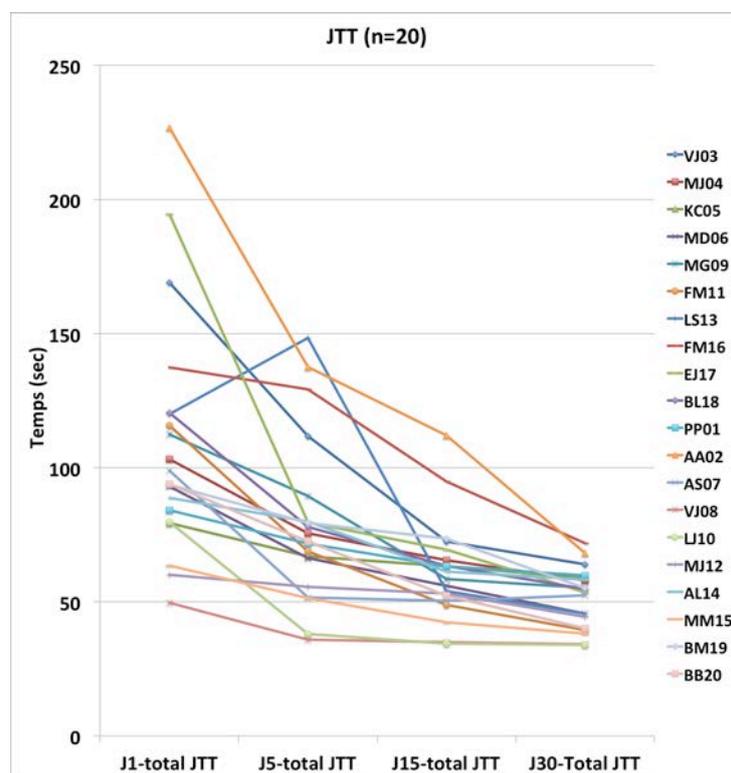
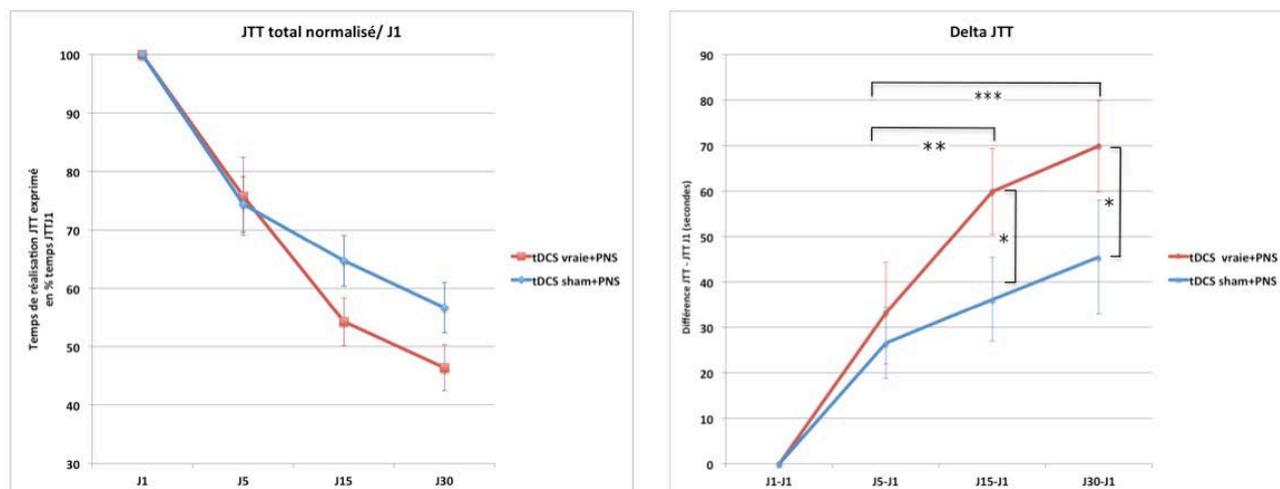


Figure 6 : Performances individuelles des patients pour le JTT au cours des 4 évaluations

Ces courbes permettent de mettre en évidence que tous les patients ont présenté une amélioration notable de leurs performances motrices entre le J1 et le J30, représentée par une diminution du temps de réalisation du test. Cette donnée est concordante avec l'évolution clinique attendue dans le premier mois suivant un AVC.

Seul le patient LS13, présentant une lésion sous-tentorielle et inclus dans le groupe tDCS vraie, s'est aggravé entre les évaluations du J1 et du J5.

Les courbes ci-dessous montrent les performances motrices moyennes des patients, groupe par groupe, représentées en pourcentage du temps moyen mis pour réaliser ce test au J1 (à gauche, figure 7) ainsi que sous forme de différences de temps de réalisation (delta) aux J5, J15 et J30 par rapport au J1 (à droite, figure 8).



Figures 7 et 8

L'analyse statistique avec un test U de Mann Withney réalisée sur les deltas de performances retrouve une différence statistiquement significative entre les deux groupes au J15 ( $p = 0,04$ ) et au J30 ( $p = 0,02$ ) mais pas au J5 ( $p = 0,4$ ).

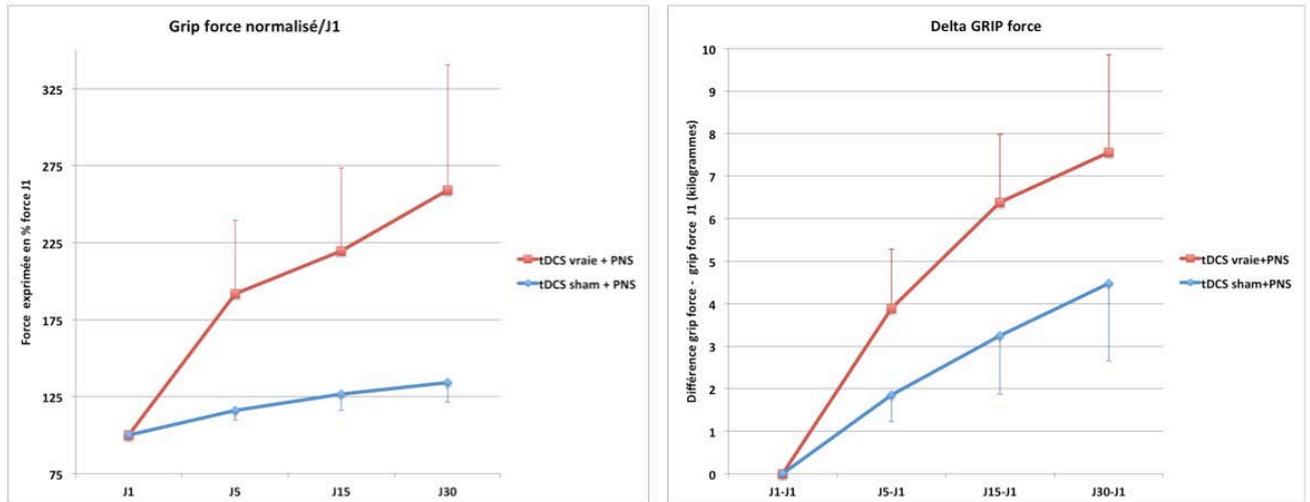
L'ANOVA en mesures répétées montre un effet significatif du facteur TEMPS ( $p = 0,0001$  ;  $F = 23,27$ ) pour les 2 groupes et une interaction TEMPS x GROUPE significative ( $p = 0,019$  ;  $F = 4,42$ ) mais pas d'effet GROUPE ( $p = 0,2$ ,  $F = 1,24$ ).

Les analyses *post-hoc* révèlent une différence significative entre les deltas J15 et J5 ( $p = 0,0003$ ) et entre les deltas J30 et J5 ( $p = 0,00001$ ) pour le **groupe tDCS vraie+PNS**, et pas pour le **groupe tDCS sham+PNS** (delta J15-delta J5 :  $p = 0,1$  ; delta J30-delta J5 :  $p = 0,28$ ).

Tous les patients ont une amélioration statistiquement significative de leurs performances motrices entre le J1 et le J30, ce qui se traduit par une diminution du temps de réalisation du test JTT (facteur TEMPS significatif), sans effet du GROUPE (tous s'améliorent), mais avec une interaction TEMPS x GROUPE significative indiquant que le comportement moteur des patients du groupe traité dans le TEMPS est différent de celui du groupe sham. Les deux groupes s'améliorent aussi vite entre le J1 et le J5 mais le groupe tDCS vraie s'améliore plus vite entre le J15 et le J5 et entre le J30 et le J5 que le groupe sham.

F. Comparaison des performances entre les deux groupes pour les critères de jugement secondaires

### 1. Handgrip test



Figures 9 et 10

Les 2 graphiques représentent, groupe par groupe, les performances moyennes lors des différentes évaluations, exprimées en pourcentage de la performance obtenue au J1 (à gauche, figure 9) ainsi que la différence de performances aux J5, J15 et J30, par rapport à la performance obtenue au J1 (à droite, figure 10).

Seule une patiente (BL18) n'a pas réalisé ce test, le dynamomètre étant défectueux.

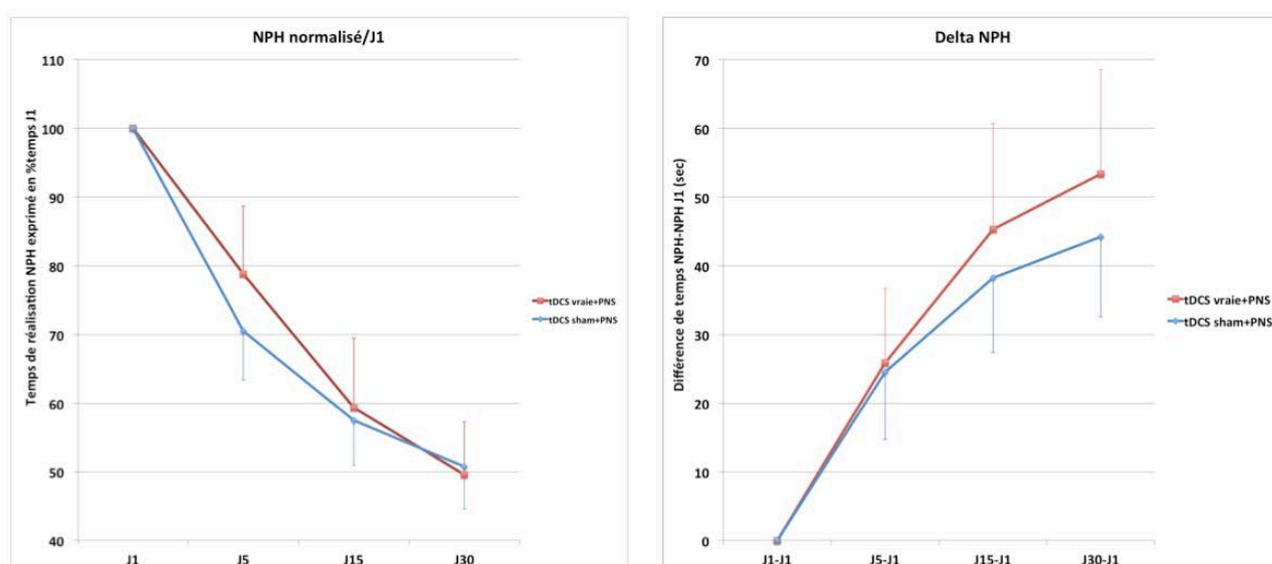
Pour ce test, on retrouve la même tendance que pour le JTT avec une meilleure amélioration des performances pour le **groupe tDCS vraie+PNS** par rapport au **groupe tDCS sham+PNS**, non seulement au J15 et au J30 mais aussi au J5. Cependant, les différences n'atteignent pas le seuil de significativité (Test U de Mann et Withney : Delta J5-J1 :  $p = 0,2$ , Delta J15-J1 :  $p = 0,3$  ; Delta J30-J1 :  $p = 0,8$ )

On ne retrouve pas à l'ANOVA d'action significative du facteur GROUPE ( $p = 0,26$ ,  $F = 1,3$ ) ni d'interaction TEMPS x GROUPE ( $p = 0,87$ ,  $F = 0,13$ ). Seul le facteur TEMPS est statistiquement significatif, (TEMPS :  $p = 0,004$ ,  $F = 6,4$ ) montrant une récupération progressive de la force de préhension au cours du temps pour les deux groupes.

## 2. Nine Peg Hole Test

Les 2 graphiques ci-après représentent de la même manière que précédemment le temps mis par les patients de chaque groupe pour réaliser le test des 9 chevilles, en pourcentage de la performance réalisée au J1 (à gauche, figure 11) et en différence de performances par rapport au J1 (à droite, figure 12).

Plusieurs patients n'étaient pas capable de réaliser ce test à la baseline, voire même au J5, c'est pourquoi les données ne représentent que 14 patients (n=6 dans le **groupe tDCS vraie+PNS** et n=8 dans le **groupe tDCS sham+PNS**).

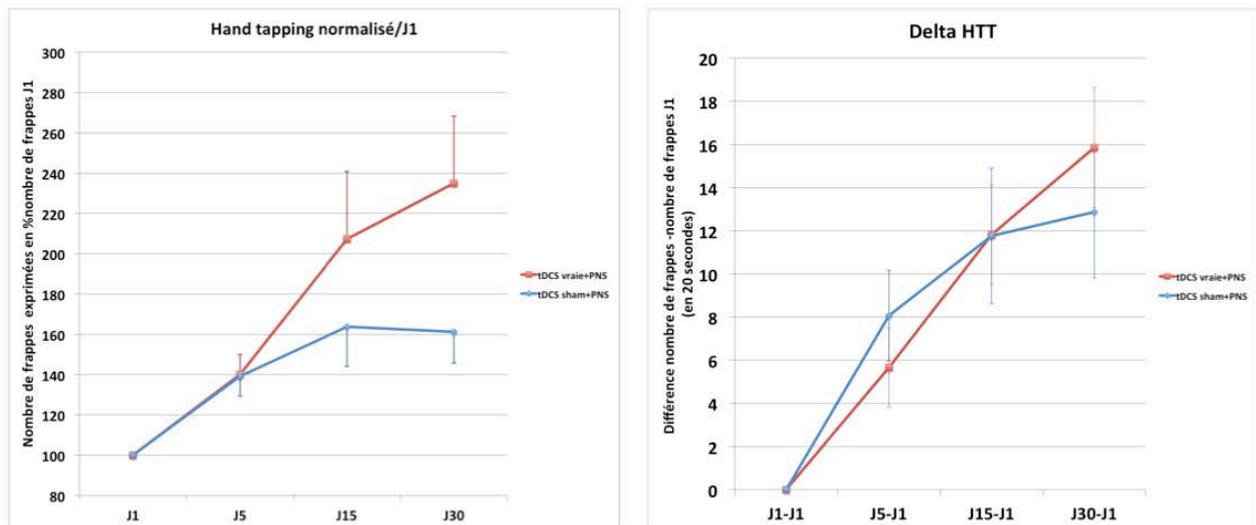


Figures 11 et 12

Pour ce test, on retrouve aussi la même tendance que pour le JTT avec une discrète différence sur les deltas de performance apparaissant au J15 et au J30 par rapport au J1 mais pas au J5 mais les différences n'atteignent pas le seuil de significativité (Test U de Mann et Withney : Delta J5-J1 :  $p = 0,4$ , Delta J15-J1 :  $p = 0,7$ ; Delta J30-J1 :  $p = 0,7$ ). Là encore, on constate que tous les patients ont une amélioration statistiquement significative de leurs performances motrices entre le J1 et le J30, ce qui se traduit par une diminution du temps de réalisation du test (ANOVA facteur TEMPS :  $p = 0,0001$  ;  $F = 14,04$ ), sans effet du facteur GROUPE ( $p = 0,7$  ;  $F = 0,14$ ). et sans interaction TEMPS x GROUPE ( $p = 0,7$ ,  $F = 0,28$ ).

### 3. Hand Tapping Test

Les 2 graphiques ci-dessous représentent les performances motrices au cours du temps en fonction de celles réalisées au J1 (à gauche, figure 13), ainsi que les différences moyennes de performances réalisées par les patients, par rapport à celles du J1 (à droite, figure 14). Ainsi l'augmentation du nombre de frappes répétées traduit une amélioration motrice.

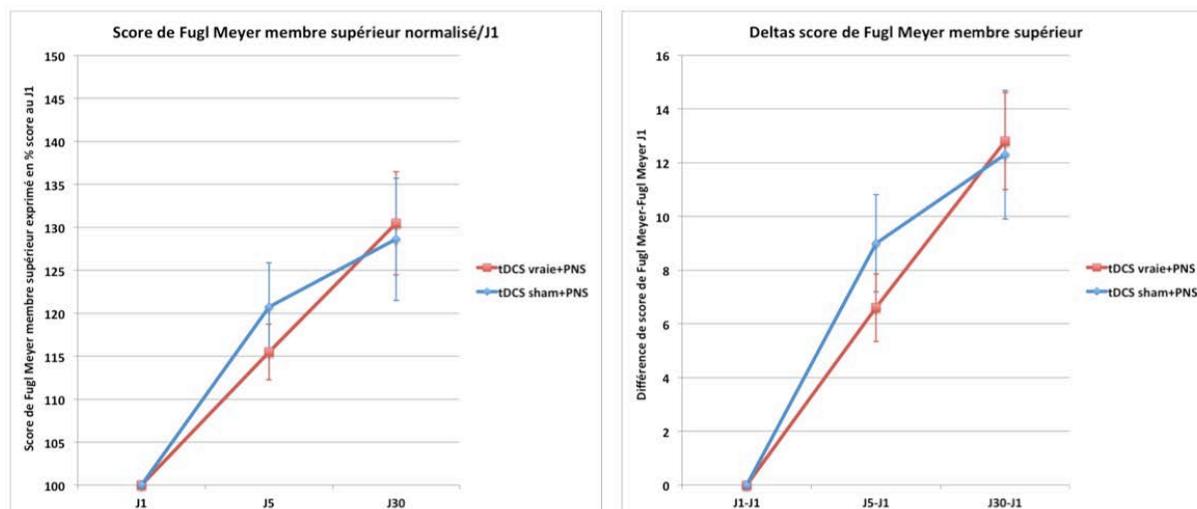


Figures 13 et 14

Comme pour les autres tests moteurs, on retrouve la même tendance avec une amélioration plus rapide dans le temps au J15 et J30 mais pas de différence significative entre les deux groupes sur les deltas (Test U de Mann et Withney : Delta J5-J1 :  $p = 0,06$ , Delta J15-J1 :  $p = 0,7$  ; Delta J30-J1 :  $p = 1$ ). Seul le facteur TEMPS est statistiquement significatif sur l'ANOVA ( $p = 0,0001$  ;  $F = 21,55$  ; pas d'effet GROUPE ( $p = 0,7$  ;  $F = 0,08$ ), ni d'interaction GROUPE x TEMPS ( $p = 0,2$  ;  $F = 1,44$ ))

#### 4. Score de Fugl Meyer

Les 2 graphiques ci-dessous représentent, dans chaque groupe, les scores moyens de Fugl Meyer du membre supérieur lors des différentes évaluations, en fonction de la valeur obtenue au J1 (à gauche, figure 15) et les deltas de performances moyens de chaque groupe, en fonction du score basal obtenu au J1 (à droite, figure 16).



