



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017 - 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

« Apport de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans la prise en charge du membre supérieur spastique à la phase chronique post-AVC : mise en place d'un protocole »

Présentée et soutenue publiquement le 15/06/2018 à 18h00
au Pôle Recherche
Par Charles Pradeau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur André THEVENON

Assesseurs :

Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER

Monsieur le Docteur Arnaud DELVAL

Monsieur Hervé DEVANNE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Etienne ALLART

1	INTRODUCTION	2
1.1	L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL, SOURCE DE DEFICIENCES NEUROMOTRICES	2
1.1.1	L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	2
1.1.2	L'ATTEINTE DE LA FONCTION DU MEMBRE SUPERIEUR, UN ENJEU DE PRISE EN CHARGE POUR LE PATIENT ET LE REEDUCATEUR	3
1.1.3	LE SYNDROME DE PARESIE SPASTIQUE, CIBLE THERAPEUTIQUE D'INTERET	5
1.2	BASES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA MOTRICITE	10
1.2.1	LE CORTEX CEREBRAL	11
1.2.2	LE CERVELLET ET LES NOYAUX GRIS CENTRAUX	15
1.2.3	LE TRONC CEREBRAL	17
1.2.4	LES VOIES DESCENDANTES IMPLIQUEES DANS LE CONTROLE MOTEUR	19
1.2.5	RESEAUX MEDULLAIRES REFLEXES	23
1.3	PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE PARESIE SPASTIQUE	36
1.3.1	PERTURBATION DU CONTROLE DES VOIES DESCENDANTES	36
1.3.2	ALTERATION DES MECANISMES DE REGULATION SEGMENTAIRE	37
1.4	PLASTICITE CEREBRALE ET MEDULLAIRE	43
1.4.1	PLASTICITE LOCALE	43
1.4.2	PLASTICITE DISTANTE	44
1.4.3	LES TROUBLES DE LA BALANCE INTERHEMISPHERIQUE APRES UN AVC	45
1.5	PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE PARESIE SPASTIQUE	46
1.5.1	THERAPIES PHYSIQUES	46
1.5.2	THERAPIES MEDICAMENTEUSES	48
1.5.3	THERAPIES INSTRUMENTALES	49
1.6	UTILISATION DE LA TMS COMME NOUVEL OUTIL THERAPEUTIQUE	50
1.6.1	PRESENTATION DE LA STIMULATION TRANSCRANIENNE	50
1.6.2	INTERET DE LA STIMULATION CEREBRALE NON INVASIVE APPLIQUEE A LA PRISE EN CHARGE DE LA SPASTICITE	54
1.7	SYNTHESE ET OBJECTIFS	58
1.7.1	OBJECTIF PRINCIPAL	59
1.7.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	60
2	PATIENTS ET METHODES	60
2.1	POPULATION ETUDIEE	61
2.2	DESIGN GLOBALE DE L'ETUDE	62
2.2.1	SCHEMA GLOBAL DE L'ETUDE	62
2.2.2	POST-EFFET A COURT TERME	64
2.2.3	POST-EFFET A LONG TERME	64
2.3	PROTOCOLE DE STIMULATION CORTICALE	65
2.4	ÉVALUATION CLINIQUE DES DEFICIENCES	65
2.4.1	LA SPASTICITE	65
2.4.2	LA FORCE MUSCULAIRE	67
2.4.3	ÉVALUATION FONCTIONNELLE DU MEMBRE SUPERIEUR PARETIQUE	67
2.4.4	ÉVALUATIONS ELECTROPHYSIOLOGIQUES	68
2.4.5	ÉTUDE DE LA SATISFACTION GLOBALE	79
2.5	TRAITEMENT ET ANALYSES DES DONNEES	79
2.5.1	TRAITEMENT DES DONNEES ELECTROPHYSIOLOGIQUES	79
2.5.2	ANALYSES STATISTIQUES	80
3	RESULTATS	81
3.1	ÉTUDE DE FAISABILITE D'ACQUISITION DES PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES	81
3.1.1	INSTALLATION DES PATIENTS	81

3.1.2	ÉVALUATION DES COCONTRACTIONS	82
3.1.3	ÉVALUATION DU REFLEXE H	82
3.1.4	ÉVALUATION DE L'EXCITABILITE CORTICALE	84
3.2	ÉTUDE DE FAISABILITE CHEZ LE SUJET PARETIQUE	86
3.2.1	ÉVALUATION DES PARAMETRES CLINIQUES AVANT STIMULATION	86
3.2.2	ÉVALUATION DES COCONTRACTIONS	87
3.2.3	ÉVALUATION DU REFLEX H	87
3.2.4	ÉVALUATION DE L'EXCITABILITE CORTICALE	88
4	DISCUSSION	90
4.1	CRITIQUE ET EVOLUTION DE LA METHODE	91
4.2	RESULTATS PRELIMINAIRES	94
4.3	PERSPECTIVES	97
5	CONCLUSION	98
6	BIBLIOGRAPHIE	100
7	ANNEXES	110
7.1	ÉCHELLE DE HELD ET PIERROT DESSEILLIGNY	110
7.2	ÉCHELLE D'ASHWORTH	110
7.3	CRITERES DE COTATION DE L'ÉCHELLE DE SPASTICITE DE TARDIEU	110
7.4	ÉCHELLE DE FUGL MEYER	112
7.5	MODELE DE FICHE D'ÉVALUATION POUR UNE VISITE PRINCIPALE	113