Figures 15 et 16

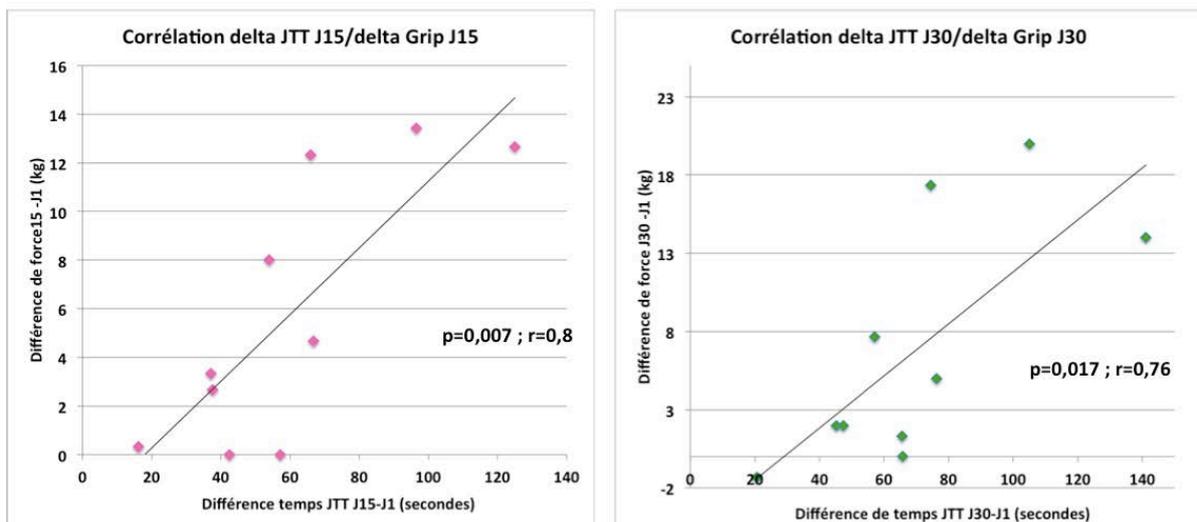
Le score diminue significativement pour les deux groupes entre le J5 et le J1 et entre le J30 et le J1 (ANOVA facteur TEMPS  $p = 0,0001$  ;  $F = 43,27$ ) mais de la même façon, il n'existe pas d'effet GROUPE ( $p = 0,7$  ;  $F = 0,13$ ) ni d'interaction TEMPS x GROUPE  $p = 0,06$ ,  $F = 4,03$ ).

Pour ce test, les patients présentaient des scores moyens au J1 à 47/66 ( $\pm 3,9$ ) dans le **groupe tDCS vraie+PNS**, et à 48,9/66 ( $\pm 2,5$ ) dans le **groupe tDCS sham+PNS**, atteignant respectivement 59,8/66 ( $\pm 1,21$ ) et 61,2/66 ( $\pm 0,82$ ) au J30.

Cette amélioration correspond donc à un gain de 12,8 points ( $\pm 1,8$ ) dans le **groupe tDCS vraie+PNS** et de 12,3 points ( $\pm 2,4$ ) dans le **groupe tDCS sham+PNS** (Test U de Mann et Withney : Delta J5-J1 :  $p = 0,4$  ; Delta J30-J1 :  $p = 0,8$ )

## G. Recherche de corrélations

La recherche de corrélations entre les différents tests comportementaux a permis de mettre en évidence une corrélation significative entre les différences de performances (delta J15-J1 (figure 17) et delta J30-J1 (figure 18)), obtenues pour le JTT et pour celles obtenues pour la force évaluée par le Handgrip test, et ce, seulement dans le **groupe tDCS vraie+PNS**, et pas dans le **groupe tDCS sham+PNS**. (J15 :  $p = 0,007$  ;  $r = 0,8$  ; J30 :  $p = 0,017$  ;  $r = 0,76$ )



Figures 17 et 18

Ce résultat suggère que même si les différences de performances pour le Handgrip test entre les deux groupes n'atteignent pas le seuil de significativité (contrairement au test JTT), il existe une tendance forte pour les 2 tests à aller dans le même sens.

## H. Performances motrices de la main saine

### 1. Analyse des performances à la baseline

L'analyse statistique ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre les performances basales des 2 groupes de patients. (Test *t* de Student : JTT J1 :  $p = 0,18$  ; Nine peg Hole J1 :  $p = 0,19$  ; Handgrip test J1:  $p = 0,75$  ; Hand Tapping Test J1 :  $p = 0,61$ )

Néanmoins, concernant le JTT, on constate que ces performances moyennes sont très nettement en deçà de celles attendues dans une population de même âge (Temps moyen de réalisation du JTT J1  $\pm$  SEM : **groupe tDCS vraie+PNS**: 47,07 sec  $\pm$  3,74 ; **groupe tDCS sham+PNS**: 41,22 sec  $\pm$  1,59)

Pour le Nine Peg Hole Test, moyennes de la main saine sont également déficitaires. (Temps moyen de réalisation J1 $\pm$  SEM) : **groupe tDCS vraie+PNS**: 29,55 sec  $\pm$  2,23 ; **groupe tDCS sham+PNS** : 25,96 sec  $\pm$  1,07) .

Ceci est également le cas pour la force (en kg) évaluée par le Handgrip Test (moyenne J1  $\pm$  SEM) : **groupe tDCS vraie+PNS** : 27,48 kg  $\pm$  3,54 ; **groupe tDCS sham+PNS**: 29,20 kg  $\pm$  3,58).

Pour le Hand Tapping Test au J1 (en 10 sec) l'évaluation retrouve un nombre de frappes répétées de 38,76  $\pm$  4,34 pour le **groupe tDCS vraie+PNS** et de 35,4  $\pm$  4,47 pour le **groupe tDCS sham+PNS**.

## 2. Evolution des performances de la main saine au cours du temps

L'ANOVA en mesures répétées ne montre pas d'effet significatif du GROUPE ni d'effet TEMPS x GROUPE pour chacun des tests réalisés. En revanche, il existe un effet significatif du facteur TEMPS pour tous les tests. (JTT :  $p = 0,0001$  ;  $F = 20,7$  ; Handgrip Test :  $p = 0,003$ ,  $F = 5,37$  ; Nine Peg Hole :  $p = 0,0001$  ;  $F = 16,84$  ; Hand Tapping Test :  $p = 0,02$  ;  $F = 3,4$ )

Le graphique ci-dessous (figure 19) représente les moyennes dans chaque groupe de temps de réalisation total du JTT avec la main saine lors des différentes évaluations. On constate qu'il existe, au cours du temps, une amélioration des performances de la main saine. (JTT J30 : **groupe tDCS vraie+PNS** : 38,66 sec  $\pm$  2,92 et **groupe tDCS sham+PNS** : 36,67 sec  $\pm$  1,5).

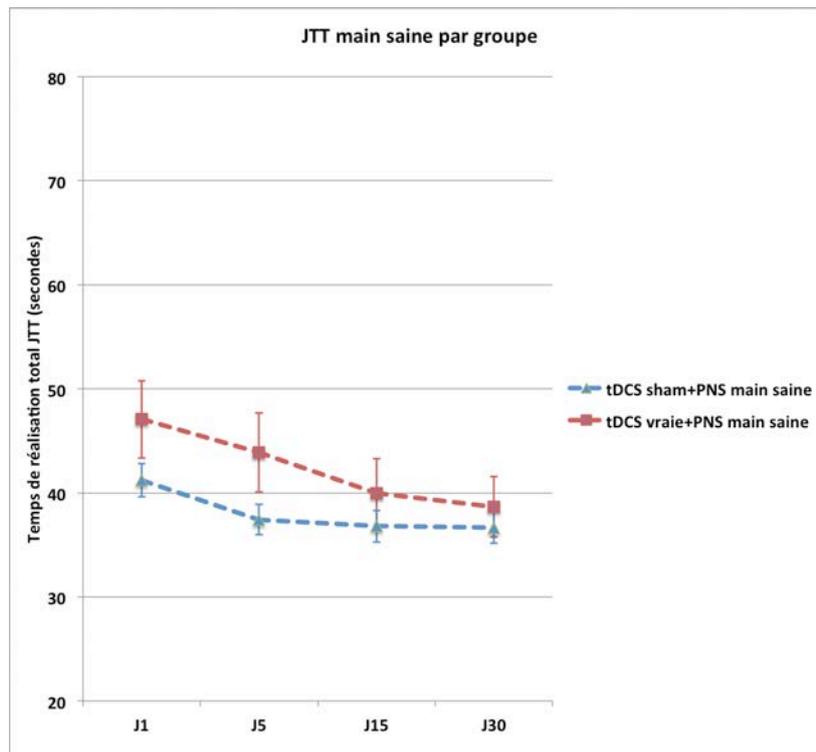


Figure 19 : Performances moyennes de la main saine pour le JTT dans chaque groupe

## I. Tests électrophysiologiques

Toutes les données brutes d'électrophysiologie sont présentées en annexe.

### 1. Paramètres d'excitabilité du faisceau corticospinal

#### a) Evolution temporelle des seuils moteurs

Si l'on s'intéresse à l'évolution de ces seuils au cours du temps, on constate qu'il existe une tendance globale à la diminution du RMT au cours du temps, ce qui est concordant avec les données de la littérature chez des patients en phase de récupération motrice après un infarctus cérébral. Les différences de RMT entre le J30 et le J1 n'atteignent pas le seuil de significativité.

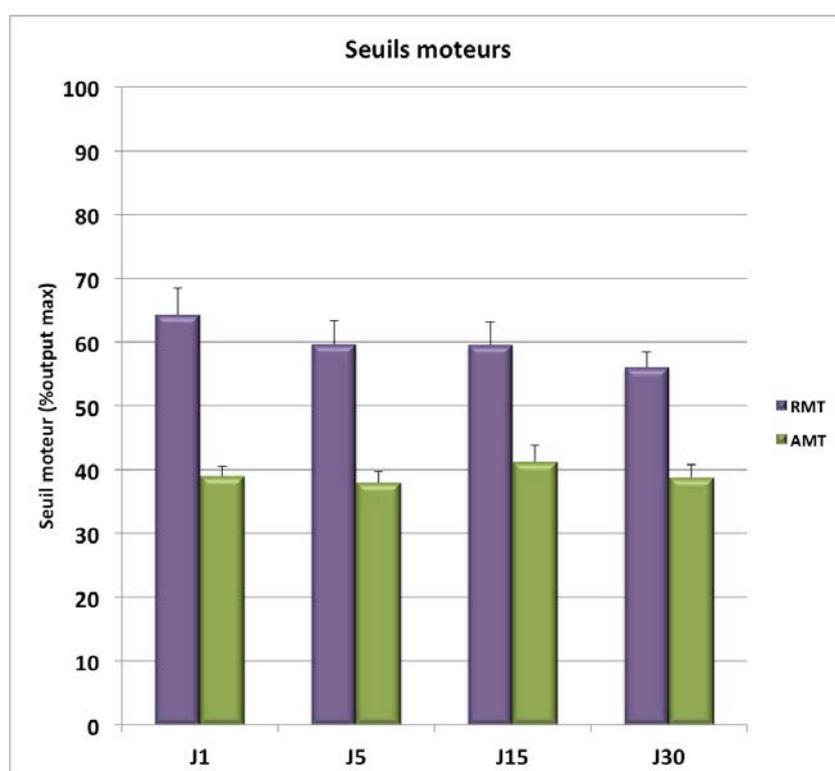


Figure 20 : Evaluation des seuils moteurs moyens au repos (RMT) et sous mouvement (AMT) des patients au cours des 4 évaluations (J1-J5-J15-J30)

b) RMT

Les RMT des patients sont exprimés en pourcentage de l'output maximal délivré par le stimulateur. Lorsqu'aucun PEM n'a pu être évoqué avec l'intensité maximale pouvant être délivrée par le stimulateur, le RMT était défini à 100%<sup>78</sup>. Au J1, seuls 3 patients n'avaient pas de PEM à 100% de l'output maximal du stimulateur (VJ03 et MG09 dans le **groupe tDCS vraie+PNS** et AA02 dans le **groupe tDCS sham+PNS**) et un seul d'entre eux au J5 (VJ03).

Sur l'histogramme ci-dessous (figure 21) sont représentées les valeurs moyennes des RMT de tous les patients (**en noir, ALL**), ainsi que groupe par groupe (**groupe tDCS vraie+PNS** et **groupe tDCS sham+PNS**).

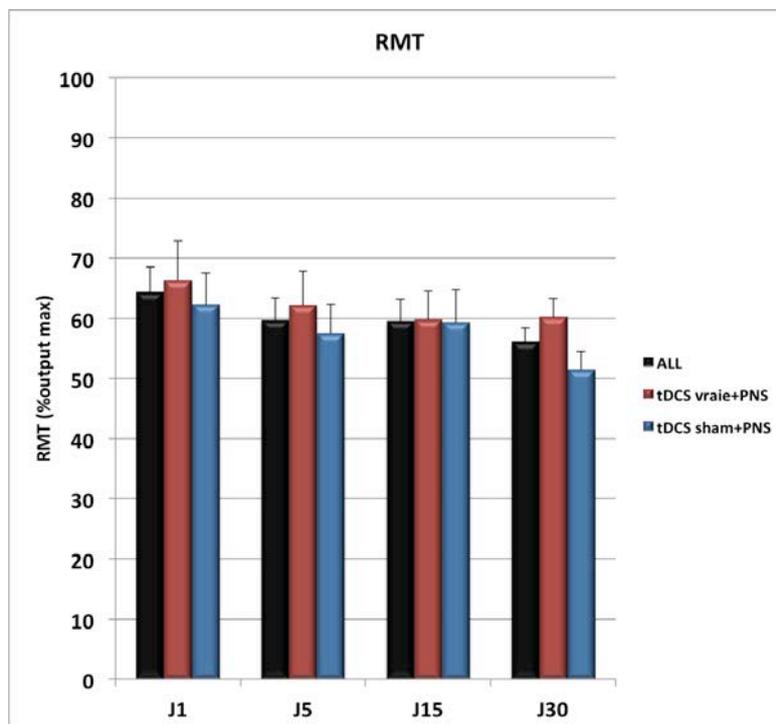


Figure 21 : Seuils moteurs au repos (RMT) chez tous les patients et dans chaque groupe au cours des 4 évaluations (J1-J5-J15-J30)

Au J1, le RMT moyen est évalué à  $66,3\% \pm 6,6\%$  pour le **groupe tDCS vraie+PNS** et à  $62,2\% \pm 5,3\%$  pour le **groupe tDCS sham+PNS**.

L'analyse statistique ANOVA mesures répétées n'a pas retrouvé d'effet du facteur TEMPS ( $F = 1,51; p = 0,22$ ) ni du facteur GROUPE ( $F = 2,27; p = 0,15$ ) et il n'existe pas d'interaction TEMPS x GROUPE ( $F = 0,92; p = 0,4$ ). Il existe une tendance à la diminution progressive du RMT au cours du temps qui n'est pas différente entre les deux groupes.

c) AMT

L'histogramme ci-dessous représente les AMT moyens des patients de manière globale (**all, en noir**), ainsi que de chacun des 2 groupes (**groupe tDCS vraie+PNS** et **groupe tDCS sham+PNS**), aux différents délais, en pourcentage de l'output maximal délivré par le stimulateur. Nous n'avons pu obtenir des données au J1 que pour 16 patients, car quatre n'ont pas été capables de maintenir une extension tonique du poignet. (VJ03 et MG09 : **groupe tDCS vraie+PNS**, AA02 et LJ10 : **groupe tDCS sham+PNS**)

On constate que ce paramètre est relativement stable dans le temps, avec des valeurs initiales entre les 2 groupes sans différence statistiquement significative. En effet l'ANOVA mesures répétées n'a pas mis en évidence d'effet de la variable TEMPS ( $F = 2,5 ; p = 0,06$ ) ni de la variable GROUPE ( $F = 0,3 ; p = 0,5$ ) et il n'existe pas d'interaction TEMPS x GROUPE ( $F = 1,3 ; p = 0,28$ ).

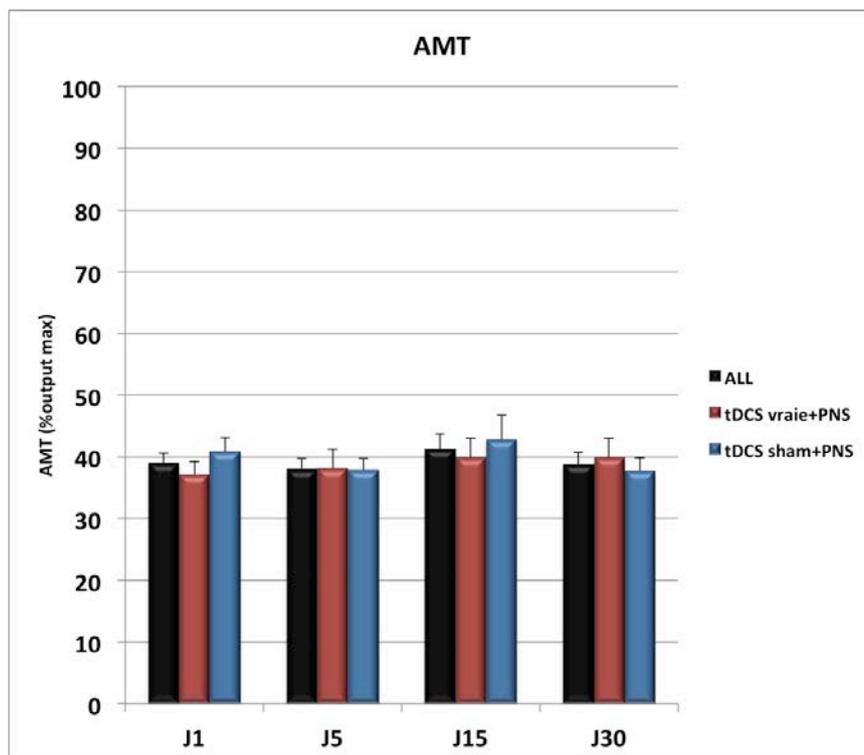


Figure 22 : : Seuils moteurs sous mouvement (AMT) chez tous les patients et dans chaque groupe au cours des 4 évaluations (J1-J5-J15-J30)

L'AMT moyen au J1 dans le **groupe tDCS vraie+PNS** est à  $37,1\% \pm 2,06\%$  et à  $40,88\% \pm 2,24\%$  dans le groupe **groupe tDCS sham+PNS**.

d) Courbes en intensité

La courbe en intensité est un paramètre qui reflète le niveau de l'output moteur c'est-à-dire le niveau global d'excitabilité du faisceau cortico-spinal.

Sur le graphique ci-dessous (figure 23), sont représentées les courbes en intensités moyennes au cours de chacune des évaluations, tous patients confondus.

La surface des PEM est exprimée en fonction du PEM maximum obtenu au cours des différentes évaluations. En abscisse, sont représentées les intensités de stimulation, en pourcentage du RMT.

Nous avons pu obtenir des données exploitables pour 10 patients au J1 (5 patients dans chaque groupe) et pour 14 patients au J30 (7 patients dans chaque groupe).

Certaines données n'ont pu être utilisées du fait de contraintes techniques, ou du fait de l'impossibilité de réaliser cette courbe chez des patients ayant un seuil moteur trop élevé.

Si l'on s'intéresse à l'évolution moyenne au cours du temps (2 groupes confondus), on constate que la pente de cette courbe a tendance à augmenter entre le J1 et le J5, de manière concomitante à la période de récupération motrice maximale des patients. (figure 23)

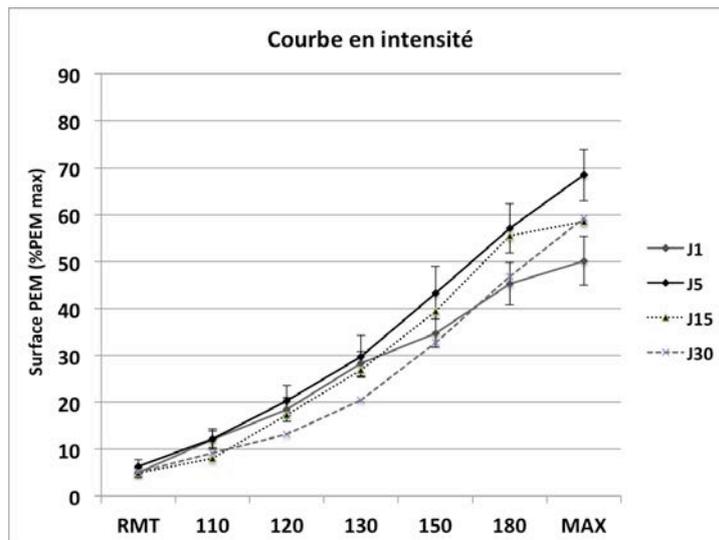


Figure 23

Les 4 graphiques suivants (figure 24) représentent les courbes en intensité moyennes pour chaque groupe de patients, aux différents délais (J1, J5, J15 et J30). Il n'existe pas de différence significative d'excitabilité entre les 2 groupes de patients.

En effet, l'analyse statistique n'a pas montré d'effet GROUPE ( $F = 0,07$  ;  $p = 0,78$ ) ou d'effet TEMPS ( $F = 1,92$  ;  $p = 0,13$ ) et pas d'interaction GROUPE x TEMPS ( $F = 0,7$  ;  $p = 0,5$ ) notamment pour les valeurs d'intensités maximales de stimulation (150%, 180% et output max).

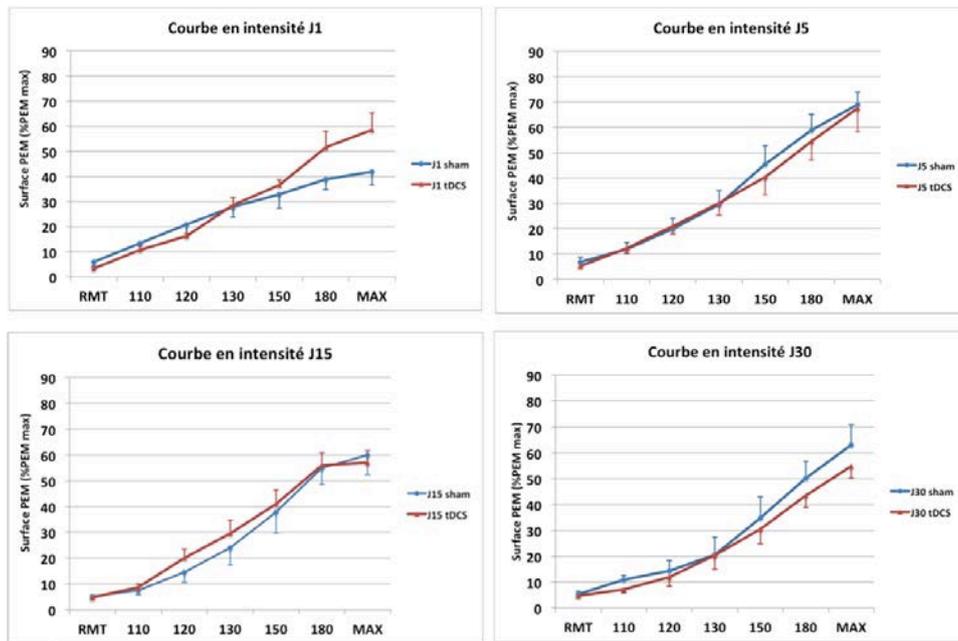


Figure 24

Les 2 graphiques suivants (figure 25) représentent ces mêmes courbes en intensités au J1 et au J5 dans le **groupe tDCS vraie+PNS** (à gauche) et le **groupe tDCS sham+PNS** (à droite).

Dans le **groupe tDCS vraie+PNS**, les 2 courbes sont à peu près superposables au J1 et au J5. En revanche, on constate que dans le **groupe tDCS sham+PNS**, au J5, la pente de la courbe est plus raide qu'au J1. Cependant, il n'existe aucune différence significative entre les 2 groupes ni entre les différentes évaluations intragroupe.

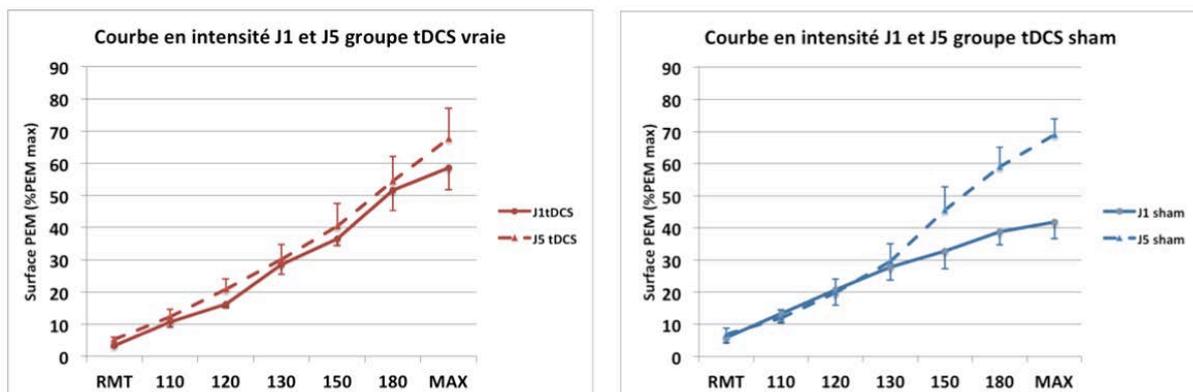


Figure 25

## 2. Paramètres d'excitabilité intra-corticale : SICI et ICF

### a) Surface des PEM tests

En ce qui concerne la surface du PEM test, l'ANOVA n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour les variables GROUPE ( $F = 0,02$  ;  $p = 0,8$ ), TEMPS ( $F = 0,2$  ;  $p = 0,8$ ) ni d'interaction GROUPE x TEMPS ( $F = 0,3$  ;  $p = 0,7$ ), ce qui signifiait que la surface moyenne du PEM de référence « test » (à partir duquel on calcule le pourcentage d'inhibition du PEM « conditionné » pour un délai de 3 ms entre les deux stimulations ou le pourcentage de facilitation du PEM « conditionné » pour le délai 10 ms), était comparable entre chacune des évaluations d'une part et entre les deux groupes d'autre part quelle que soit le moment de sa mesure (J1-J5-J15-J30).

### b) SICI et ICF : données globales

Nous avons pu obtenir des valeurs électrophysiologiques pour 14 patients au J1 (n= 8 **groupe tDCS vraie+PNS**, n=6 **groupe tDCS sham+PNS**), 15 patients au J5 (n=8 **groupe tDCS vraie+PNS**, n=7 **groupe tDCS sham+PNS**), 16 patients au J15 (n=9 **groupe tDCS vraie+PNS**, n=7 **groupe tDCS sham+PNS**) et 14 au J30 (n= 8 **groupe tDCS vraie+PNS**, n=6 **groupe tDCS sham+PNS**).

Dans le cas où les données n'ont pu être obtenues, les causes principales étaient soit une amplitude insuffisante du PEM test, soit des artefacts d'acquisition importants, rendant l'extraction des données impossible.

En ce qui concerne les paramètres d'excitabilité intra-corticale (SICI et ICF), les 2 histogrammes ci-dessous représentent les niveaux moyens d'inhibition (SICI, **à gauche**, figure 26) ou de facilitation (ICF, **à droite**, figure 27) intra-corticale, exprimés en pourcentage du PEM test, tous patients confondus, au cours des 4 évaluations. Toute valeur inférieure à 100% traduit donc une inhibition, à l'inverse, toute valeur supérieure à 100% exprime une facilitation.

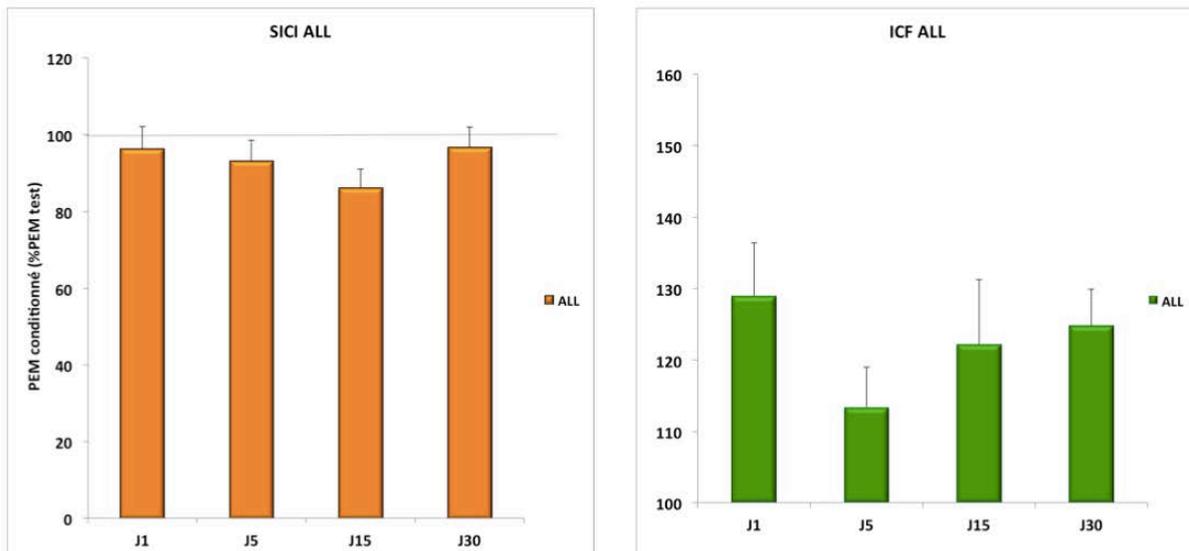


Figure 26 et 27

On constate qu'au J1, il existe une diminution très importante du niveau de la SICI, celle-ci ayant une valeur proche de 100%, c'est à dire une quasi disparition de cette inhibition. (chez le sujet sain, bien qu'il existe une grande variabilité interindividuelle, cette valeur est autour de 60 à 70%). Cette diminution de SICI est retrouvée jusqu'au J30 et semble donc stable dans le temps dans les 35 jours en moyenne après l'AVC.

En ce qui concerne l'ICF, son niveau varie de 115 % à 130 % en moyenne au cours des 4 évaluations ce qui correspond aux valeurs moyennes habituelles retrouvées chez les sujets sains, et qui est concordant avec les données de la littérature sur ICF et AVC.

c) SICI et ICF : données par groupe

Les histogrammes ci-dessous (figure 28) représentent les degrés de SICI et ICF, exprimées en pourcentage du PEM test, pour tous les patients, ainsi que groupe par groupe.

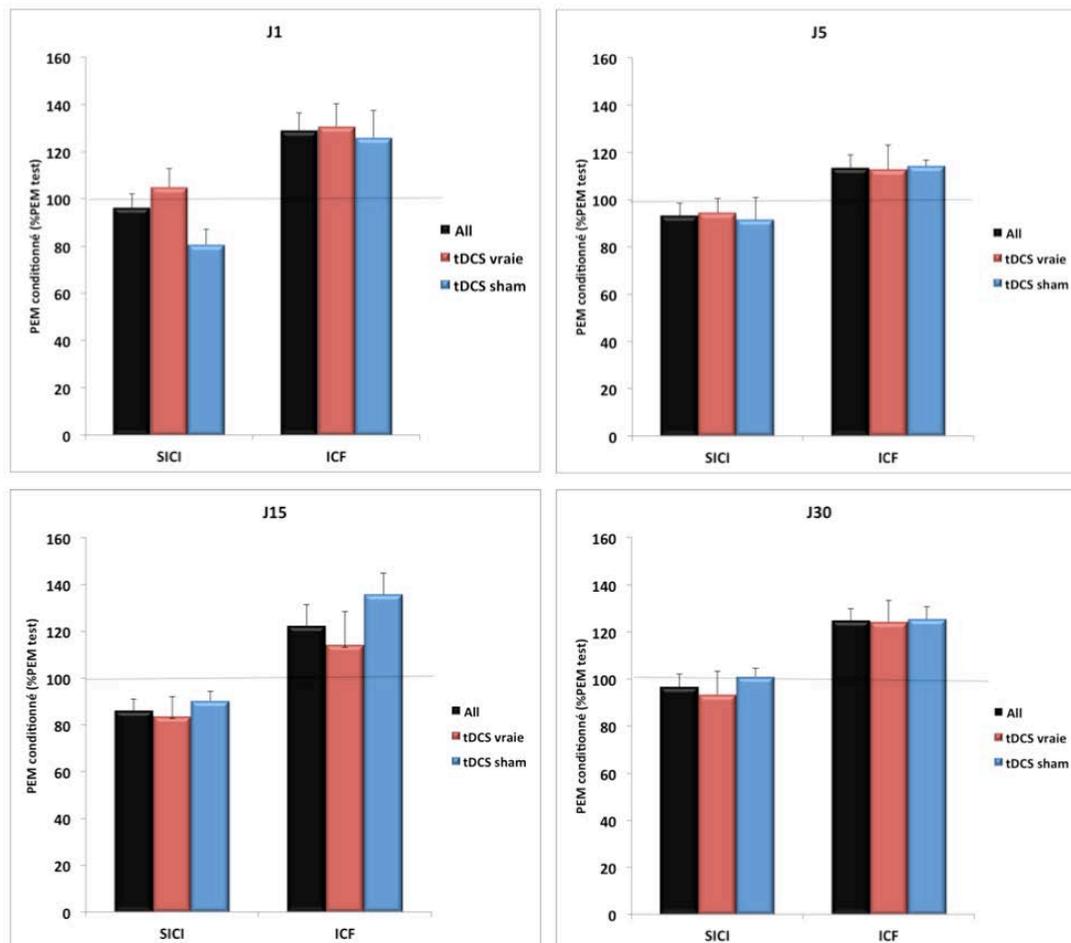


Figure 28 : SICI et ICF au cours de chaque évaluation pour tous les patients et groupe par groupe

On constate que le **groupe tDCS vraie+PNS** a une tendance à une diminution plus importante de la SICI au J1 par rapport au **groupe tDCS sham+PNS**, même s'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Lors des évaluations des J5, J15 et J30, les résultats de chacun des groupes sont tout à fait superposables.

L'ANOVA confirme l'absence d'effet du GROUPE (SICI :  $F = 0,36$ ,  $p = 0,5$  ; ICF :  $F = 0,36$ ,  $p = 0,85$ ), du TEMPS (SICI=  $F = 1,02$  ;  $p = 0,39$  ; ICF :  $F = 0,65$  ;  $p = 0,58$ ), et l'absence d'interaction GROUPE x TEMPS (SICI :  $F = 1,02$  ;  $p = 0,6$  ; ICF :  $F = 0,6$  ;  $p = 0,9$ )

## **IX. Discussion**

### **A. Tolérance**

#### **1. tDCS**

Cette étude nous a permis d'attester de l'excellente tolérance et de l'innocuité de la stimulation électrique transcrânienne, comme ce qui a précédemment été décrit dans la littérature<sup>125</sup>.

En effet, en dehors de légères sensations de picotements ou démangeaisons sous l'anode, déjà retrouvées dans la plupart des travaux ayant utilisé la tDCS, et ressenties par la majorité des sujets en début de stimulation, aucun autre effet secondaire n'a été à déplorer parmi les vingt patients inclus<sup>125</sup>.

Ces sensations de picotements duraient moins d'une minute en début de séance de stimulation et étaient retrouvées chez la plupart des patients, qu'ils soient randomisés dans le groupe « tDCS vraie+PNS » ou le groupe « tDCS sham+PNS ». Aucun d'entre eux n'a identifié la stimulation dont il bénéficiait, comme ce qui est classiquement retrouvé dans la littérature<sup>126</sup>.

Ceci permet donc de confirmer qu'il s'agit d'une bonne technique notamment pour un protocole en double aveugle du fait de l'excellente qualité du placebo de la tDCS, contrairement à la rTMS. En effet, la rTMS utilise des sondes différentes en fonction du type de stimulation, la sonde placebo étant plus légère et ne délivrant que des stimulations auditives, quand la sonde de stimulation vraie est capable d'entraîner des manifestations somato-sensorielles (contractions musculaires)<sup>126</sup>. Ainsi, les protocoles en double aveugle sont rendus plus difficiles.

Cette étude nous a également permis de confirmer que la stimulation tDCS est réalisable même en phase aigüe après un AVC, comme l'ont récemment démontré l'équipe de Rossi et al, et n'engendre pas d'effet secondaire particulier<sup>19</sup>.

Dans notre étude, nous n'avons rencontré aucun problème de brûlure cutanée dans le groupe ayant bénéficié de la stimulation « tDCS vraie », et cela, bien que les séances de stimulation aient été répétées 5 jours de suite. En effet, les séances répétées seraient un possible facteur de risque de lésion cutanée d'origine thermique, mais surtout lorsque des intensités autour de 2

mA sont utilisées<sup>210-212</sup>. Or, nous utilisons une intensité de stimulation de 1,2 mA et donc largement en deçà de cette limite .

Nous avons également pris le soin de bien humidifier le tissu éponge protégeant l'électrode avec une solution saline (NaCl 0,9%), et avons obtenu d'excellentes impédances en début de stimulation. (comprises entre 2,4 et 73 kOhm, impédance moyenne sur les 100 séances : 14,99 kOhm, cf annexe). Ceci nous a permis de nous affranchir d'un facteur de risque supplémentaire de brûlure, car la plupart des cas décrits dans la littérature sont survenus après humidification des électrodes par de l'eau et non du sérum physiologique<sup>210,211</sup>.