Liste des abréviations

AMS : aire motrice supplémentaire
AVC : accident vasculaire cérébral
BIH : balance interhémisphérique
CxPM : cortex pré-moteur
CxPMd : cortex pré-moteur dorsal
CxPMv : cortex pré-moteur ventral
DPA : dépression post-activation
ECR : *Extensor capri radialis brevis et longus*
EMG : électromyogramme
FCR : *flexor carpi radialis*
FNM : fuseau neuromusculaire
FR : formation réticulée
FRA : formation réticulée activatrice
FRI : formation réticulée inhibitrice
GB : ganglions de la base
I/O : *input/output* pour entrée/sortie
M1 : cortex moteur primaire
PEM : potentiel évoqué moteur
rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive
SM% : seuil moteur de repos
SNC : système nerveux central
SSR : soins de suite et de réadaptation
TMS : stimulation magnétique transcrânienne
VMD : voies motrices descendantes
VRS : voie réticulo-spinale
VRD : voie réticulo-spinale dorsale
VRM : voie réticulo-spinale médiale

1 Introduction

1.1 L'accident vasculaire cérébral, source de déficiences neuromotrices

1.1.1 L'Accident vasculaire cérébral, un enjeu de santé publique

L'accident vasculaire cérébral est la troisième cause de mortalité et de handicap dans le monde (1,2). En France, l'incidence des AVC est de 113/100 000 habitants par an (3). Les déficiences faisant suite à un AVC sont variées, incluant à différents degrés des déficiences de nature physique et cognitive. Parmi ces déficiences, on peut citer les douleurs, les troubles de la sensibilité, les troubles moteurs, mais aussi les troubles phasiques ou praxiques sans que cette liste ne soit exhaustive (4). Elles ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients à long terme, malgré les nouveaux traitements disponibles à la phase aiguë et chronique (2,5,6). Elles sont à l'origine de nombreuses limitations d'activités et restrictions de participation (figure 1).

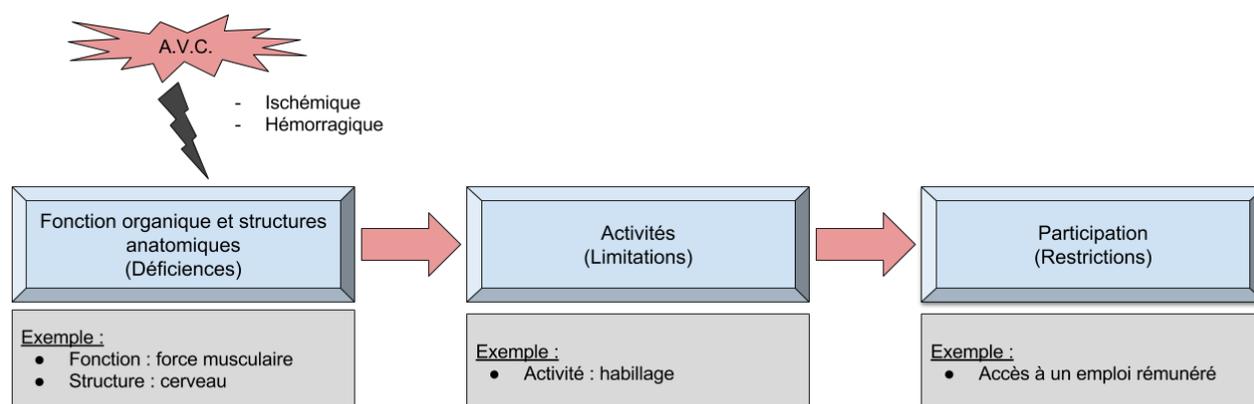


Figure 1 – Modèle de la classification internationale du fonctionnement utilisé pour décrire les déficiences, limitations d'activités et restrictions de participations après un AVC.

Modifié d'après Langhorne et Al. 2011 (7).

D'un point de vue médico-économique, les dépenses de santé engendrées par la prise en charge des patients atteints d'AVC sont considérables. En 2008, on estimait que la dépense annuelle totale était de 8,3 milliards d'euros dont 71% alloués au secteur de soins. L'AVC est une pathologie qui représente 4,5% des journées de soins de suite et de réadaptation (SSR). A la sortie des services de médecine aiguë, 30% des patients après AVC bénéficient d'une prise en

charge en SSR. Cette prise en charge reste une étape clé dans le processus de récupération des patients. Les scores de dépendance physique des patients hospitalisés en SSR sont plus importants d'environ 50% pour l'AVC en comparaison à toutes les autres pathologies prises en charges dans ces services (8). La fréquence des personnes dépendantes physiquement à ce stade de la prise en charge est estimée à 43,2% (8). De plus le degré de handicap faisant suite à un AVC permet d'expliquer à lui seul, 43% de la variance des dépenses totales (9).

Le rééducateur doit donc en permanence essayer de faire évoluer les protocoles de rééducation dans le but de favoriser une récupération globale plus rapide, et ainsi limiter les temps d'hospitalisation. Un des domaines pour lequel des progrès doivent être faits est la rééducation des fonctions motrices.

1.1.2 L'atteinte de la fonction du membre supérieur, un enjeu de prise en charge pour le patient et le rééducateur

Les patients après un AVC présentent fréquemment une atteinte fonctionnelle des membres supérieurs et/ou inférieurs qui les empêche de rester autonome dans les activités de la vie quotidienne (10). Une des problématiques principales est représentée par les déficiences neuromotrices touchant le membre supérieur. Ce type de déficience est retrouvé chez 70 à 80% des patients victimes d'un AVC à la phase chronique (11). Malgré les progrès constants dans le domaine des thérapeutiques proposées aux patients, leur récupération reste moins importante qu'au membre inférieur. On estime que 65% à 85% des patients après AVC pourront récupérer la marche en cas d'atteinte des membres inférieurs. Contrairement à cela, seulement 5% des patients pourront récupérer des capacités fonctionnelles optimales en conditions de vie quotidienne au membre supérieur (12).

Les membres supérieurs sont essentiellement dévolus aux mouvements de préhension dans le cadre de la manipulation d'objets du quotidien. Chez le patient hémiparétique, la sévérité

du déficit neuromoteur est le plus souvent organisée selon un gradient disto-proximal, la phase de saisie étant plus gravement impactée que la phase de transport. La récupération fonctionnelle apparaît, de plus, de moins bonne qualité pour la partie distale du membre supérieur, ne permettant pas au patient de retrouver des capacités de préhension suffisantes. Cette observation permet également de souligner que la partie distale du membre supérieur représente une cible thérapeutique de choix si l'on souhaite apporter aux patients un gain fonctionnel satisfaisant. Sans cela, il existe une limitation assez importante dans la réalisation de tâches de la vie courante comme les soins du corps, l'habillement ou encore la prise des repas. Ces limitations ayant un impact direct sur les possibilités de participation du patient (13). La dernière dimension à prendre en compte étant le retentissement que ces déficiences peuvent engendrer sur que la qualité de vie globale ressentie par le patient, mais également ses aidants (14).

A 6 mois après la survenue d'un AVC, 65% des patients sont incapables d'utiliser leur membre supérieur parétique pour la réalisation de tâches élémentaires de la vie quotidienne. Dans ce contexte le patient a plutôt tendance à développer des stratégies de compensation ou tout simplement à préférer l'utilisation du membre supérieur fonctionnel (15,16). Ces éléments concourent donc à une absence de stimulation suffisante pour favoriser les phénomènes de plasticité cérébrale et la récupération motrice du membre supérieur atteint. Ils peuvent même induire une plasticité cérébrale délétère qui est la trace de ce désapprentissage acquis (17).

L'atteinte de la fonction du membre supérieur est donc un facteur qui limite de manière importante le niveau d'autonomie et d'indépendance des patients (12). Il est évident que d'autres facteurs entrent en jeu dans la gêne fonctionnelle faisant suite à un AVC. On peut citer notamment les troubles de la coordination par atteinte cérébelleuse ou atteinte des voies extrapyramidales et enfin les troubles des afférences somesthésiques, visuelles, vestibulaires et auditives. Enfin les troubles cognitifs, et plus particulièrement les troubles des fonctions exécutives, viennent également entraver la récupération motrice, en plus de son retentissement primaire (18).

Il est, à l'heure actuelle, primordial de pouvoir proposer une prise en charge rééducative plus efficace du membre supérieur. C'est dans ce but que de nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être développées, en plus des techniques de rééducation standards, et notamment en ciblant les déficiences motrices du membre supérieur, afin d'améliorer la récupération fonctionnelle et la qualité de vie chez ces patients (19).

1.1.3 Le syndrome de parésie spastique, cible thérapeutique d'intérêt

Il est fondamental de bien définir ce que l'on entend par syndrome de parésie spastique afin de mettre en évidence les éléments sur lesquels se basent la réflexion clinique et thérapeutique. Ce syndrome apparaît à la suite d'une lésion du système nerveux central (SNC). Il associe cliniquement des signes négatifs et positifs (tableau 1). Certaines de ces manifestations cliniques vont limiter le bon déroulement de l'exécution du mouvement.

Tableau 1 - Syndrome de parésie spastique : signes cliniques négatifs et positifs

Négatifs	Positifs
Faiblesse musculaire	Spasticité
Perte de dextérité	Dystonie spastique
Fatigabilité motrice	Cocontraction spastique
	Réflexes tendineux vifs, polycinétiques, diffusés

Trois éléments principaux constituent les troubles neuromoteurs observés après une lésion du SNC. L'élément le plus visible à la phase aiguë est la parésie. Dans les jours à semaines après la lésion, des phénomènes hypertoniques peuvent se développer. On résume souvent les manifestations hypertoniques (positives) après une lésion du SNC au terme spasticité, mais les expressions cliniques et leurs retentissements sont, comme nous le verrons, hétérogènes. Il peut enfin survenir, plus ou moins à distance, des modifications musculaires qui touchent principalement ses caractéristiques physiques (rétractions, viscosité, élasticité) mais aussi sa

composition histologique (figure 2). On intègre aujourd'hui ces diverses manifestations en un syndrome, le « syndrome de parésie spastique » (déformante) (20).

De nombreuses études ont mis en évidence que ce syndrome est l'élément le plus important dans la perte de fonction du membre supérieur (21,22). Les phénomènes d'hypertonie spastique et de cocontractions sont reconnus pour être les formes d'hyperactivité les plus invalidantes (23). Il existe un lien fort entre niveau de parésie et limitations d'activités. Elle permet à elle seule, lorsqu'elle touche le membre supérieur, d'expliquer la plus grande partie de la variance des fonctions motrices au cours des différentes périodes post-AVC (aiguë, subaiguë, chronique) (13,21).