## **2. rEPNS**

En ce qui concerne la stimulation électrique périphérique répétitive à 5 Hz du nerf radial, elle a également été très bien tolérée. Cette stimulation étant sous-liminaire, les patients n'ont présenté aucun mouvement d'extension du poignet durant les différentes séances. Seule une contraction musculaire des muscles du bras, engendrée par effet local direct de la stimulation électrique a pu être constatée, sans que celle-ci n'ait été qualifiée de gênante ou désagréable.

Les électrodes en laiton recouvertes de tissu éponge, humidifiées à l'eau douce, permettaient d'éviter les sensations de « décharge électrique » qui sont parfois ressenties lors d'exams électromyographiques.

Nous avons en revanche été confrontés à une difficulté technique lors de l'étape de repérage du point moteur du nerf radial. Ce point moteur étant situé au niveau proximal du membre supérieur et le nerf cheminant de manière assez profonde, le repérage était d'autant plus difficile que le patient était corpulent. Néanmoins, tous les patients ont bénéficié de cette PNS.

## B. Faisabilité

L'originalité de ce travail a été d'une part d'utiliser pour la première fois en France un nouvel outil de stimulation cérébrale non invasive, la tDCS, afin d'évaluer son efficacité sur la récupération motrice de la main parétique et d'autre part d'évaluer son efficacité en phase aiguë après un AVC, ce qui n'avait jamais été fait au moment où le projet a été écrit. Cette étude pilote nous a permis de confirmer la facilité d'emploi de la tDCS, même à la phase aiguë d'un infarctus cérébral.

Du fait de l'acquisition d'un ordinateur portable équipé du logiciel SIGNAL 4, relié à une interface de petite taille, et grâce à la portabilité des stimulateurs délivrant la tDCS comme la stimulation périphérique, nous avons pu réaliser certaines séances de stimulation au lit du patient, sans aucune difficulté technique. Ces séances de stimulation étaient réalisées en général chez des patients assis dans le fauteuil de leur chambre, la tDCS n'imposant pas, contrairement à la rTMS, d'immobilisation de l'extrémité céphalique.

Seules les séances du J1 et du J5 nécessitaient un déroulement au sein du laboratoire d'électrophysiologie en raison de la réalisation des mesures en stimulation magnétique trans-crânienne. En effet, le stimulateur MAGSTIM 200° est difficilement transportable.

De plus, les patients devaient, lors de ces mesures, être confortablement installés et avoir la tête bien calée dans le fauteuil inclinable destiné à cet effet.

Comme nous l'avons déjà mentionné, en dépit de nombreux avantages par rapport à la rTMS, l'inconvénient majeur de la tDCS reste sa faible résolution spatiale et localisation anatomique. Nous avons tâché de nous affranchir au mieux de ce paramètre en repérant scrupuleusement sur le scalp le hotspot théorique du muscle ECR, identifié par TMS au J1.

Chaque jour, la marque réalisée au stylo feutre sur le scalp du patient était retrouvée sans difficulté, et si besoin était, nous renforçons cette marque afin d'être sûr qu'elle ne s'efface pas au fil des jours. Ceci permettait de replacer l'anode au même endroit, session après session.

Un autre inconvénient de la méthode réside dans l'existence de variations interindividuelles de conductivité, dues aux différences de chevelures, scalp, et épaisseur d'os, pouvant interférer avec le courant reçu au niveau cérébral.

En ce qui concerne les cheveux et le scalp, la vérification préalable d'une bonne impédance avant la séance nous a permis de nous affranchir d'un certain degré de déperdition électrique. Nous avons expérimenté avec l'une de nos patientes les « difficultés » d'une chevelure crépue (patiente KC05) mais, grâce à une bonne humidification du scalp et des éponges entourant les électrodes par du sérum salé isotonique, les impédances mesurées chez elle ont toujours permis la réalisation des séances de stimulation. (cf annexes)

En effet, le stimulateur tDCS nous informait systématiquement de l'impédance en début de séance, disposant d'une sécurité qui empêchait la délivrance du courant si celle-ci était trop élevée.

La période d'inclusion initialement prévue était de 1 mois après l'AVC, mais nous avons constaté qu'il était nécessaire de recruter les patients de manière plus précoce après l'infarctus cérébral, afin de pouvoir réaliser les séances de stimulation au cours de l'hospitalisation. Ainsi le délai moyen d'inclusion a été de 5 jours après l'AVC.

De plus, ce court délai nous a permis de recruter des patients présentant une certaine homogénéité en terme de « pente de récupération ».

Espérer montrer une différence significative entre les deux groupes en phase aigüe de récupération était un gros challenge, compte tenu de nos critères d'inclusion. En effet, si les patients avaient eu un déficit initial trop léger, du fait de la plasticité naturelle permettant une récupération motrice très rapide, il aurait alors été impossible de montrer un éventuel bénéfice supplémentaire apporté par une technique de neuromodulation, du fait d'un effet « plafond ». À l'inverse, si les patients avaient présenté un déficit initial trop lourd, ils n'auraient pas pu réaliser les tests à la *baseline*, et il aurait alors été impossible d'évaluer de façon « scientifique », avec des critères d'évaluation pertinents, l'efficacité éventuelle de la neuromodulation (dont les travaux précédents ont montré des pourcentages d'amélioration apportés de taille modérée (10-20 % max)).

Nous avons réussi à surmonter cette première difficulté en arrivant à recruter en 2 ans 20 patients correspondant à nos critères d'inclusion très stricts « ni trop lourds, ni trop légers ».

## C. Homogénéité des groupes

La deuxième difficulté de ce travail était d'obtenir deux groupes homogènes en terme de déficit initial, une part étant attribuable au hasard du à la randomisation des patients dans un groupe ou dans l'autre.

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les performances motrices initiales de nos 2 groupes pour la plupart des tests comportementaux, ni entre les paramètres d'excitabilité corticale.

Seul pour le Handgrip test, il existe une différence significative entre les deux groupes lors de l'évaluation initiale, les patients du groupe « tDCS sham+PNS » étant plus performants que les patients de l'autre groupe (Moyenne groupe « tDCS vraie+PNS » :  $17,4 \text{ kg} \pm 1,6$ , groupe « tDCS sham+PNS » :  $10,15 \text{ kg} \pm 1,6$ ).

Toutefois, en dépit de l'hypersélection de nos patients en terme de déficit (score de Fugl Meyer membre supérieur moyen :  $48/66 \pm 1,8$ , range : 29-60), nos résultats montrent que leurs performances motrices initiales évaluées avec les tests moteurs choisis pour cette étude se situaient dans une gamme finalement assez large. (figures 2 et 3)

## D. Amélioration plus importante du groupe « tDCS vraie+PNS » pour le JTT

### 1. Choix du critère de jugement principal

Nous constatons dans cette étude que le groupe de patients ayant bénéficié de la stimulation « tDCS anodale vraie+PNS » présente une amélioration statistiquement plus importante des performances motrices évaluées par le test de Jebsen et Taylor au J15 et au J30, par rapport à l'amélioration retrouvée dans le groupe « tDCS sham+PNS ».

Nos résultats confirment que le choix du JTT comme critère de jugement principal était pertinent par rapport aux autres tests moteurs, puisqu'il est le seul à avoir été suffisamment sensible pour montrer des différences significatives en phase aigue, période où les patients ne présentaient pas un déficit moteur stable.

En effet, il s'agit d'un test sensible<sup>208</sup>, fiable, validé, et utilisé dans le cadre de protocoles de rééducation fonctionnelle<sup>213-216</sup>, évaluant les fonctions motrices de la main.

Sur le plan anatomique, l'exécution des tâches motrices du JTT serait sous-tendue par des projections corticospinales issues de M1<sup>217,218</sup>.

Les sous-tests composant le JTT font référence à des activités de la vie quotidienne, nécessitant une certaine habileté du membre supérieur, tant au niveau proximal que distal.

## **2. Corrélation entre amélioration du JTT et amélioration fonctionnelle**

Alors que certains des sous-tests explorent plus volontiers les mouvements fins de la distalité du membre supérieur (ramasser des petits objets, déplacer des haricots), d'autres au contraire, évaluent la proximalité (déplacement de boîtes de conserve). Ainsi, le JTT constitue un test permettant d'appréhender de manière globale la fonctionnalité du membre supérieur et certains travaux ont pu démontrer qu'en période de récupération après un AVC, l'amélioration du temps de réalisation du JTT est très bien corrélée avec un gain fonctionnel<sup>215,216</sup>.

La mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative dans le groupe « tDCS vraie+PNS » nous paraît donc être un élément intéressant, cette amélioration du JTT pouvant, au vu de ces données de la littérature, apporter un gain fonctionnel aux patients et ce d'autant plus que nous mettons en évidence une différence au J15 et au J30, suggérant un possible effet prolongé de la polarisation anodale.

## **3. Intérêt de la tDCS en phase aigue ?**

Parmi les études ayant évalué l'effet de la tDCS après un AVC, bon nombre d'entre elles ont utilisé le JTT comme critère de jugement principal, chez des patients présentant un déficit modéré, en phase chronique de récupération post-AVC<sup>13,15,17,179</sup>.

Cependant, en ce qui concerne la phase aigue, la seule publication disponible à ce jour n'a étudié que des patients présentant des déficits moteurs bien plus sévères que ceux de notre population, sans mise en évidence d'effet significatif de la stimulation<sup>19</sup>. Ces patients, évalués sur le plan moteur par le score de Fugl Meyer, présentaient des infarctus cérébraux en rapport

avec une occlusion de l'artère sylvienne, la plupart étant responsables de lésions corticales ou cortico-sous-corticales étendues.

Plusieurs questions méritent alors être soulevées : la tDCS améliore-t-elle plus les patients présentant des déficits légers à modérés ? Est-elle plus efficace chez des patients présentant une lésion sous-corticale ?

Notre étude n'était pas construite pour répondre à ces questions et nous ne pouvons donc pas avancer d'hypothèse. Néanmoins, des travaux récents en rTMS<sup>91</sup> et en tDCS<sup>184</sup> laissent à penser que les stimulations non invasives pourraient peut-être trouver un intérêt plus important chez les patients présentant des lésions sous-corticales. On peut tout à fait comprendre que l'existence d'une lésion corticale, *a fortiori* si elle est étendue, puisse limiter les effets des stimulations non invasives, du fait de l'absence de tissu cérébral sous-jacent à moduler. Des études ultérieures seront donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

#### **4. Rémanence de l'effet de la tDCS dans le temps**

Nos résultats montrent un effet additionnel sur la pente naturelle de récupération motrice, prolongé dans le temps, apporté par la tDCS anodale couplée à la rEPNS. L'analyse statistique par ANOVA ne montre pas de différence sur le facteur GROUPE, les deux groupes de patients étant très améliorés lorsque l'on compare leurs performances au J5, J15 ou au J30 par rapport à leurs performances basales (J1).

Toutefois, la significativité de l'interaction TEMPS x GROUPE et les résultats des analyses *post-hoc* pour le JTT montrent que le groupe « tDCS vraie+PNS » s'améliore plus vite (pente de récupération plus « raide ») entre le J15 et le J5 ainsi qu'entre le J30 et le J5 par rapport au groupe « tDCS sham+PNS ». Ceci suggère donc fortement un effet bénéfique additionnel apporté par la tDCS en phase aiguë post-AVC.

Cette amélioration plus rapide pourrait trouver un intérêt important, même chez des patients à bon pronostic de récupération, notamment en terme médico-économique. En effet, la plupart des patients inclus dans cet étude, en dépit d'un déficit restant modéré, nécessitaient une prise en charge en rééducation fonctionnelle. Une récupération plus rapide pourrait alors permettre de diminuer la durée de séjour en centre de rééducation.

Par ailleurs, nos résultats démontrent que les post-effets induits par la tDCS en phase aigue peuvent se prolonger au moins jusqu'au 25<sup>ème</sup> jour après la fin de la stimulation, voire même peut-être se consolider.

L'évaluation de l'effet de la tDCS dans le temps était le deuxième objectif de cette étude, les travaux précédents, à ce jour peu nombreux, s'étant limités à évaluer l'efficacité sur des durées beaucoup plus courtes.

Ainsi, Boggio et al ont retrouvé une amélioration des performances motrices évaluées sur le JTT pouvant se prolonger jusqu'à 2 semaines, après des séances quotidiennes répétées 5 jours de suite, mais ce travail a été réalisé en utilisant une stimulation tDCS cathodale (et non anodale), chez des patients en phase chronique d'AVC (40 mois en moyenne) et donc stables, ce qui n'est pas le cas de notre population<sup>13</sup>.

En phase subaigue après un infarctus cérébral (patients inclus dans les 2 mois après un AVC), Kim et al ont récemment retrouvé un effet prolongé jusqu'à 6 mois sur le score de Fugl Meyer, après 10 sessions de tDCS cathodale, sans démonstration d'effet au décours immédiat des séances de stimulation. Pour expliquer ces résultats, les auteurs suggèrent que la mise en évidence d'un éventuel effet bénéfique de la tDCS de manière précoce a pu être masqué par l'importante récupération spontanée de leurs patients<sup>184</sup>.

De la même manière, nous avons été surpris de ne pas retrouver de différence entre nos 2 groupes à l'issue immédiate des 5 séances de stimulation tDCS, concernant l'amélioration de leurs performances motrices.

Cette absence de différence significative peut être expliquée par plusieurs éléments. Tout d'abord, nous n'avons étudié qu'un faible échantillon de patients, et nous manquons peut-être de puissance statistique pour démontrer une différence entre nos 2 groupes durant cette période « hyperaigue ». De plus, les 5 premiers jours après l'inclusion correspondaient à la phase de récupération maximale du déficit moteur initial, au cours de laquelle le cerveau est le siège d'une intense plasticité naturelle, surtout pour des patients ne présentant pas de lésions étendues et de déficit massif, et dont le pronostic initial de récupération était *a priori* excellent. Ainsi, comme dans l'étude de Kim et al, l'existence d'une amélioration drastique dans nos 2 groupes de patients entre le J1 et le J5 ne permet peut-être pas de mettre en évidence de différence significative entre eux à l'issue immédiate des séances de stimulation<sup>184</sup>.

## **5. Absence d'effet « plafond »**

En dépit d'un déficit moteur évalué par le score NIHSS restant très modéré à la phase initiale (moyenne  $\pm$  SEM  $3 \pm 1,5$ , on constate que les patients inclus, âgés en moyenne de 65 ans (67 ans  $\pm 10$  dans le groupe « tDCS vraie+PNS » et 62 ans  $\pm 12$  dans le groupe « tDCS sham+PNS ») avaient un temps de réalisation moyen du JTT au J1 évalué à 109,2 secondes  $\pm 9,7$  (respectivement 124,5  $\pm 10,3$  dans le groupe « tDCS vraie+PNS » et 93,9 secondes  $\pm 14,8$  dans le groupe « tDCS sham+PNS »), pour atteindre 51,5 secondes  $\pm 2,4$  au J30 (respectivement 54,6  $\pm 2,84$  et 48,4  $\pm 3,58$  secondes pour chaque groupe).

Hackel et al ont évalué les valeurs théoriques moyennes attendues pour le JTT chez des sujets sains, âgés de 60 à 89 ans. Cette équipe a mis en évidence une diminution des performances avec l'âge, les valeurs moyennes obtenues chez ces individus différant en fonction de la main étudiée (dominante ou non dominante) mais aussi du sexe. Les valeurs normales pour la tranche d'âge correspondant à nos patients (60-69 ans) se situent entre 28,9 et 34,9 secondes en moyenne, lorsque l'on considère les 6 sous-tests du JTT que nous leur avons fait réaliser<sup>207</sup>. Ainsi, à la lecture de ces données, l'amélioration plus importante retrouvée dans le groupe « tDCS vraie+PNS », notamment au J30, ne nous semble pas pouvoir être imputée à un « effet plafond » des performances du groupe « tDCS sham+PNS ». En effet, on constate que nos 2 groupes de patients restent très déficitaires même au J30, en comparaison à la population de référence évaluée par Hackel.

## **6. Latéralité de la main atteinte**

Il nous semble important de mettre en exergue que la randomisation n'a pas permis d'obtenir une répartition parfaite des déficits de la main dominante et non dominante entre nos 2 groupes de patients. Tous nos patients étaient droitiers, à l'exception d'un sujet ambidextre (MJ12, groupe « tDCS sham+PNS »).

Dans le groupe « tDCS vraie+PNS », seuls 2 patients présentaient un déficit de la main dominante contre 5 dans le groupe « tDCS sham+PNS » (tableaux 7 et 8). Néanmoins, d'après les données retrouvées par Hackel et al, il n'existe que peu de différences entre les performances de la main dominante et non dominante, lorsque la tâche d'écriture du JTT n'est pas réalisée<sup>207</sup>. Or, à l'instar de la plupart des études réalisées dans l'AVC, ce sous-test n'était

pas effectué par nos patients, afin de s'affranchir d'éventuels biais liés à l'existence d'un trouble du langage<sup>13,16,138</sup>.

Nous ne pouvons donc pas savoir avec certitude dans quelle mesure cette répartition inégale de la latéralité du déficit moteur a pu influencer sur nos résultats, cependant sa place nous semble faible dans l'amélioration plus importante constatée dans le groupe tDCS vraie+PNS.

## **7. Effet de la tDCS chez le sujet âgé**

Il a récemment été démontré chez le sujet sain, qu'une session unique de tDCS anodale appliquée à l'hémisphère dominant est capable d'améliorer le temps de réalisation du JTT et ce, d'autant plus que les patients sont âgés, les sous-tests impliquant la motricité la plus fine bénéficiant le plus de la stimulation<sup>219</sup>.

Cependant, chez le patient hémiparétique post-AVC, cet effet reste à démontrer. Après une lésion cérébrale, la plasticité serait meilleure chez les plus jeunes, en particulier chez les enfants<sup>220</sup>, l'âge étant un déterminant important de la récupération motrice. De plus, le rééquilibrage de la balance inter-hémisphérique<sup>221</sup>, les capacités d'apprentissage et l'effet des stimulations non invasives seraient meilleurs chez les sujets plus jeunes par rapport aux sujets âgés<sup>222-224</sup>.

Dans cette étude, nous constatons un effet bénéfique de la stimulation tDCS. Néanmoins, nous n'avons pas un échantillon de patients suffisant pour rechercher un effet de l'âge sur l'amélioration des performances motrices. Cet élément, s'il pouvait être démontré, constituerait un intérêt supplémentaire à cette méthode de stimulation, du fait de la plus forte prévalence de la pathologie vasculaire cérébrale ischémique chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune.

E. Absence de résultats significatifs sur les autres tests moteurs : tests moins sensibles ?

Le JTT, test sensible, est le seul à avoir permis de mettre en évidence une différence significative entre nos 2 groupes de patients.