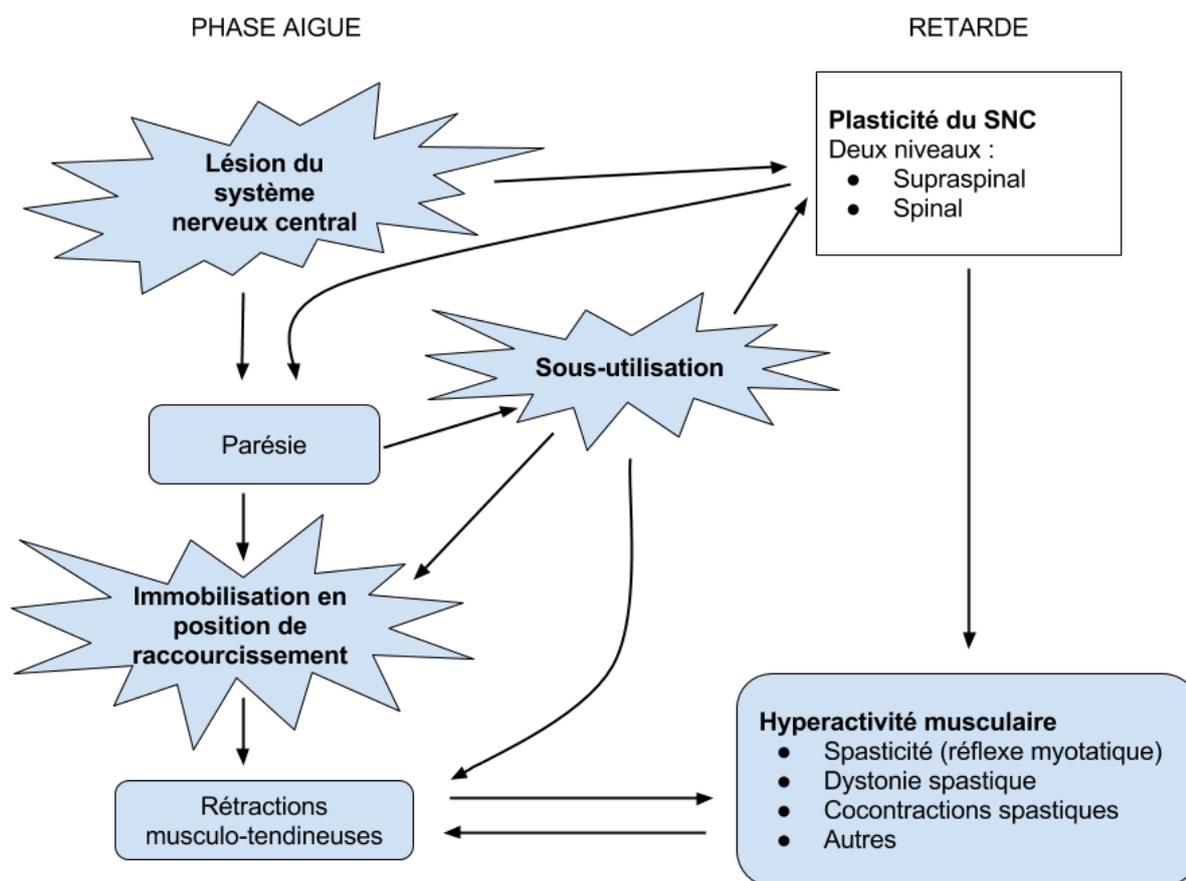


Figure 2 – Mécanismes à l'origine du développement du syndrome de parésie spastique après lésion du système nerveux central.
Modifié d'après Graciés et Al. 2005 (24).

1.1.3.1 La parésie

La parésie est le signe clinique qui apparaît immédiatement après une lésion du SNC. Elle exprime la difficulté à contrôler la force motrice développée pour un mouvement volontaire (25). Elle peut aller jusqu'à une absence totale de contraction musculaire palpable ou visualisée cliniquement, qui n'entraîne alors aucun déplacement articulaire. La commande motrice volontaire après une lésion du SNC devient inefficace et désorganisée pour le groupe musculaire agoniste au mouvement sélectionné. Ce phénomène se rapporte à une diminution du recrutement des unités motrices pour le groupe musculaire sollicité (26). Il en résulte une diminution de la contraction maximale volontaire (27). La parésie est associée à une notion de fatigabilité musculaire qui vient s'ajouter lors d'une contraction prolongée (28). Elle est enfin associée à une perte de la sélectivité du mouvement, souvent accompagnée de syncinésies.

1.1.3.2 L'hyperactivité musculaire

L'hyperactivité musculaire secondaire au recrutement non approprié d'unités motrices dans les muscles atteints peut prendre plusieurs formes cliniques. On peut classer ces formes d'expressions en fonction de leur sensibilité à l'étirement musculaire et des conditions dans lesquelles elles se manifestent (activité vs repos). Les formes d'hypertonie musculaire dont l'expression clinique est sensible à l'étirement sont la spasticité, la dystonie spastique et les cocontractions spastiques (28).