Parmi les autres tests comportementaux réalisés dans cette étude, le NPH nous semble être un bon test de dextérité manuelle, très sensible, mais il n'est applicable qu'à des sujets ayant un déficit encore plus léger que celui présenté par nos patients. Ainsi, seuls 14 patients étaient capables d'effectuer ce test au J1.

Au J30, on constate que notre population garde des performances déficitaires, le temps moyen de réalisation étant de 38 sec  $\pm$  3,5 (J30 : groupe « tDCS vraie+PNS » : 40,7 sec  $\pm$  3,7) ; groupe « tDCS sham+PNS » : 35,95 sec  $\pm$  5,49) alors que chez le sujet sain âgé de 60 à 70 ans, il est évalué entre 19 et 22 secondes, en fonction de la main testée et du sexe<sup>225</sup>.

L'absence de différence mise en évidence entre les 2 groupes de sujets peut donc être liée à un manque de sensibilité du test, ainsi qu'au faible nombre de sujets évalués. En revanche, il ne semble pas exister d'effet plafond au vu des données de la littérature disponible.

Concernant le Hand Tapping Test, nous avons constaté une grande variabilité interindividuelle dans sa réalisation au J1, ne semblant pas pouvoir être expliquée uniquement par une différence de sévérité du déficit moteur, contrairement aux autres tests. D'autres facteurs tels que l'âge peuvent avoir influencé la vitesse d'exécution ce test<sup>226</sup>. De plus, tous les patients n'étaient pas capable de le réaliser au J1. (n=18)

Le Handgrip Test, explorant la force de préhension de la main, nous est apparu comme un bon test, car réalisable par tous les patients au J1, rapide, simple, et probablement assez fiable. En effet, nous avons retrouvé une bonne corrélation entre les performances motrices évaluées par le JTT (gold standard dans ce type d'étude) et par le Handgrip Test, lors des 4 évaluations (mêmes tendances et bonnes corrélations significatives entre les deltas d'amélioration du JTT et les deltas d'amélioration du Grip test dans le groupe « tDCS vraie+PNS » uniquement). Cependant ce test n'était probablement pas assez sensible pour notre population, aucune différence significative n'étant retrouvée entre les deux groupes.

En outre, l'existence de la forte corrélation entre JTT et Handgrip Test suggère qu'il pourrait tout de même exister une amélioration plus importante de la force dans le groupe « tDCS vraie+PNS » par rapport au groupe « tDCS sham+PNS », en dépit de la différence existant entre nos 2 groupes à la *baseline*, et de l'absence de différence statistiquement significative au cours du temps.

Cette absence de significativité statistique nous est apparue surprenante au vu du pourcentage d'amélioration supplémentaire des performances motrices constaté dans le groupe « tDCS vraie+PNS » par rapport à l'amélioration spontanée (ou due à la stimulation radiale seule). En effet, nous avons retrouvé dans ce travail, une amélioration de l'ordre de 40 % au J15 et au J30 pour ce test alors qu'elle n'est que de 10 % pour le JTT.

Cette amélioration considérable dans le groupe « tDCS vraie+PNS » peut probablement s'expliquer par l'existence de moins bonnes performances dans ce groupe au J1 par rapport au groupe « tDCS sham+PNS », qui contribuent à majorer les différences entre les deux groupes lors des différentes évaluations (figures 9 et 10).

En revanche, cette différence ne nous semble pas avoir été majorée par un effet « plafond » sur le groupe « tDCS sham+PNS ». En effet, Gunther et al<sup>227</sup> ont évalué les performances obtenues chez des sujets sains pour ce test. Pour des sujets de même tranche d'âge que nos patients, la force moyenne est estimée dans cette étude à 43 kg chez les hommes et 25 kg chez les femmes.

Les données avancées dans ce travail doivent toutefois être pondérées : en effet on constate dans l'étude de Marque et al que les performances moyennes pour le Handgrip Test retrouvées dans la groupe contrôle sont de 27 kg. (10 hommes et 6 femmes, d'âge moyen 65 ans  $\pm 15,7$ )

Notre population était constituée de 14 patients de sexe masculin et de 5 de sexe féminin. Ainsi, comme pour le JTT et le Nine Peg Hole Test, nous mettons en évidence que nos patients restent déficitaires même au J30, la force moyenne étant évaluée chez eux à 20,2 kg  $\pm 1,8$  (J30 : groupe « tDCS vraie+PNS » : 17,7  $\pm 2,02$  ; groupe « tDCS sham+PNS » : 22,47  $\pm 2,8$ ), donc largement en deçà des performances attendues pour cette population, qu'il s'agisse d'une population féminine et *a fortiori* d'une population à prédominance masculine.

Enfin, concernant le score de Fugl Meyer, l'ANOVA ne montre qu'un effet du facteur TEMPS sans mise en évidence d'un effet GROUPE ni d'une interaction TEMPS x GROUPE. Ceci est vraisemblablement en partie dû à notre faible échantillon, mais probablement aussi à un effet plafond car certains patients présentaient déjà lors de la première évaluation de

bonnes performances pour ce test. Au J30, 12 patients avaient un score supérieur ou égal à 60/66, ce qui a pu contribuer à l'absence de différence entre les 2 groupes.

Ce score, qui évalue préférentiellement des déficits assez lourds, ne dispose vraisemblablement pas d'une sensibilité assez importante pour mettre en avant une parésie légère, comme celle présentée par nos patients.

## F. Couplage de la rEPNS à la tDCS

### 1. Choix de la stimulation du nerf radial

Dans la plupart des études, la stimulation nerveuse périphérique répétitive est appliquée sur les nerfs médian et/ou cubital, dont le repérage et la stimulation sont aisés. Néanmoins, dans notre travail, nous avons choisi de stimuler le nerf radial dans le but de stimuler les extenseurs du poignet.

En effet, lors d'un AVC, il existe en général un déficit prédominant sur les muscles extenseurs au membre supérieur et entre 1/3 et 2/3 des patients ne récupèrent aucune motricité au niveau de ce membre. Cette absence de récupération est pour partie liée à une prédominance du déficit sur les mouvements d'extension de la main et des doigts<sup>228,229</sup>.

Or, la récupération de mouvements d'extension serait le meilleur facteur pronostique de récupération motrice globale du membre supérieur après un AVC<sup>230</sup>, comme l'ont démontré certaines méthodes de rééducation fonctionnelle centrée sur ces muscles<sup>231</sup>.

### 2. Intérêt du couplage de la tDCS à la PNS ?

Dans ce protocole, nous avons associé la stimulation électrique transcrânienne du cortex ipsilésionnel à une stimulation nerveuse périphérique répétitive (rEPNS) du nerf radial du côté parétique, en référence aux travaux de Rizzo et al. (*Third international conference on Transcranial magnetic stimulation and direct current stimulation, 2008, Göttingen*)

En effet, cette équipe a appliqué à 10 sujets sains droitiers, une stimulation tDCS (anodale ou cathodale) associée à une rEPNS (nerf médian, 5 Hz) pendant 5 minutes. Les auteurs ont démontré que l'association de la rEPNS à une tDCS anodale était capable d'augmenter de manière prolongée l'amplitude des PEM, jusqu'à 30 minutes après la fin de la stimulation, alors que la tDCS anodale seule entraînait un effet électrophysiologique très transitoire. Dans

cette étude, les auteurs ont également mis en évidence que la stimulation périphérique isolée n'entraînait aucun changement significatif d'excitabilité neuronale.

Comme dans ce travail, dans le groupe « tDCS sham+PNS », nous ne mettons pas en évidence de différence d'excitabilité corticale à l'issue des 5 jours de stimulation. Cette absence de modification est-elle liée à la réalisation de cette stimulation en phase aigue post-AVC ? La durée de stimulation était-elle insuffisante ?

Au vu des résultats que nous obtenons, il semble vraisemblable que la stimulation périphérique du nerf radial utilisée dans notre protocole n'était pas suffisamment prolongée pour engendrer des post-effets électrophysiologiques, ni un effet clinique additionnel.

La taille de l'effet que nous mettons en évidence est du même ordre que les effets ayant étudié la tDCS seule appliquée pendant 5 jours<sup>13</sup>, avec une amélioration du temps de réalisation du JTT dans le groupe « tDCS vraie+PNS » d'environ 10% par rapport au groupe « tDCS sham+PNS ».

En revanche, l'étude de Celnik, publiée en 2009 après rédaction de notre protocole de recherche, retrouve des post-effets cliniques additionnels lorsque la PNS est prolongée<sup>14</sup>. Ainsi, en phase chronique post-AVC, cette équipe a démontré qu'une stimulation périphérique répétitive (10 Hz) prolongée pendant 2 heures, appliquée aux nerfs médian et cubital et couplée à une tDCS anodale (20 minutes, 1 mA), était capable d'améliorer de manière importante les performances motrices du membre parétique, jusqu'à 40% par rapport au sham. Il semble donc intéressant de prolonger la durée de stimulation périphérique.

Néanmoins, dans notre cas, la réalisation des sessions de stimulation en phase aigue post-AVC devait prendre en compte l'asthénie ressentie par les patients. La réalisation d'une stimulation nerveuse périphérique prolongée aurait probablement rendu le recrutement encore plus difficile et la tolérance aurait vraisemblablement été bien moindre.

A l'inverse, cette stimulation de 13 minutes nous a permis d'améliorer l'acceptabilité du protocole, les patients du groupe sham bénéficiant tout de même d'une stimulation « active ».

Nous ne pouvons pas déterminer dans ce travail l'effet propre de la PNS du nerf radial du fait de l'absence de groupe sham pour cette stimulation. Comme on vient de le mentionner, cet effet est probablement faible, mais il n'est peut-être pas nul. Ainsi, mettre en évidence une différence statistiquement significative a pu être rendu encore plus difficile du fait de l'absence de « vrai » groupe sham (tDCS sham+PNS sham), la stimulation des afférences

périphériques ayant pu participer pour partie à l'amélioration des performances du groupe « sham ».

## G. Evaluation électrophysiologique

### 1. Persistance d'un bon niveau d'excitabilité corticale dès le J1

En dépit de la difficulté à réaliser des mesures électrophysiologiques en TMS à la phase aigue d'un AVC, nous avons pu obtenir dans ce travail des données pour la majorité des patients recrutés.

Dès le J1, nous constatons que le niveau d'excitabilité corticale motrice était relativement élevé chez la plupart d'entre eux (RMT, amplitude du PEM, pente de la courbe en intensité et SICI) et ce, même chez les plus déficitaires.

Seuls 3 patients (AA02, VJ03, MG09) n'avaient pas de PEM retrouvé au J1. Il s'agissait de patients présentant tous un déficit parmi les plus sévères en phase initiale, secondaire à un infarctus cérébral sous-cortical, cette localisation ayant pu influencer partiellement cette hypoexcitabilité corticospinale<sup>51,54,56,61,67</sup>.

De plus, au J1, 4 sujets (AA02, VJ03, MG09, LJ10) n'étaient pas capables de maintenir une extension tonique suffisante du poignet pour pouvoir mesurer le seuil moteur sous mouvement.

Néanmoins, chez la plupart des patients recrutés dans cette étude, nous mettons en évidence une préservation de l'intégrité du faisceau cortico-spinal (présence d'un PEM à la phase initiale et capacité à augmenter d'amplitude avec l'augmentation de l'intensité de stimulation (courbe en intensité)), témoignant de la conservation d'un output pyramidal efficace, et renforçant l'idée que ces sujets présentaient dès la phase initiale des critères en faveur d'un bon potentiel de récupération motrice, ce qui a été confirmé par la clinique et l'évaluation de leurs performances motrices au J30<sup>51,61,62</sup>.

Nous retrouvons au J1 une diminution d'excitabilité des interneurons inhibiteurs GABAergiques (diminution de la SICI) chez la plupart des patients inclus (SICI moyenne  $\pm$  SEM J1= 96,3%  $\pm$  5,8). En effet, les études princeps ayant étudié le niveau de SICI chez le sujet sain retrouvent de manière classique, une inhibition évaluée aux alentours de 50 à 60%<sup>71</sup>.

Ces données corroborent les travaux de Manganotti et al<sup>63,77</sup> qui ont pu retrouver une diminution de SICI dans l'hémisphère lésé en phase aiguë post-AVC, le suivi longitudinal révélant qu'à 30 jours, les patients ayant une bonne récupération motrice gardent une diminution persistante de SICI dans l'hémisphère lésé.

Au J30, on constate que nos patients gardent une hyperexcitabilité de l'hémisphère lésé (SICI moyenne  $\pm$  SEM J30 : 96,7%  $\pm$  5,3), cette désinhibition persistante ayant pu contribuer à leur bonne récupération motrice.

Concernant l'évolution temporelle des autres paramètres d'excitabilité corticale, nous constatons que nos patients présentaient une tendance à une diminution du RMT au cours des différentes évaluations, passant de 64,3%  $\pm$  4,3 au J1 à 56%  $\pm$  2,4 au J30, (figures 20 et 21), ce qui est en accord avec les données de la littérature<sup>58,63,70,200</sup>.

L'AMT apparaît en revanche peu modifié au cours du temps, et ce quelque soit le groupe étudié. (figure 22) Or, on sait qu'à la différence du RMT, mesure complexe, l'AMT explore des synapses ayant atteint (ou étant proches) du seuil de dépolarisation, rendant cette mesure moins sensible aux changements, ce qui pourrait en partie expliquer cette moindre variation<sup>200</sup>.

Nous avons initialement prévu d'étudier le niveau d'inhibition interhémisphérique (IHI) entre le cortex moteur du côté sain et le cortex moteur du côté lésé par la méthode de la « double stimulation » TMS, récemment mise au point au laboratoire d'électrophysiologie.

L'évaluation de cette IHI avait pour but de rechercher une éventuelle hypoexcitabilité du cortex moteur du côté lésé selon le concept de la balance interhémisphérique (hypoexcitabilité ipsilésionnelle initiale renforcée par l'hyperexcitabilité contralésionnelle)<sup>12</sup>.

Nous n'avons pas pu réaliser cette étude électrophysiologique qui rallongeait trop la durée de la session du J1, déjà assez longue pour des patients encore très fatigués.

Au vu de nos résultats électrophysiologiques montrant une hyperexcitabilité du cortex moteur ipsilésionnel, il est probable que nous n'aurions pas mis en évidence l'hyperexcitabilité du cortex controlésionnel classiquement décrite en post-AVC, mais plutôt une hypoexcitabilité suggérant que les processus naturels de plasticité corticale se mettent en place très précocement.

En effet, c'est entre le J1 et le J5 que la pente de récupération motrice a été la plus grande (figures 7 à 16) pour les deux groupes. Nos résultats confirment donc que la plasticité naturelle bénéfique du cerveau est très efficace chez ce type de patients et qu'elle se met en place très rapidement dès les premiers jours.

## **2. Influence de la tDCS anodale+rEPNS sur l'excitabilité corticale ?**

Peu d'études ont jusqu'ici évalué l'effet de la tDCS sur les paramètres d'excitabilité du faisceau corticospinal et, à notre connaissance, aucune n'a été réalisée en phase aiguë après un AVC.

Nitsche et al ont retrouvé chez le sujet sain une augmentation de la pente de la courbe en intensité après polarisation anodale<sup>106</sup>. Toutefois, dans cette étude, les seuils moteurs (RMT et AMT) n'étaient pas modifiés après stimulation tDCS, suggérant que cette méthode - dont les effets se limitent aux neurones corticaux<sup>108,124</sup> - pourrait être insuffisante pour modifier les seuils moteurs qui dépendent de la polarisation neuronale corticale mais aussi de l'excitabilité du faisceau cortico-spinal. En revanche, la courbe en intensité pourrait être modifiée par cette stimulation, car elle correspond à l'activation d'une population de neurones plus importante<sup>232</sup>.

Nous ne retrouvons dans notre étude aucune différence significative en terme de pente de courbe en intensité dans le groupe « tDCS vraie+PNS » par rapport au groupe « tDCS sham+PNS ».

Ces résultats sont-ils dus à notre faible échantillon ? L'association de la stimulation périphérique du nerf radial à la tDCS anodale a-t-elle pu influencer sur ces données ? La phase aiguë post-AVC est-elle une période de grande variabilité d'excitabilité corticale comme l'ont avancé Swayne et al<sup>78</sup> ?

A notre sens, tous ces paramètres peuvent avoir été impliqués dans l'absence de mise en évidence de changements d'excitabilité du faisceau corticospinal chez nos patients.

Concernant la stimulation nerveuse périphérique répétitive, bien que la plupart des études recensées dans la littérature suggère qu'elle soit capable d'augmenter l'excitabilité corticale, chez le sujet sain<sup>187-189</sup> comme en phase chronique post-AVC<sup>191,193</sup>, les protocoles de stimulation utilisent des paramètres différents de ceux que nous avons appliqués, en

particulier en terme de durée de stimulation, celle-ci étant très prolongée, aux alentours de 2h<sup>196</sup>.

Néanmoins, Celnik et al ont appliqué à 9 patients en phase chronique post-AVC une stimulation combinée des nerfs ulnaire et médian, prolongée pendant 2h à 1 Hz et n'ont pas mis en évidence de modification du RMT ou de la pente de la courbe en intensité après PNS<sup>191</sup>. De même, dans l'étude de Rizzo et al, aucun effet sur les paramètres d'excitabilité corticale n'était retrouvé après 10 minutes de rEPNS seule.

Enfin, nous ne mettons pas en évidence de différence significative de SICI et d'ICF entre les 2 groupes de patients. Cependant, il semble exister, comme nous l'avons dit précédemment, une diminution de SICI sans modification d'ICF.

Cette absence de différence est-elle due à une absence d'effet de la tDCS sur les paramètres électrophysiologiques en phase aigue post-AVC ? Est-elle liée à l'existence d'une désinhibition corticale ipsilésionnelle déjà importante au J1, qui limite la mise en évidence d'une désinhibition supplémentaire qui serait induite par la tDCS ?

Plusieurs études peuvent aider à formuler des réponses à ces différentes questions. Ainsi, en phase aigue comme en phase chronique après un AVC, en dehors de toute neuromodulation de l'excitabilité corticale, il semblerait exister une diminution de SICI sans modification d'ICF<sup>60,61,63,70</sup>.

De plus, Nitsche et al ont étudié les effets de la stimulation tDCS sur ces paramètres chez 20 sujets sains, et mis en évidence une majoration de l'excitabilité intra-corticale (diminution SICI et augmentation ICF) après une session unique de stimulation anodale<sup>106</sup>.

En phase chronique post-AVC, Hummel et al ont retrouvé les mêmes effets après stimulation tDCS anodale de 20 minutes de l'hémisphère lésé, avec une diminution de SICI (passant de 43% avant intervention à 32% après polarisation anodale), sans modification de l'ICF<sup>16</sup>.