La spasticité, forme la plus connue d'hypertonie musculaire, est évaluée au repos. Elle a été décrite pour la première fois par Little en 1843 (29). Il la décrivait alors comme « une rigidité universelle du système musculaire, ou des muscles fléchisseurs seulement chez les nouveau-nés, semblable au *trismus nascentium*, maladie commune dans certains pays tropicaux. ». La définition la plus répandue a, quant à elle, été rédigée par Lance en 1980. Elle définit la spasticité

comme une « augmentation du réflexe musculaire d'étirement, vitesse dépendante, associée à une exagération des réflexes tendineux, conséquence d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement » (30). La réaction musculaire phasique en rapport avec la spasticité est déclenchée par un étirement à vitesse rapide, et en l'absence d'activité volontaire. Cette réaction est également dépendante de la longueur du muscle. Elle correspond à un abaissement du seuil de déclenchement du réflexe d'étirement, ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de la réponse, par rapport aux sujets sains (31). Cette forme d'hypertonie musculaire est la seule forme d'hyperactivité quantifiable cliniquement, mais avec une reproductibilité qui n'est pas parfaite (32). Elle n'a par ailleurs pas de retentissement fonctionnel en tant que tel (33).

La dystonie spastique, est une contraction involontaire tonique d'un muscle ou d'un groupe musculaire survenant au repos ou lors du mouvement. Elle est sensible au degré d'étirement du muscle dystonique, puisqu'elle est inhibée par un étirement tonique (soutenu) du muscle. Cette contraction peut être chronique et soutenue, favorisant les déformations observées chez les patients hémiplésiques (flexion et rotation interne du membre supérieur et en extension du membre inférieur). Elle prédomine classiquement sur les muscles antigravitaires au membre supérieur. Cette forme d'hyperactivité a donc un retentissement fonctionnel plus important pour les patients. Cliniquement elle s'apprécie seulement de façon partielle en évaluant l'attitude du patient au repos puis dans différentes postures ou activités (24). Elle peut se révéler de façon plus intermittente. On peut donner comme exemple la flexion involontaire de l'avant-bras lors de la marche d'un patient hémiparétique après AVC (34). Initialement mise en évidence chez le singe par Denny-Brown, cette forme d'hyperactivité musculaire n'est pas directement dépendante du réflexe d'étirement contrairement à la spasticité, puisque la contraction dystonique persiste même après section des racines dorsales. Ses caractéristiques varient par ailleurs en fonction de la longueur du muscle dystonique (35).

La cocontraction spastique segmentaire, correspond à l'activation simultanée de groupes musculaires agonistes et antagonistes au cours d'un mouvement volontaire (ou autrement décrite comme un défaut de relâchement d'un antagoniste lors de l'activation volontaire de l'agoniste). L'activité volontaire représente donc le facteur déclenchant principal. Ce type d'hyperactivité a également un retentissement fonctionnel important. En temps normal, il existe une boucle de rétrocontrôle qui permet une relaxation d'un groupe musculaire afin que le groupe musculaire opposé qui génère le déplacement du segment de membre autour d'une articulation puisse se contracter. Dans le cadre pathologique, ce rétrocontrôle est modifié, entraînant une diminution de l'activité du muscle agoniste et un défaut d'inhibition du muscle antagoniste (36). Pour mettre en évidence les phénomènes de cocontractions spastiques, il est nécessaire d'avoir recours à l'électromyogramme (figure 3) (24,37). A noter que les cocontractions peuvent également se voir en conditions physiologiques pour stabiliser une articulation.

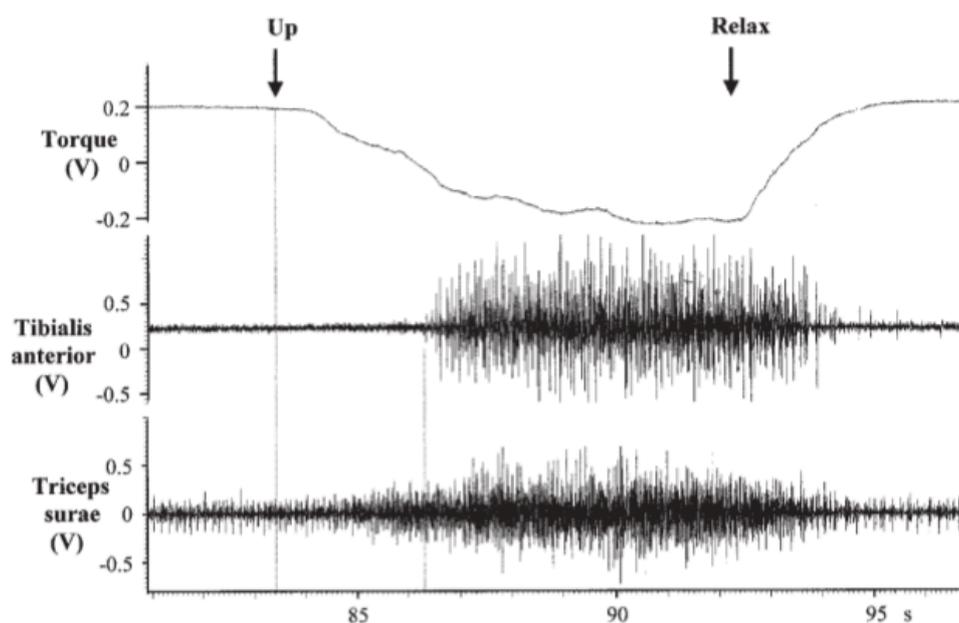


Figure 3 – Exemple de cocontractions spastiques évaluées en EMG entre les muscles tibial antérieur et triceps sural lors d'une tentative de flexion dorsale.