Enfin, en ce qui concerne l'effet de la PNS, Celnik et al ont mis en évidence une diminution de SICI dans l'hémisphère lésé chez des patients en phase chronique post-AVC, après PNS<sup>191</sup>. Ces résultats ont par la suite été confirmés, notamment par Murakami et al<sup>233</sup>.

L'ensemble de ces travaux va donc dans le sens d'une diminution de la SICI dans l'hémisphère lésé, que ce soit en post-AVC, comme après stimulation tDCS anodale ou après PNS. Cependant, à la différence de notre étude, tous ces travaux ont été réalisés en phase

chronique post-AVC, et aucun n'a étudié l'effet combiné de la stimulation tDCS associée à la stimulation électrique nerveuse périphérique.

Ainsi, l'absence de différence significative mise en évidence entre nos 2 groupes peu avoir été multifactorielle, car ils présentaient dès l'évaluation initiale une abolition quasi totale de SICI. Il semble donc difficile de mettre en évidence un effet supplémentaire des stimulations non-invasives utilisées dans ce travail.

### **3. Corrélation entre comportement moteur et électrophysiologie ?**

Nous ne mettons pas en évidence de corrélation significative entre l'amélioration des performances motrices de nos patients et les paramètres électrophysiologiques mesurés dans cette étude.

Ces résultats sont donc en accord les résultats de Swayne et al<sup>78</sup> qui suggèrent qu'en phase aigue post-AVC, et plus particulièrement dans les 3 premières semaines, il existerait une grande variabilité des paramètres mesurés en TMS, en particulier à l'échelon individuel. Néanmoins, les travaux récents de Stinear et al<sup>234</sup> suggèrent que la préservation d'un PEM en phase aigue resterait un argument de bon pronostic moteur chez les patients. De plus, en phase chronique, il a été démontré qu'il existe une corrélation entre mesures électrophysiologiques et comportement moteur<sup>61</sup>.

Ainsi, bien que nous ne mettions en évidence aucune corrélation entre données électrophysiologiques et amélioration motrice, notre travail semble confirmer que la présence d'un PEM en phase aigue augure en général d'une bonne récupération motrice. En effet, la plupart de nos patients avait une préservation de ces PEM au J1, et tous ont eu une récupération assez satisfaisante de leur déficit. En revanche, nous avons pu confirmer qu'il existe en effet une grande variation interindividuelle de ces mesures durant cette période qu'est la phase aigue post AVC.

## H. Altération des performances de la main saine

Nos résultats font apparaître une altération des performances de la main saine lors de l'évaluation initiale, avec une amélioration statistiquement significative au cours du temps.

La mise en évidence d'altérations des performances de la main ipsilésionnelle est en accord avec de nombreux travaux recensés dans la littérature, Brodal<sup>235</sup> ayant été le premier à décrire chez lui-même, après la survenue d'une hémiplegie gauche, des difficultés motrices de sa main droite. Par la suite, ces données ont été confirmées<sup>236,237</sup>.

En effet, comme Marque et al l'ont mis en évidence, il existe après un AVC une altération de la dextérité ainsi que de la force de la main « saine » (respectivement évaluées par le Nine Peg Hole Test et le Handgrip test), persistant au moins 20 jours après l'AVC, par rapport à une population de sujets contrôles. Dans ce travail, à J90, les patients présentaient une amélioration significative de leurs performances par rapport au J20 pour ces 2 tests, la récupération restant toutefois incomplète, notamment pour la dextérité manuelle fine. (Nine Peg Hole test)<sup>236</sup>.

Dans notre travail, nous retrouvons cette altération des performances de la main saine dès le J1, et l'ANOVA révèle qu'il existe un effet significatif du TEMPS sur la récupération entre le J1 et J30 pour l'ensemble des tests moteurs. De plus, au J30, les performances de la main saine ne semblent pas avoir retrouvé les valeurs « normales » attendues pour une population du même âge, en particulier pour les tests évaluant la dextérité, ce qui est en accord avec les travaux de Marque et al.

En effet, le temps de réalisation moyen du JTT par la main saine au J30 est évalué à 38,66 sec  $\pm$  2,92) pour le groupe « tDCS vraie+PNS » et à 36,67 sec  $\pm$  1,5 pour le groupe « tDCS sham+PNS », alors qu'il est entre 28,9 et 34,9 secondes chez des sujets sains de même tranche d'âge<sup>207</sup>.

De même, pour le Nine Peg Hole Test, ces performances restent déficitaires au J30, le temps moyen de réalisation étant de 24,58 sec  $\pm$  1,74) dans le groupe « tDCS vraie+PNS », et de 23,18  $\pm$  1,13 dans le groupe « tDCS sham+PNS », alors qu'il est en théorie évalué entre 18,3 et 22 sec en fonction des études<sup>225,236</sup>.

Nous retrouvons cette même tendance pour la force (en kg) mesurée par le Handgrip Test qui, au J30, est de 29,89 kg  $\pm$  4,03 dans le groupe « tDCS vraie+PNS » et de 31,53 kg  $\pm$  4,2 dans

le groupe « tDCS sham+PNS », alors que la force attendue est de 43 kg chez l'homme et 25 kg chez la femme. Or notre population était en majorité masculine.

Néanmoins, ces résultats doivent être pondérés du fait de l'absence de suivi longitudinal prolongé au-delà d'un mois chez nos patients. Nous ne pouvons en effet pas savoir avec certitude s'il existait chez eux une marge supplémentaire de progression de ces performances motrices.

Cette amélioration des performances de la main saine au cours du temps ne nous semble pas pouvoir être expliquée par l'implication d'un apprentissage moteur. En effet, nos patients réalisaient tous une séance de familiarisation aux différents tests comportementaux (réalisation de chaque test à 2 ou 3 reprises avec chaque main) avant l'évaluation du J1, cette familiarisation permettant de s'affranchir de cet apprentissage. Pour exemple, concernant le test des frappes répétées<sup>238</sup> ou le Nine Peg Hole Test<sup>225</sup>, un effet d'apprentissage n'est en général retrouvé que lors des 2 ou 3 premières réalisations. De plus, l'existence d'un effet « test-retest » nous semble peu probable, notamment du fait de la persistance d'une progression au J15 et au J30.

Les différentes méthodes de stimulation non invasives sont basées sur une altération de la balance interhémisphérique en post-AVC. En effet, on retrouve classiquement une hypoexcitabilité du cortex moteur ipsilésionnel et une hyperexcitabilité controlésionnelle. Ainsi, stimuler le cortex ipsilésionnel ou inhiber le cortex controlésionnel serait susceptible de restaurer cette balance et d'améliorer la récupération motrice des patients.

Néanmoins, nos résultats comportementaux obtenus pour la main saine au J1 (dégradation des performances motrices, plutôt en faveur d'une hypoexcitabilité controlésionnelle), et nos résultats électrophysiologiques (diminution de la SICI, existence d'un PEM chez la plupart des patients, plutôt en faveur d'une hyperexcitabilité ipsilésionnelle présente dès le J1) ne corroborent pas ce postulat.

On peut alors suggérer que dans cette population très sélectionnée, dont le pronostic moteur est bon, la plasticité corticale est d'emblée bénéfique, allant rapidement dans le sens d'une augmentation d'excitabilité du cortex moteur ipsilésionnel et d'une hypoexcitabilité controlésionnelle, cette dernière étant transitoire comme le montre l'amélioration des

performances motrices de la main saine (restauration progressive de la balance interhémisphérique ?).

Cette hypoexcitabilité précoce du cortex controlésionnel renforce le bien-fondé de notre choix initial qui était de stimuler précocement le cortex ipsilésionnel. En effet, choisir d'inhiber le cortex « sain » par une stimulation cathodale aurait probablement entraîné des résultats différents.

A la lumière de nos résultats, il semble vraisemblable que le choix du type de neuromodulation à privilégier, en phase aigue comme en phase chronique, devrait donc être personnalisé en fonction des données cliniques, d'imagerie (DTI, IRM fonctionnelle) et des données électrophysiologiques (PEM, IHI, SICI) .

## **X. Conclusion**

L'originalité de ce travail a été d'utiliser en phase aigue après un AVC un nouvel outil de stimulation cérébrale non invasive, la tDCS, afin d'évaluer son efficacité sur la récupération motrice.

Nos résultats mettent en évidence une amélioration significativement plus importante des performances motrices à 10 jours et 25 jours après la fin des sessions de stimulation, dans le groupe ayant bénéficié de la tDCS vraie, par rapport à l'amélioration retrouvée dans le groupe tDCS sham.

La simplicité d'utilisation de la tDCS, son caractère peu encombrant, son faible coût rendent cette méthode accessible pour les soignants. De plus, les rares effets secondaires et l'excellente tolérance observée font de cet outil un moyen acceptable pour les patients.

Cette méthode de stimulation non invasive nous semble donc constituer un outil prometteur, et de nouvelles études peuvent être imaginées.

Ainsi, au vu des données récentes de la littérature, il pourrait être intéressant d'utiliser la tDCS bihémisphérique en phase aigue post-AVC, chez des patients présentant des déficits plus lourds que dans cette étude, et d'en évaluer les effets sur le plan comportemental mais aussi en imagerie fonctionnelle (IRMf) et en TMS (notamment en évaluant l'inhibition

interhémisphérique) afin d'étudier plus avant son action sur la modulation de la balance interhémisphérique.

Néanmoins, bien que nos résultats soient encourageants, ils doivent être interprétés avec prudence car ils ne concernent que des patients présentant un déficit moteur léger à modéré et ayant donc un bon potentiel de récupération spontanée.

Des études ultérieures sont donc nécessaires pour confirmer ces résultats et éventuellement conclure à un effet bénéfique établi de la stimulation tDCS.

## XI. Bibliographie

1. Jaillard A, Besson G, Hommel M. [Prevention of cerebral ischemic vascular accidents]. *Rev Prat* 1998;48:165-70.
2. 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.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
4. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283:1151-8.
5. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001;32:1832-40.
6. Tardy J, Pariente J, Leger A, et al. Methylphenidate modulates cerebral post-stroke reorganization. *Neuroimage* 2006;33:913-22.
7. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke* 1995;26:2254-9.
8. Grade C, Redford B, Chrostowski J, Toussaint L, Blackwell B. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1047-50.
9. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*;10:123-30.
10. Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211-4.
11. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 2001;50:718-29.
12. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-9.
13. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative neurology and neuroscience* 2007;25:123-9.
14. Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009;40:1764-71.
15. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005;16:1551-5.
16. Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128:490-9.
17. Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 2005;19:14-9.
18. Hummel FC, Voller B, Celnik P, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 2006;7:73.
19. Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 2013;20:202-4.
20. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;65:466-8.
21. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1998;119:265-8.
22. 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. *Restorative neurology and neuroscience* 2007;25:461-5.
23. Rizzo V, Crupi G, Morgante F, et al. Bi-directional enduring changes of cortical plasticity induced by a novel paired of stimulation protocol. *Brain Stimulation* 2008;1:278.
24. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:377-401.
25. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1844-8.
26. Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain* 1951;74:443-80.
27. Cramer SC. Functional imaging in stroke recovery. *Stroke* 2004;35:2695-8.

28. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008;63:272-87.
29. Hurtado O, Pradillo JM, Alonso-Escolano D, et al. Neurorepair versus neuroprotection in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21 Suppl 2:54-63.
30. Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31:1210-6.
31. Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* 1992;23:1084-9.
32. Duncan PW, Goldstein LB, Horner RD, Landsman PB, Samsa GP, Matchar DB. Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. *Stroke* 1994;25:1181-8.
33. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000;31:656-61.
34. Nelles G, Spiekramann G, Jueptner M, et al. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. *Ann Neurol* 1999;46:901-9.
35. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002;111:761-73.
36. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:852-7.
37. Schallert T, Fleming SM, Leasure JL, Tillerson JL, Bland ST. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology* 2000;39:777-87.
38. Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke* 2007;38:840-5.
39. 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.
40. 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.
41. Loubinoux I, Carel C, Pariente J, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003;20:2166-80.
42. 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.
43. Cramer SC, Moore CI, Finklestein SP, Rosen BR. A pilot study of somatotopic mapping after cortical infarct. *Stroke* 2000;31:668-71.
44. Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997;28:2518-27.
45. 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.
46. Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003;34:1553-66.
47. Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 1998;55:1081-8.
48. Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Baron JC. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke* 2001;32:2534-42.
49. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126:2476-96.
50. Levy CE, Bryant PR, Spires MC, Duffy DA. Acquired limb deficiencies. 4. Troubleshooting. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:S25-30.
51. Delvaux V, Alagona G, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, de Noordhout AM. Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1217-25.
52. Trompetto C, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G. Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1860-7.
53. Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 1993;116 ( Pt 6):1371-85.
54. Hendricks HT, Zwartz MJ, Plat EF, van Limbeek J. Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor-evoked potentials. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1303-8.
55. Feys H, Van Hees J, Bruyninckx F, Mercelis R, De Weerd W. Value of somatosensory and motor evoked potentials in predicting arm recovery after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:323-31.

56. Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM. Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:438-50.
57. 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.
58. Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, et al. Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1695-703.
59. Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens De Noordhout A, Delwaide PJ. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* 1999;30:2666-70.
60. Pizzi A, Carrai R, Falsini C, Martini M, Verdesca S, Grippo A. Prognostic value of motor evoked potentials in motor function recovery of upper limb after stroke. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2009;41:654-60.
61. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007;130:170-80.
62. Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2000;111:671-6.
63. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002;113:936-43.
64. Foltys H, Krings T, Meister IG, et al. Motor representation in patients rapidly recovering after stroke: a functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2404-15.
65. Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rossini PM. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke* 2003;34:2653-8.
66. Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noel P. Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:233-9.
67. Pennisi G, Alagona G, Rapisarda G, et al. Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1536-43.
68. Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol* 2003;54:464-72.
69. Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the 'affected' and 'unaffected' hemispheres in human stroke. *Brain Res* 1998;803:1-8.
70. Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Mastaglia FL. Motor outcome after subcortical stroke: MEPs correlate with hand strength but not dexterity. *Clin Neurophysiol* 2002;113:2025-9.
71. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.
72. Butefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Homberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair* 2008;22:4-21.
73. Dimyan MA, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 2010;24:125-35.
74. Palmer E, Ashby P, Hajek VE. Ipsilateral fast corticospinal pathways do not account for recovery in stroke. *Ann Neurol* 1992;32:519-25.
75. Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000;23:1761-3.
76. Butefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Homberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003;126:470-81.
77. Manganotti P, Acler M, Zanette GP, Smania N, Fiaschi A. Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 2008;22:396-403.
78. Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex* 2008;18:1909-22.
79. Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;36:169-74.
80. Pascual-Leone A. The brain that plays music and is changed by it. *Ann N Y Acad Sci* 2001;930:315-29.
81. 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.
82. Rossini PM, Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas 'plastic' reorganisation. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33:131-54.

83. Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ, et al. Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;56:206-12.
84. Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol* 2002;51:122-5.
85. Muellbacher W, Richards C, Ziemann U, et al. Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol* 2002;59:1278-82.
86. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, 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.
87. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005;64:1802-4.
88. 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.
89. Koganemaru S, Mima T, Thabit MN, et al. Recovery of upper-limb function due to enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke patients. *Brain* 2010;133:3373-84.
90. Emará TH, Moustafa RR, Elnahas NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol*;17:1203-9.
91. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009;66:298-309.
92. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study. *Clin Neurophysiol* 2008;119:715-23.
93. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razeq AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*;121:30-7.
94. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabilitation and neural repair* 2009;23:641-56.
95. Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010;42:758-64.
96. Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the Effects of High- and Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Hemiparesis in the Early Phase of Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2011.
97. Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol* 2008;211:407-12.
98. 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.
99. Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, 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.
100. Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair* 2008;22:311-4.
101. Acler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol* 2009;256:1152-8.
102. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1:206-23.
103. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol* 1964;172:369-82.
104. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 1962;5:436-52.
105. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol* 1965;28:166-85.
106. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2005;568:291-303.
107. 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.
108. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899-901.
109. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 2008;65:1571-6.

110. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2007;35:1113-24.
111. Dymond AM, Coger RW, Serafetinides EA. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry* 1975;10:101-4.
112. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg* 1968;47:717-23.
113. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1623-9.
114. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553:293-301.
115. Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. *Nature* 1968;220:383-4.
116. Moriwaki A. Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Res* 1991;544:248-52.
117. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 1995;684:206-8.
118. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1990;116:320-4.
119. Bennett MR. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol* 2000;60:109-37.
120. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010;66:198-204.
121. Cheeran B, Talelli P, Mori F, 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.
122. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238-47.
123. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2220-2; author reply 2-3.
124. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003;114:600-4.
125. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007;72:208-14.
126. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:845-50.
127. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* 2009;2:241-5.
128. Lippold OC, Redfearn JW. Mental Changes Resulting from the Passage of Small Direct Currents through the Human Brain. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1964;110:768-72.
129. Vines BW, Nair DG, Schlaug G. Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation. *Neuroreport* 2006;17:671-4.
130. Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 2006;404:232-6.
131. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience* 2003;15:619-26.
132. Reis J, Schambra HM, Cohen LG, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106:1590-5.
133. Vines BW, Cerruti C, Schlaug G. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci* 2008;9:103.
134. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *The European journal of neuroscience* 2005;22:495-504.
135. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2009;29:5202-6.
136. Polania R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping* 2011;32:1236-49.

137. Schambra HM, Abe M, Luckenbaugh DA, Reis J, Krakauer JW, Cohen LG. Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study. *J Neurophysiol* 2011;106:652-61.
138. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2005;166:23-30.
139. Keeser D, Meindl T, Bor J, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2011;31:15284-93.
140. Lim C, Alexander MP. Stroke and episodic memory disorders. *Neuropsychologia* 2009;47:3045-58.
141. Kang EK, Baek MJ, Kim S, Paik NJ. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restorative neurology and neuroscience* 2009;27:645-50.
142. Jo JM, Kim YH, Ko MH, Ohn SH, Joen B, Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2009;88:404-9.
143. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:493-8.
144. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2006;249:31-8.
145. Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2007;27:12500-5.
146. Beeli G, Koeneke S, Gasser K, Jancke L. Brain stimulation modulates driving behavior. *Behav Brain Funct* 2008;4:34.
147. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008;92:55-60.
148. Floel A, Rosser N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of cognitive neuroscience* 2008;20:1415-22.
149. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005;64:872-5.
150. Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, Thirugnanasambandam N, Fink GR. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation--a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia* 2008;46:261-8.
151. Fertonani A, Rosini S, Cotelli M, Rossini PM, Miniussi C. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behavioural brain research* 2010;208:311-8.
152. Cattaneo Z, Pisoni A, Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience* 2011;183:64-70.
153. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restorative neurology and neuroscience* 2007;25:9-15.
154. Marangolo P, Marinelli CV, Bonifazi S, et al. Electrical stimulation over the left inferior frontal gyrus (IFG) determines long-term effects in the recovery of speech apraxia in three chronic aphasics. *Behavioural brain research* 2011;225:498-504.
155. Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, Rorden C. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke*;42:819-21.
156. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*;41:1229-36.
157. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:451-3.
158. You DS, Kim DY, Chun MH, Jung SE, Park SJ. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain and language* 2011;119:1-5.
159. Kang EK, Kim YK, Sohn HM, Cohen LG, Paik NJ. Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restorative neurology and neuroscience* 2011;29:141-52.
160. Jung IY, Lim JY, Kang EK, Sohn HM, Paik NJ. The Factors Associated with Good Responses to Speech Therapy Combined with Transcranial Direct Current Stimulation in Post-stroke Aphasic Patients. *Annals of rehabilitation medicine* 2011;35:460-9.
161. Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, et al. Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *Clin J Pain* 2009;25:691-5.

162. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* 2009;2:353-61.
163. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197-209.
164. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54:3988-98.
165. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*;39:890-903.
166. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:249-54.
167. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006;8:203-4.
168. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008;23:74-6.
169. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 2004;14:1240-5.
170. Kuo MF, Unger M, Liebetanz D, et al. Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia* 2008;46:2122-8.
171. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wachter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 2009;66:503-8.
172. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2012;200:52-9.
173. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1693-702.
174. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;81:1105-11.
175. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*;75:2176-84.
176. Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restorative neurology and neuroscience* 2011;29:411-20.
177. Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain* 2012;135:276-84.
178. Zimerman M, Heise KF, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C, Hummel FC. Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand. *Stroke* 2012;43:2185-91.
179. Bolognini N, Vallar G, Casati C, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair* 2011;25:819-29.
180. Lindenberg R, Zhu LL, Schlaug G. Combined central and peripheral stimulation to facilitate motor recovery after stroke: the effect of number of sessions on outcome. *Neurorehabilitation and neural repair* 2012;26:479-83.
181. Mahmoudi H, Borhani Haghighi A, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disability and rehabilitation* 2011;33:1383-8.
182. Fusco A, De Angelis D, Morone G, et al. The ABC of tDCS: Effects of Anodal, Bilateral and Cathodal Montages of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Stroke-A Pilot Study. *Stroke research and treatment* 2013;2013:837595.
183. Kim DY, Ohn SH, Yang EJ, Park CI, Jung KJ. Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2009;88:829-36.
184. Kim DY, Lim JY, Kang EK, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2010;89:879-86.
185. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabilitation and neural repair* 2011;25:838-46.

186. Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, et al. Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *The International journal of neuroscience* 2012;122:675-81.
187. 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. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2000;131:135-43.
188. Golaszewski SM, Siedentopf CM, Koppelstaetter F, et al. Modulatory effects on human sensorimotor cortex by whole-hand afferent electrical stimulation. *Neurology* 2004;62:2262-9.
189. Wu CW, van Gelderen P, Hanakawa T, Yaseen Z, Cohen LG. Enduring representational plasticity after somatosensory stimulation. *Neuroimage* 2005;27:872-84.
190. Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG. Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol* 2002;540:623-33.
191. Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1369-76.
192. 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.
193. Conforto AB, Cohen LG, dos Santos RL, Scaff M, Marie SK. Effects of somatosensory stimulation on motor function in chronic cortico-subcortical strokes. *J Neurol* 2007;254:333-9.
194. Klaiput A, Kitisomprayoonkul W. Increased pinch strength in acute and subacute stroke patients after simultaneous median and ulnar sensory stimulation. *Neurorehabilitation and neural repair* 2009;23:351-6.
195. Uy J, Ridding MC. Increased cortical excitability induced by transcranial DC and peripheral nerve stimulation. *Journal of neuroscience methods* 2003;127:193-7.
196. Charlton CS, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS. Prolonged peripheral nerve stimulation induces persistent changes in excitability of human motor cortex. *Journal of the neurological sciences* 2003;208:79-85.
197. McKay D, Brooker R, Giacomini P, Ridding M, Miles T. Time course of induction of increased human motor cortex excitability by nerve stimulation. *Neuroreport* 2002;13:1271-3.
198. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
199. Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, et al. Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2003;149:535-8.
200. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1641-59.
201. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2004;154:1-10.
202. 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.
203. Chen R, Tam A, Butefisch C, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 1998;80:2870-81.
204. 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.
205. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, et al. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 1998;509 ( Pt 2):607-18.
206. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998;51:1320-4.
207. Hackel ME, Wolfe GA, Bang SM, Canfield JS. Changes in hand function in the aging adult as determined by the Jebsen Test of Hand Function. *Phys Ther* 1992;72:373-7.
208. Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 1969;50:311-9.
209. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
210. Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul*;3:58-9.
211. Palm U, Keeser D, Schiller C, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2008;1:386-7.
212. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012;5:242-51.

213. Spaulding SJ, McPherson JJ, Strachota E, Kuphal M, Ramponi M. Jebsen Hand Function Test: performance of the uninvolved hand in hemiplegia and of right-handed, right and left hemiplegic persons. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:419-22.
214. Neistadt ME. The effects of different treatment activities on functional fine motor coordination in adults with brain injury. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 1994;48:877-82.
215. Kraft GH, Fitts SS, Hammond MC. Techniques to improve function of the arm and hand in chronic hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:220-7.
216. Alon G, Sunnerhagen KS, Geurts AC, Ohry A. A home-based, self-administered stimulation program to improve selected hand functions of chronic stroke. *NeuroRehabilitation* 2003;18:215-25.
217. Muller K, Homberg V. Development of speed of repetitive movements in children is determined by structural changes in corticospinal efferents. *Neurosci Lett* 1992;144:57-60.
218. Jancke L, Steinmetz H, Benilow S, Ziemann U. Slowing fastest finger movements of the dominant hand with low-frequency rTMS of the hand area of the primary motor cortex. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2004;155:196-203.
219. Hummel FC, Heise K, Celnik P, Floel A, Gerloff C, Cohen LG. Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiology of aging* 2010;31:2160-8.
220. Pinto PS, Meoded A, Poretti A, Tekes A, Huisman TA. The unique features of traumatic brain injury in children. review of the characteristics of the pediatric skull and brain, mechanisms of trauma, patterns of injury, complications, and their imaging findings--part 2. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2012;22:e18-41.
221. Ipek M, Hilal H, Nese T, Aynur M, Gazanfer E. Neuronal plasticity in a case with total hemispheric lesion. *Journal of medicine and life* 2011;4:291-4.
222. Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol* 2010;588:2291-304.
223. Sawaki L, Yaseen Z, Kopylev L, Cohen LG. Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann Neurol* 2003;53:521-4.
224. Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, et al. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke* 2009;40:309-12.
225. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 2003;57:570-3.
226. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol* 1990;47:681-4.
227. Gunther CM, Burger A, Rickert M, Crispin A, Schulz CU. Grip strength in healthy caucasian adults: reference values. *The Journal of hand surgery* 2008;33:558-65.
228. 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.
229. Raghavan P, Petra E, Krakauer JW, Gordon AM. Patterns of impairment in digit independence after subcortical stroke. *J Neurophysiol* 2006;95:369-78.
230. Smania N, Paolucci S, Tinazzi M, et al. Active finger extension: a simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. *Stroke* 2007;38:1088-90.
231. Powell J, Pandyan AD, Granat M, Cameron M, Stott DJ. Electrical stimulation of wrist extensors in poststroke hemiplegia. *Stroke* 1999;30:1384-9.
232. Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 2000;9:S26-32.
233. Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K. Short-interval intracortical inhibition is modulated by high-frequency peripheral mixed nerve stimulation. *Neurosci Lett* 2007;420:72-5.
234. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012;135:2527-35.
235. Brodal A. Self-observations and neuro-anatomical considerations after a stroke. *Brain* 1973;96:675-94.
236. Marque P, Felez A, Puel M, et al. Impairment and recovery of left motor function in patients with right hemiplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:77-81.
237. De Renzi E, Faglioni P, Sorgato P. Modality-specific and supramodal mechanisms of apraxia. *Brain* 1982;105:301-12.
238. Jobbagy A, Harcos P, Karoly R, Fazekas G. Analysis of finger-tapping movement. *Journal of neuroscience methods* 2005;141:29-39.

## XII. Annexes



Test des 9 chevilles



Turn over cards



Pick up small objects by hand



Pick up beans with spoon (feeding)



Stacking checkers



Moving cans (light and heavy)

Epreuves du Jebsen Taylor Test



Hand tapping



Dynamomètre

## Valeurs JTT brutes (en secondes)

| Patients | J1-total JTT | J5-total JTT | J15-total JTT | J30-Total JTT |
|----------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| VJ03     | 168,97       | 111,75       | 72,53         | 63,98         |
| MJ04     | 103,19       | 75,54        | 65,50         | 58,00         |
| KC05     | 79,44        | 66,99        | 63,31         | 58,90         |
| MD06     | 93,02        | 66,36        | 55,98         | 45,59         |
| MG09     | 112,40       | 89,48        | 58,50         | 55,21         |
| FM11     | 115,73       | 68,79        | 48,86         | 39,41         |
| LS13     | 119,97       | 148,41       | 54,04         | 45,58         |
| FM16     | 137,41       | 129,22       | 94,83         | 71,80         |
| EJ17     | 194,52       | 79,69        | 69,48         | 53,52         |
| BL18     | 120,55       | 77,91        | 63,33         | 54,77         |
| PP01     | 84,09        | 71,77        | 63,24         | 59,78         |
| AA02     | 226,75       | 137,51       | 112,07        | 68,20         |
| AS07     | 98,99        | 51,64        | 50,34         | 52,42         |
| VJ08     | 49,66        | 35,86        | 34,99         | 34,12         |
| LJ10     | 79,76        | 38,07        | 34,39         | 33,96         |
| MJ12     | 60,06        | 55,53        | 53,05         | 44,42         |
| AL14     | 88,76        | 79,86        | 61,23         | 58,28         |
| MM15     | 63,50        | 51,41        | 42,34         | 38,14         |
| BM19     | 93,59        | 79,32        | 73,56         | 55,12         |
| BB20     | 93,95        | 72,50        | 52,28         | 40,10         |

# Valeurs brutes des performances aux 6 sous-tests du JTT

| Patients | Groupe | CARTES |       |      |      |       |       | PETITS OBJETS |       |       |       |      |      | DAMES |      |       |       |       |       | HARICOT |      |       |       |       |      | BOITES VIDES |      |      |      |      |       | BOITES PLEINES |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |      |      |   |       |       |       |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |      |      |      |       |       |       |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |      |      |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |      |      |      |      |      |      |       |       |      |      |       |      |      |      |       |       |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |      |      |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |      |      |      |   |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |      |      |      |   |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |       |      |       |      |   |       |      |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |   |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |   |      |      |      |      |       |       |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |   |       |      |      |      |       |       |      |       |      |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |      |       |       |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |       |      |      |      |
|----------|--------|--------|-------|------|------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|---------|------|-------|-------|-------|------|--------------|------|------|------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|------|---|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|---|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|---|-------|-------|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|------|------|---|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|---|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|------|------|---|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|---|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|------|---|-------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|-------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|---|------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|---|-------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|---|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
|          |        | J1     | J5    | J15  | J30  | J30   | J30   | J1            | J5    | J15   | J30   | J30  | J30  | J1    | J5   | J15   | J30   | J30   | J30   | J1      | J5   | J15   | J30   | J30   | J30  | J1           | J5   | J15  | J30  | J30  | J30   | J1             | J5    | J15   | J30   | J30   | J30   |       |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |      |      |   |       |       |       |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |      |      |      |       |       |       |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |      |      |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |      |      |      |      |      |      |       |       |      |      |       |      |      |      |       |       |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |      |      |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |      |      |      |   |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |      |      |      |   |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |       |      |       |      |   |       |      |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |   |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |   |      |      |      |      |       |       |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |       |       |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |   |       |      |      |      |       |       |      |       |      |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |   |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |      |      |       |      |      |      |   |       |       |      |      |       |       |       |      |       |       |      |      |       |       |       |       |      |      |      |      |       |      |      |      |
| VJ03     | 1      | 59,00  | 17,50 | 8,28 | 7,44 | 29,87 | 35,38 | 17,45         | 13,49 | 21,96 | 28,65 | 8,46 | 9,08 | 0,00  | 0,00 | 16,34 | 14,76 | 29,88 | 15,51 | 11,28   | 9,53 | 28,26 | 14,71 | 10,72 | 9,68 | 1            | 8,45 | 7,88 | 6,32 | 5,73 | 15,75 | 13,98          | 12,36 | 10,35 | 20,03 | 13,96 | 12,33 | 12,52 | 32,27 | 17,75 | 15,91 | 13,93 | 16,36 | 10,88 | 9,74 | 7,96 | 10,33 | 11,09 | 8,84 | 7,51 | 1 | 12,78 | 12,89 | 13,29 | 9,51 | 19,04 | 15,53 | 14,60 | 13,74 | 11,57 | 9,57 | 7,33 | 8,15 | 17,44 | 12,10 | 12,40 | 12,39 | 9,21 | 8,41 | 7,70 | 7,22 | 9,40 | 8,49 | 7,99 | 7,89 | 1 | 10,98 | 8,26 | 7,43 | 6,11 | 17,40 | 16,70 | 10,66 | 9,61 | 17,16 | 9,80 | 8,88 | 7,73 | 20,04 | 12,76 | 10,10 | 9,16 | 14,64 | 9,55 | 7,13 | 6,48 | 12,80 | 9,29 | 7,37 | 6,50 | 1 | 15,09 | 10,28 | 7,76 | 7,77 | 38,13 | 24,31 | 14,11 | 14,56 | 16,13 | 16,83 | 9,20 | 8,87 | 18,68 | 17,22 | 12,50 | 10,72 | 12,47 | 10,89 | 6,97 | 6,20 | 11,90 | 9,95 | 7,96 | 7,09 | 1 | 20,37 | 12,41 | 9,56 | 6,51 | 30,80 | 16,20 | 9,22 | 7,72 | 9,79 | 6,79 | 6,30 | 3,63 | 16,86 | 14,16 | 8,46 | 8,92 | 17,01 | 8,46 | 5,55 | 5,11 | 20,91 | 10,77 | 9,77 | 7,52 | 1 | 12,91 | 15,00 | 9,41 | 6,69 | 28,09 | 35,41 | 12,20 | 10,27 | 10,05 | 9,94 | 6,03 | 5,85 | 45,20 | 65,42 | 14,22 | 10,27 | 12,27 | 11,87 | 5,87 | 6,21 | 11,44 | 10,76 | 6,31 | 6,29 | 1 | 30,35 | 22,72 | 14,70 | 12,19 | 35,34 | 31,37 | 27,57 | 17,89 | 15,83 | 13,93 | 11,44 | 9,72 | 25,59 | 26,92 | 18,16 | 12,19 | 16,02 | 18,00 | 10,98 | 9,56 | 14,29 | 16,29 | 11,98 | 10,26 | 1 | 25,00 | 11,47 | 9,02 | 7,80 | 35,63 | 16,39 | 15,15 | 10,94 | 23,79 | 10,20 | 8,41 | 5,76 | 41,19 | 19,56 | 18,35 | 15,16 | 43,46 | 12,46 | 10,14 | 7,23 | 25,46 | 9,62 | 8,42 | 6,64 | 1 | 20,08 | 10,34 | 9,63 | 7,85 | 25,87 | 18,58 | 14,23 | 11,90 | 31,20 | 11,58 | 10,53 | 8,23 | 22,25 | 20,42 | 13,18 | 12,10 | 10,16 | 8,21 | 8,08 | 7,51 | 11,00 | 8,78 | 7,68 | 7,18 | 2 | 13,72 | 13,81 | 11,17 | 10,42 | 20,98 | 17,73 | 15,63 | 13,98 | 9,20 | 7,31 | 6,32 | 6,89 | 16,05 | 12,36 | 12,37 | 11,26 | 13,41 | 10,75 | 9,24 | 8,44 | 10,74 | 9,85 | 8,50 | 8,79 | 2 | 44,15 | 11,41 | 10,40 | 7,67 | 61,01 | 37,16 | 26,96 | 14,34 | 22,06 | 16,48 | 15,41 | 11,72 | 54,27 | 43,77 | 37,32 | 18,58 | 22,85 | 10,16 | 11,63 | 7,50 | 22,41 | 8,54 | 10,35 | 8,39 | 2 | 23,96 | 8,19 | 9,59 | 9,42 | 18,41 | 12,58 | 10,64 | 10,81 | 9,35 | 6,41 | 6,88 | 6,22 | 28,18 | 11,61 | 10,36 | 12,08 | 9,89 | 6,32 | 6,23 | 6,70 | 9,20 | 6,53 | 6,64 | 7,19 | 2 | 7,19 | 5,47 | 5,65 | 5,82 | 9,58 | 6,82 | 7,03 | 7,24 | 10,35 | 6,44 | 6,05 | 5,65 | 11,26 | 6,86 | 6,81 | 6,76 | 5,33 | 5,50 | 4,92 | 4,34 | 5,95 | 4,77 | 4,54 | 4,31 | 2 | 12,25 | 5,49 | 5,51 | 4,67 | 18,49 | 8,62 | 7,98 | 7,55 | 9,89 | 5,90 | 4,76 | 5,32 | 14,63 | 8,06 | 7,31 | 6,92 | 14,20 | 5,15 | 4,25 | 4,65 | 10,30 | 4,85 | 4,58 | 4,85 | 2 | 7,40 | 6,83 | 6,64 | 5,72 | 13,43 | 11,88 | 11,32 | 9,35 | 10,30 | 9,05 | 10,23 | 7,51 | 11,50 | 9,97 | 10,49 | 9,19 | 8,18 | 8,64 | 7,57 | 6,66 | 9,26 | 9,16 | 6,80 | 5,98 | 2 | 17,51 | 16,98 | 12,51 | 12,76 | 24,56 | 22,71 | 17,50 | 15,92 | 16,60 | 15,07 | 9,37 | 8,43 | 12,59 | 11,78 | 9,90 | 9,45 | 10,02 | 7,28 | 6,45 | 6,45 | 7,47 | 6,03 | 5,50 | 5,28 | 2 | 10,13 | 8,49 | 7,52 | 6,11 | 16,31 | 14,45 | 9,77 | 10,12 | 9,61 | 7,30 | 6,91 | 4,60 | 11,26 | 8,44 | 6,75 | 6,36 | 7,59 | 6,34 | 5,57 | 5,51 | 8,60 | 6,40 | 5,81 | 5,45 | 2 | 16,70 | 14,17 | 15,06 | 8,73 | 19,77 | 18,32 | 13,69 | 10,66 | 14,62 | 14,02 | 12,25 | 8,47 | 16,53 | 13,63 | 13,44 | 10,62 | 14,15 | 10,35 | 9,83 | 8,33 | 11,83 | 8,81 | 9,29 | 8,31 | 2 | 17,06 | 13,17 | 9,53 | 6,48 | 26,55 | 14,41 | 12,09 | 7,92 | 12,26 | 10,24 | 5,76 | 4,84 | 17,82 | 16,53 | 12,48 | 11,11 | 9,46 | 8,44 | 6,05 | 4,85 | 10,80 | 9,72 | 6,36 | 4,90 |