D'après Graciés et Al. 2005 (24).

1.1.3.3 Les modifications des structures musculo-tendineuses

On observe un changement des propriétés biomécaniques des tissus mous au cours du temps. Ce changement est responsable de rétractions tissulaires qui débutent dès la phase aiguë de l'AVC. Les tissus préférentiellement impactés à cette phase sont les entités musculo-tendineuses qui seront immobilisées en position de raccourcissement (28). Pour les muscles, les modifications peuvent comprendre un changement du type de fibres musculaires, une perte de sarcomères, une accumulation de tissu conjonctif et de tissus graisseux au sein même des masses musculaires, une dégénérescence des jonctions myo-tendineuses ainsi qu'une atrophie musculaire (28). Des modifications dans les structures fibro-élastiques péri-articulaire interviennent également (capsule articulaire, ligaments). Nous n'en précisons pas la nature au cours de ce travail. Tous ces changements sont à l'origine de limitations des amplitudes articulaires qui favorisent les limitations fonctionnelles des segments parétiques.

1.2 Bases neurophysiologiques de la motricité

Afin de pouvoir identifier avec plus de précisions les mécanismes à l'origine des perturbations de la fonction motrice pouvant être induites par une lésion du SNC, il nous semble important dans un premier temps d'en aborder les aspects physiologiques. Nous essayerons d'identifier dans cette partie les différentes structures et réseaux du SNC qui permettent l'élaboration et l'exécution d'un mouvement volontaire. Nous décrirons les zones corticales impliquées dans l'intention, la planification, la programmation et l'exécution du mouvement jusqu'à la cible terminale, le motoneurone α . L'objectif principal du système de contrôle de la motricité étant d'une part de réguler de façon permanente la posture grâce à des contractions involontaires toniques des muscles antigravitaires, mais également de moduler l'activité de l'ensemble de la musculature axiale et segmentaire par des contractions phasiques dans le but de produire un mouvement volontaire dédié à la réalisation d'une tâche. Globalement, on peut définir quatre niveaux de contrôle de la motricité. Trois niveaux adoptent une organisation

hiérarchique faisant intervenir le cortex cérébral, le tronc cérébral et la moelle épinière. Le quatrième niveau relié « en parallèle », implique le cervelet et les noyaux gris centraux.

1.2.1 Le cortex cérébral

Le mouvement volontaire prend naissance au sein de l'encéphale, dès lors que le niveau de conscience du sujet est suffisant et qu'il en prend l'initiative. Différentes zones du cortex cérébral sont définies comme des « aires cortico-motrices » impliquées dans la production des mouvements volontaires. Les rôles respectifs de ces différentes aires ont pu être identifiés grâce aux progrès des techniques d'électrophysiologie et d'imagerie fonctionnelle (38).

Nous détaillerons dans cette partie les rôles des trois zones principales qui composent les aires 4 et 6 de Brodmann (figure 4), nécessaires à la préparation et l'exécution d'un mouvement volontaire : l'aire motrice primaire (M1), l'aire motrice supplémentaire (AMS), le cortex pré-moteur (CxPM). Lors de la production d'un mouvement il apparaît une certaine chronologie dans l'activation de ces trois zones. L'AMS et le CxPM sont activés avant l'activation de M1 et avant le déclenchement du mouvement (39).

Il est par ailleurs important de noter qu'en plus de ces trois zones, certaines aires pariétales (cortex pariétal postérieur) interviennent également dans l'élaboration de mouvements volontaires. Elles jouent un rôle essentiel en tant que relais de l'intégration des afférences sensorielles, indispensable pour s'adapter aux variabilités de l'environnement extérieur. Enfin, on citera également le cortex préfrontal qui est impliqué dans la régulation de la motivation et de l'attention nécessaire à l'accomplissement de mouvements volontaires (figure 4) (40,41).

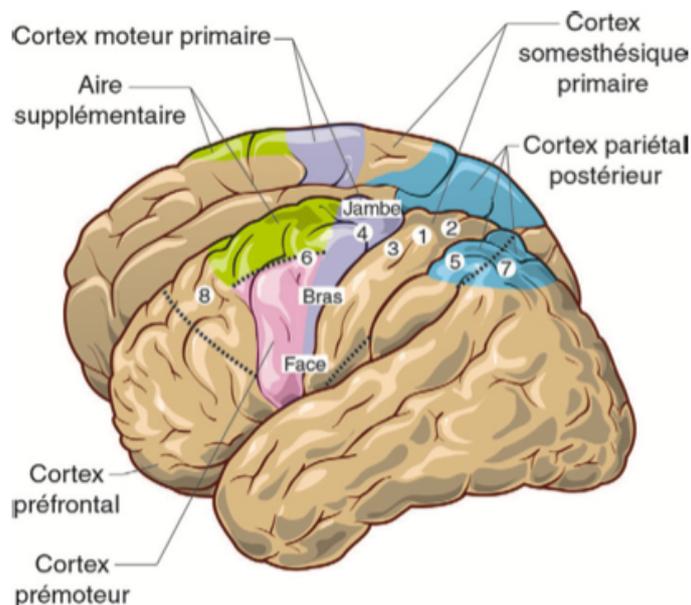


Figure 4 – Localisation schématique des différentes aires cortico-motrices chez l'homme.
 Les numéros correspondent aux aires de Brodmann. D'après J.F. Vibert, *Neurophysiologie : de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*, p. 138 (42).

1.2.1.1 L'aire motrice primaire

L'aire motrice primaire ou aire 4 de Brodman (M1 dans la classification de Von Economo) est située en avant du sillon central dans la partie postérieure du lobe frontal où elle occupe le gyrus précentral. C'est la région du cortex dont les limites sont les mieux définies grâce à sa cytoarchitecture spécifique mais également par sa capacité à être activée par des stimuli électriques de faible intensité (43). Elle est caractérisée par la présence de deux couches de neurones pyramidaux glutamaergiques, l'une externe (couche 3) et l'autre interne où sont localisées les cellules de Betz (couche 5). Elle comprend également des interneurones gabaergiques ayant pour rôle de réguler l'activité de ces neurones pyramidaux (40). Cette aire bénéficie d'une représentation somatotopique, en termes de densité de population de neurones destinés au contrôle d'un territoire somatique (*homonculus* de Penfield, figure 5). Cette schématisation permet de mettre en évidence une représentation fonctionnelle de M1 (44). Cette aire corticale est la zone d'exécution de la commande motrice volontaire (figure 6). Des lésions corticales situées sur cette zone sont à l'origine de phénomènes de parésie, comme nous le détaillerons

dans la partie suivante. Elle représente la cible privilégiée des traitements basés sur la stimulation corticale.

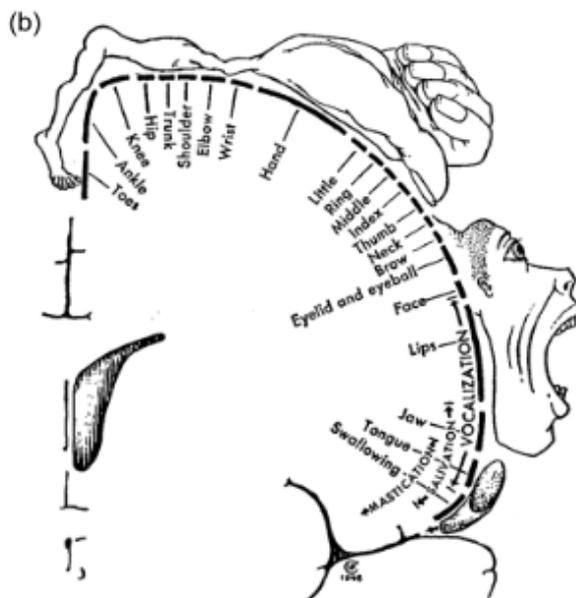


Figure 5 – Homonculus moteur.

Repris de Snyder et Whitaker, 2013 et d'après l'original de Penfiel & Rasmussen, 1950 (44).

1.2.1.2 Aire motrice supplémentaire

L'AMS également située dans la région frontale, correspond à la partie caudale et médiale de l'aire 6 de Brodmann (figure 4). Elle intervient dans l'initiation et la coordination bilatérale des mouvements volontaires complexes. Lors d'un mouvement volontaire, l'activité électrique de cette zone corticale est généralement enregistrée avant l'activation de M1 (figure 6) (45). Chez le singe, en cas de lésion de cette aire, on met en évidence une akinésie à la phase aiguë. A la phase chronique, les difficultés comprennent surtout des troubles de la coordination et des troubles de l'exécution des mouvements séquentiels (46). En cas de lésion focale de cette zone chez l'homme on met en évidence une même chronologie dans la présentation des troubles moteurs avec en plus la présence de troubles phasiques (47). Laplane et al. (48) ont initialement décrit le « syndrome de l'AMS » sur l'étude de 3 patients ayant eu une ablation circonscrite de la partie médiale du lobe frontale. On retrouve une expression clinique correspondant à celle décrite chez l'animal sur le plan moteur, à savoir une akinésie globale à la phase aiguë, puis une

récupération rapide avec persistance d'une motricité spontanée réduite. Cette réduction de la motricité volontaire prédomine du côté controlatéral à la lésion cérébrale. Enfin à la phase chronique il persiste essentiellement des troubles des mouvements alternatifs des mains (48).

1.2.1.3 Cortex pré-moteur

Cette aire fait également partie de l'aire 6 de Brodmann. Elle constitue sa partie rostrale et latérale. On peut diviser ce cortex en deux zones, dorsale (CxPMd) et ventrale (CxPMv). Le CxPMd intervient essentiellement dans la planification de la trajectoire (amplitude, direction, vitesse) des mouvements orientés impliquant le membre supérieur, notamment en intégrant les informations visuelles provenant des aires pariétales supérieures. Le CxPMv a quant à lui un rôle central dans la conformation de la main lors de la phase de saisie. Il permet, à partir des données visuelles concernant l'objet cible à manipuler, de planifier la motricité fine de préhension (49,50). Il est aussi un point de relais essentiel avec le cortex préfrontal impliqué dans les aspects cognitifs du contrôle moteur. Comme pour l'AMS ces zones sont activées avant M1 (figure 6) (51) Le CxPM est également dans son ensemble une zone charnière pour les processus d'apprentissage moteur ainsi que dans les phénomènes de plasticité neuronale après lésion de M1. Le CxPM contribue à la constitution du faisceau cortico-spinal. Environ 40% de ses fibres sont issues du CxPM (52) et se projettent sur les neurones de la zone intermédiaire de la substance grise médullaire (50). Une lésion focale de cette zone entraîne un tableau d'apraxie idéo-motrice, le patient étant alors incapable en absence de troubles de la compréhension de réaliser un mouvement orienté en fonction d'un contexte défini.