### Valeurs brutes Nine Peg Hole Test (secondes)

| Patients | J1-NPH | J5-NPH | J15-NPH | J30-NPH |
|----------|--------|--------|---------|---------|
| MJ04     | 66,75  | 66,10  | 64,86   | 41,53   |
| KC05     | 53,22  | 63,75  | 45,88   | 43,90   |
| MD06     | 65,71  | 50,38  | 40,89   | 36,18   |
| MG09     | 109,45 | 74,16  | 40,87   | 35,20   |
| FM11     | 92,68  | 43,02  | 31,81   | 31,07   |
| FM16     | 176,92 | 111,96 | 68,60   | 56,66   |
| PP01     | 55,85  | 43,94  | 44,70   | 35,91   |
| AS07     | 44,92  | 29,76  | 28,66   | 29,03   |
| VJ08     | 36,04  | 26,08  | 24,85   | 23,62   |
| LJ10     | 79,78  | 35,05  | 23,28   | 23,29   |
| MJ12     | 47,93  | 39,05  | 33,89   | 31,01   |
| AL14     | 125,13 | 132,41 | 82,64   | 74,41   |
| MM15     | 142,62 | 54,32  | 36,74   | 29,59   |
| BM19     | 109,06 | 84,42  | 60,51   | 40,75   |

### Valeurs brutes Hand Tapping test (nombre de frappes en 20 secondes)

| Patients | J1-Tapping | J5-Tapping | J15-Tapping | J30-Tapping |
|----------|------------|------------|-------------|-------------|
| MJ04     | 30,00      | 33,33      | 44,33       | 50,33       |
| KC05     | 32,00      | 31,33      | 32,00       | 31,67       |
| MD06     | 12,67      | 21,67      | 24,00       | 33,67       |
| MG09     | 8,00       | 14,33      | 23,67       | 27,00       |
| FM11     | 25,67      | 45,67      | 43,33       | 46,67       |
| LS13     | 6,33       | 7,67       | 29,33       | 28,67       |
| FM16     | 7,67       | 12,33      | 15,67       | 18,67       |
| EJ17     | 17,00      | 23,33      | 32,67       | 43,00       |
| BL18     | 16,67      | 17,33      | 17,33       | 19,00       |
| PP01     | 19,33      | 33,00      | 39,33       | 37,67       |
| AS07     | 13,67      | 18,33      | 20,00       | 19,33       |
| VJ08     | 29,67      | 37,33      | 45,17       | 53,00       |
| LJ10     | 42,00      | 62,67      | 67,33       | 67,00       |
| MJ12     | 21,00      | 27,67      | 30,00       | 26,00       |
| AL14     | 38,67      | 45,33      | 42,67       | 46,00       |
| MM15     | 8,33       | 15,00      | 23,67       | 24,00       |
| BM19     | 20,33      | 15,00      | 11,00       | 21,67       |
| BB20     | 16,33      | 27,67      | 36,00       | 43,33       |

### Valeurs brutes Grip test (kilogrammes)

| Patients | J1-Grip | J5-Grip | J15-Grip | J30-Grip |
|----------|---------|---------|----------|----------|
| VJ03     | 2,33    | 14,00   | 15,75    | 22,33    |
| MJ04     | 14,00   | 12,00   | 16,67    | 16,00    |
| KC05     | 16,00   | 15,67   | 16,33    | 14,67    |
| MD06     | 10,67   | 14,33   | 14,00    | 12,67    |
| MG09     | 19,00   | 18,33   | 27,00    | 26,67    |
| FM11     | 5,33    | 9,33    | 10,00    | 10,33    |
| LS13     | 8,00    | 11,67   | 20,33    | 25,33    |
| FM16     | 8,33    | 13,00   | 8,33     | 9,67     |
| EJ17     | 7,67    | 18,00   | 20,33    | 21,67    |
| PP01     | 23,33   | 26,67   | 25,67    | 26,00    |
| AA02     | 10,67   | 14,67   | 15,67    | 19,66    |
| AS07     | 6,67    | 10,33   | 11,33    | 9,33     |
| VJ08     | 26,67   | 28,67   | 30,50    | 32,33    |
| LJ10     | 26,67   | 28,33   | 34,00    | 37,00    |
| MJ12     | 16,00   | 15,00   | 17,67    | 22,67    |
| AL14     | 24,33   | 23,00   | 21,67    | 19,00    |
| MM15     | 9,33    | 9,67    | 9,67     | 9,67     |
| BM19     | 15,67   | 17,33   | 16,00    | 17,67    |
| BB20     | 14,67   | 18,67   | 28,33    | 31,33    |

### Valeurs brutes Fugl Meyer (membre supérieur)

| Patients | J1-Fugl Meyer | J5-Fugl Meyer | J30-Fugl Meyer |
|----------|---------------|---------------|----------------|
| VJ03     | 42            | 55            | 60             |
| MJ04     | 55            | 56            | 61             |
| KC05     | 59            | 60            | 64             |
| MD06     | 43            | 51            | 59             |
| MG09     | 49            | 54            | 60             |
| FM11     | 53            | 57            | 58             |
| LS13     | 29            | 37            | 50             |
| FM16     | 42            | 49            | 59             |
| EJ17     | 46            | 59            | 64             |
| BL18     | 52            | 58            | 63             |
| PP01     | 46            | 55            | 58             |
| AA02     | 34            | 53            | 62             |
| AS07     | 42            | 59            | 63             |
| VJ08     | 60            | 64            | 64             |
| LJ10     | 58            | 65            | 65             |
| MJ12     | 56            | 61            | 63             |
| AL14     | 57            | 57            | 59             |
| MM15     | 47            | 58            | 59             |
| BM19     | 44            | 49            | 57             |
| BB20     | 45            | 58            | 62             |

**Valeurs brutes des paramètres électrophysiologiques**  
**(RMT et AMT, en % de l'output maximal du stimulateur)**

| Patients | RMT J1 | RMT J5 | RMT J15 | RMT J30 | AMT J1 | AMT J5 | AMT J15 | AMT J30 |
|----------|--------|--------|---------|---------|--------|--------|---------|---------|
| VJ03     | 100    | 79     | 55      | 70      | NA     | NA     | 50      | 59      |
| MJ04     | 37     | 39     | 39      | 47      | 28     | 29     | 27      | 27      |
| KC05     | 50     | 51     | 62      | 61      | 33     | 33     | 34      | 31      |
| MD06     | 63     | NA     | 56      | 55      | 51     | NA     | 41      | 40      |
| MG09     | 100    | 100    | 100     | 71      |        | 62     | 62      | 55      |
| FM11     | 56     | 54     | 55      | 55      | 34     | 34     | 36      | 33      |
| LS13     | 76     | 65     | 55      | 74      | 35     | 35     | 35      | 36      |
| FM16     | 81     | 72     | 70      | 68      | 35     | 32     | 31      | 33      |
| EJ17     | 53     | 56     | 55      | 56      | 42     | 44     | 44      | 47      |
| BL18     | 47     | 43     | 50      | 45      | 39     | 36     | 39      | 37      |
| PP01     | 47     | 47     | 44      | 45      | 43     | 43     | 37      | 35      |
| AA02     | 100    | 100    | 100     | NA      | NA     | NA     | 75      | NA      |
| AS07     | 75     | 68     | 73      | 75      | 54     | 50     | 53      | 55      |
| VJ08     | 56     | 50     | NA      | 42      | 37     | 36     |         | 32      |
| LJ10     | 75     | 51     | 51      | 49      | NA     | 41     | 40      | 38      |
| MJ12     | 36     | 41     | 41      | 41      | 29     | 28     | 29      | 29      |
| AL14     | 55     | 52     | 49      | 52      | 40     | 36     | 37      | 36      |
| MM15     | 56     | 53     | 52      | 53      | 37     | 37     | 38      | 38      |
| BM19     | 66     | 55     | 61      | 55      | 39     | 37     | 39      | 39      |
| BB20     | 56     | 57     | 63      | 51      | 48     | 33     | 37      | 37      |

**NA : données non disponibles**

**Valeurs individuelles SICI et ICF**  
(surface du PEM test, SICI et ICF exprimées en % du PEM test)

|                 | <b>j1</b>       |             |            | <b>j5</b>       |             |            |
|-----------------|-----------------|-------------|------------|-----------------|-------------|------------|
| <b>Patients</b> | <b>PEM test</b> | <b>SICI</b> | <b>ICF</b> | <b>PEM test</b> | <b>SICI</b> | <b>ICF</b> |
| VJ03            |                 |             |            | 0,0114          | 104,42      | 92,00      |
| MJ04            | 0,00394         | 70,62       | 139,58     | 0,0059          | 50,78       | 58,75      |
| KC05            | 0,00106         | 109,92      | 125,59     | 0,0025          | 100,64      | 156,74     |
| MD06            | 0,00074         | 85,35       | 132,17     |                 |             |            |
| MG09            | 0,00057         | 107,79      | 183,14     | 0,0012          | 122,24      | 134,25     |
| FM11            | 0,00295         | 128,72      | 146,08     | 0,0013          | 99,35       | 141,58     |
| LS13            | 0,00143         | 159,26      | 149,20     | 0,0033          | 81,85       | 91,03      |
| FM16            | 0,00442         | 85,05       | 138,19     | 0,0033          | 103,32      | 78,33      |
| EJ17            | 0,00591         | 103,75      | 86,83      | 0,0056          | 99,08       | 128,06     |
| BL18            | 0,00913         | 94,46       | 75,80      | 0,0105          | 87,95       | 135,02     |
| PP01            |                 |             |            |                 |             |            |
| AA02            | 0,00218         | 73,57       | 137,73     | 0,0111          | 74,85       | 100,50     |
| AS07            |                 |             |            | 0,0038          | 43,08       | 117,65     |
| VJ08            | 0,00565         | 81,41       | 114,02     | 0,0015          | 125,76      | 109,51     |
| LJ10            | 0,01050         | 53,81       | 100,89     | 0,0043          | 117,54      | 115,96     |
| MJ12            | 0,00212         | 115,13      | 190,85     | 0,0041          | 70,00       | 116,52     |
| AL14            | 0,00236         | 79,99       | 86,10      | 0,0105          | 117,28      | 125,39     |

|                 | <b>j15</b>      |             |            | <b>j30</b>      |             |            |
|-----------------|-----------------|-------------|------------|-----------------|-------------|------------|
| <b>Patients</b> | <b>PEM test</b> | <b>SICI</b> | <b>ICF</b> | <b>PEM test</b> | <b>SICI</b> | <b>ICF</b> |
| VJ03            | 0,00679         | 88,43       | 78,48      | 0,00169         | 85,914      | 111,071    |
| MJ04            | 0,00613         | 57,67       | 111,76     | 0,00344         | 58,759      | 89,234     |
| KC05            | 0,00324         | 105,81      | 156,52     | 0,00516         | 72,839      | 101,940    |
| MD06            | 0,00153         | 103,51      | 135,96     |                 |             |            |
| MG09            | 0,00220         | 86,05       | 170,18     |                 |             |            |
| FM11            | 0,00175         | 58,80       | 75,01      | 0,00567         | 122,042     | 130,422    |
| LS13            | 0,00194         | 122,74      | 112,78     | 0,00417         | 124,746     | 148,016    |
| FM16            | 0,01114         | 69,82       | 56,98      | 0,00649         | 131,153     | 115,230    |
| EJ17            | 0,00173         | 105,73      | 185,39     | 0,00093         | 102,229     | 174,182    |
| BL18            | 0,00861         | 37,88       | 58,19      | 0,03228         | 49,533      |            |
| PP01            | 0,0013          | 69,22       | 163,57     | 0,00257         | 92,410      | 94,820     |
| AA02            |                 |             |            | 0,00302         | 98,296      | 133,002    |
| AS07            | 0,00883         | 88,93       | 182,34     | 0,00294         | 93,491      | 124,185    |
| VJ08            | 0,00285         | 97,14       | 99,63      | 0,00945         | 90,318      | 129,058    |
| LJ10            | 0,00379         | 88,53       | 134,10     |                 |             |            |
| MJ12            | 0,00272         | 85,40       | 109,94     | 0,00447         | 117,388     | 148,001    |
| AL14            | 0,00288         | 112,45      | 124,46     | 0,00658         | 114,857     | 124,165    |

**Impédances individuelles obtenues lors des 5 sessions de tDCS (kOhm)**  
**Valeurs présentées par groupe**

|                | J1           | J2           | J3           | J4           | J5          | Impédance moyenne<br>(toutes séances) |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|---------------------------------------|
| VJ03           | 11,4         | 7,1          | 9,7          | 4,3          | 7,9         |                                       |
| MJ04           | 6,2          | 12,6         | 10,4         | 12,6         | 16,2        |                                       |
| KC05           | 21,5         | 26,1         | 17,6         | 35,9         | NA          |                                       |
| MD06           | 11           | 12           | 5,7          | 9,7          | 16          |                                       |
| MG09           | 5            | 4,6          | 4,3          | 2,4          | 4           |                                       |
| FM11           | 7            | 12           | 15,5         | 24,7         | 7,7         |                                       |
| LS13           | 12,6         | 9            | 11,3         | 18,2         | 9,2         |                                       |
| FM16           | 11,0         | 4,6          | 12           | 11,9         | 4,2         |                                       |
| EJ17           | 8,6          | 8,3          | 19,9         | 8,6          | 12          |                                       |
| BL18           | 6,3          | 5,2          | 5,8          | 4,8          | 6,1         |                                       |
| <b>Moyenne</b> | <b>10,06</b> | <b>10,15</b> | <b>11,22</b> | <b>13,31</b> | <b>9,25</b> | <b>10,8</b>                           |

|                | J1           | J2           | J3           | J4           | J5           |             |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| AS07           | 14,2         | 6,2          | 5,7          | 6            | 19           |             |
| VJ08           | 30           | 15,2         | 33           | 47,2         | 30           |             |
| LJ10           | NA           | 10,1         | NA           | NA           | NA           |             |
| MJ12           | 19,2         | NA           | 11,3         | 8,5          | 9            |             |
| AL14           | 31,6         | 63,6         | 63,4         | 13,6         | 16,3         |             |
| MM15           | 73,7         | 19,7         | 21,6         | 15,3         | 28,6         |             |
| BM19           | 8,7          | 3,2          | 5,3          | 9,9          | 12,7         |             |
| BB20           | 5,5          | 5            | 4,7          | NA           | 20           |             |
| AA01           | 13           | 12           | 12,3         | 12,3         | 11,3         |             |
| PP02           | 23           | 13           | 30           | 29,3         | 15           |             |
| <b>Moyenne</b> | <b>24,32</b> | <b>16,44</b> | <b>20,81</b> | <b>17,76</b> | <b>17,99</b> | <b>19,5</b> |

---

**EFFET DE LA STIMULATION ELECTRIQUE ANODALE TRANSCRANIENNE (tDCS) DU CORTEX MOTEUR IPSILESIONNEL COUPLEE A UNE STIMULATION ELECTRIQUE PERIPHERIQUE REPETITIVE (rEPNS) A LA PHASE AIGUE DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (AVC) : ETUDE COMPORTEMENTALE ET ELECTROPHYSIOLOGIQUE**

---

**Objectif :** Des techniques de neuromodulation non invasives comme la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS) appliquées sur le cortex moteur (M1) peuvent améliorer la récupération motrice après un accident vasculaire cérébral (AVC). La plupart des études ont été réalisées en phase chronique. Cette étude visait à évaluer l'effet d'une tDCS anodale appliquée à M1 ipsilésionnel couplée à une stimulation nerveuse périphérique électrique répétitive (rEPNS) appliquée au membre parétique en phase aigue post-AVC.

**Méthode :** Dans cette étude contrôlée en double aveugle, 20 patients présentant un premier infarctus cérébral étaient randomisés en 2 groupes parallèles : le premier recevait une stimulation quotidienne de tDCS anodale appliquée sur M1 ipsilésionnel associée à une rEPNS du nerf radial du membre parétique répétée 5 jours de suite, l'autre groupe bénéficiant de la même rEPNS associée à une stimulation tDCS placebo. Les performances motrices étaient évaluées avant intervention et à J5, J15 et J30. Le critère de jugement principal était le temps total de réalisation du test de Jebsen et Taylor (JTT).

**Résultats :** 20 patients ont été inclus dans les 5 jours suivant l'AVC. Tous ont présentés une amélioration de leurs performances, qui est statistiquement plus importante dans le groupe ayant bénéficié de la tDCS vraie au J15 (delta J5-J15:p=0,0003) et au J30 (delta J5-J30:p=0,00001) (ANOVA mesures répétées)

**Conclusion :** Ces résultats suggèrent que l'application précoce après un AVC d'une tDCS anodale couplée à une rEPNS pourrait, par son action sur la plasticité cérébrale, favoriser la mise en place des processus naturels de récupération et les consolider.

---

**EFFECTS OF FIVE CONSECUTIVE DAILY SESSIONS OF ANODAL TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION tDCS COMBINED WITH REPETITIVE ELECTRICAL PERIPHERAL NERVE STIMULATION (rEPNS) ON MOTOR OUTCOME IN ACUTE STROKE**

---

**Background:** Non-invasive brain stimulation, such as transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over motor cortices (M1) can improve motor recovery after stroke. Most studies have been performed in the chronic phase of stroke. The purpose of this study was to assess in the acute phase of post-stroke recovery, the effect of anodal tDCS applied over the ipsilesional M1 combined with repetitive electrical peripheral nerve stimulation (rEPNS), on the motor performances of the paretic hand.

**Method:** In this double blind, sham-controlled pilot study, patients were enrolled after a first ischemic stroke and randomized in two parallel groups: the first one received five consecutive daily sessions of anodal tDCS over the ipsilesional M1 in association with rEPNS of the radial nerve applied on the paretic side, and the other one received the same rEPNS combined with sham tDCS. Motor performances were assessed at baseline and after the intervention, at day 5, 15 and 30. The primary endpoint was the full time to complete the Jebsen and Taylor Hand Function Test (JTHFT).

**Results:** Twenty patients have been included within the 5 days after stroke (+/-3). Repeated measures ANOVA show a significant difference between the two groups at day 15 (delta J5-J15 : p=0,0003) and day 30 (delta J5-J30 : p=0,00001) on the time to complete the JTHFT with an additional improvement in the real tDCS group compared to the sham.

**Conclusion:** These promising results suggest that an early cortical neuromodulation with anodal tDCS in association with rEPNS, could act in the early post-stroke phase as an adjuvant to promote the natural cortical plasticity, involved in the recovery process.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE / MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

---

**MOTS-CLÉS:** tDCS – AVC - Phase aigue - Stimulation nerveuse périphérique – rééducation  
Université de Toulouse III – Paul Sabatier – Faculté de médecine Toulouse-Purpan – 37,  
Allées Jules Guesde – BP 7202 – 31073 Toulouse cedex 7

---