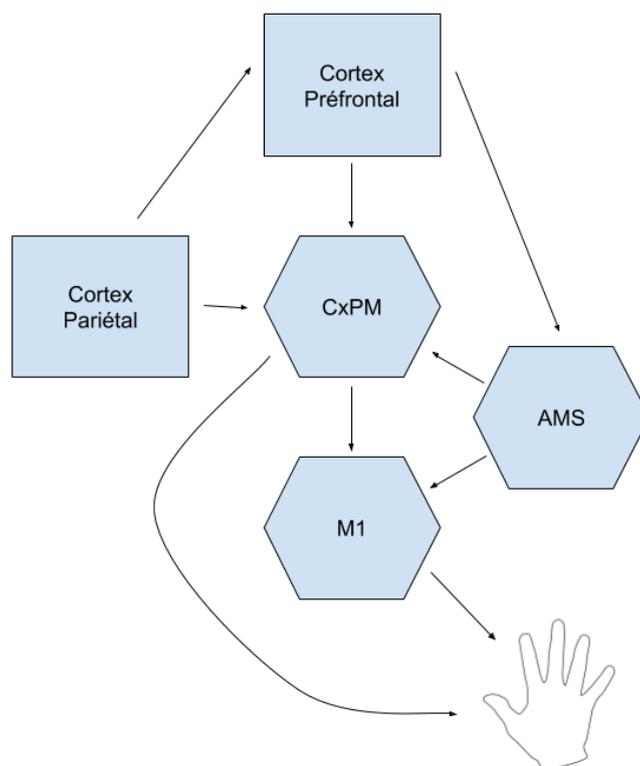


Figure 6 – Représentation schématique des relations entre les différentes aires corticales principales impliquées dans la motricité.
 Modifiée d'après Kantak et Al. (50).

1.2.2 Le cervelet et les noyaux gris centraux

Le cervelet est localisé dans la fosse postérieure dont il occupe la plus grande partie. Il est connecté en parallèle des différentes voies sensori-motrices. Il joue un rôle essentiel dans la régulation de l'équilibre, du tonus musculaire, de l'exécution et de la coordination des mouvements. Ceci est possible grâce à ses projections vers les neurones de M1, du CxPM (par l'intermédiaire du thalamus), du tronc cérébral et des noyaux vestibulaires (53). Il n'a pas de connexion directe avec les neurones spinaux. Sur le plan moteur, les lésions du cervelet chez l'homme sont (entre autres) à l'origine d'hypotonie musculaire, de tremblements intentionnels et de troubles de la coordination du mouvement (54).

L'atteinte du cervelet n'est pas reconnue à l'heure actuelle comme pouvant être responsable du syndrome de parésie spastique mais joue un rôle important dans l'apprentissage moteur.

Les noyaux gris centraux sont au nombre de six, bilatéraux et symétriques. Ils regroupent le thalamus, et les ganglions de la base (GB). Les GB sont localisés au niveau sous-corticale profond. Ils sont composés du noyau caudé, du putamen, du pallidum, du noyau sous-thalamique et la substance noire. Les GB reçoivent des afférences sensitivomotrices de différentes zones du cortex cérébral. Ils assurent le relais avec les noyaux moteurs du thalamus, qui est en connexion avec le cortex frontal. Ils ne sont pas en connexion direct avec les neurones spinaux (55). Les GB assurent la formation d'une boucle cortico-sous-cortico-corticale et forment le système extrapyramidal (56). Ces boucles de régulation sont dédiées à la planification et à l'exécution du mouvement volontaire destiné aux membres. Chez l'homme, l'atteinte des noyaux gris centraux est à l'origine du syndrome parkinsonien. Ce syndrome se caractérise par un trouble du tonus correspondant à une rigidité plastique, une akinésie, et des tremblements de repos. Enfin, le thalamus, qui est le plus volumineux des noyaux gris centraux, est situé de part et d'autre du troisième ventricule (55). C'est un point central d'intégration et de relais des informations sensibles et motrices entre les aires corticales, les GB, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle (57). En neurochirurgie, le thalamus moteur est la cible des traitements de plusieurs types de mouvements anormaux et de la rigidité extrapyramidale (58).

L'atteinte des noyaux gris centraux n'est pas à l'heure actuelle mise en avant dans la genèse des phénomènes de parésie spastique.

Ainsi dès qu'un sujet tente d'initier volontairement un mouvement, l'activité démarre à l'étage encéphalique, les centres supérieurs et les noyaux gris centraux vont conceptualiser et planifier ce mouvement à partir des différentes afférences sensibles, et notamment des informations visuelles et des représentations internes des positions segmentaires. L'étape suivante sera la programmation qui aboutira finalement à l'exécution du mouvement par M1. Après le déclenchement du mouvement, au cours de son exécution, certaines de ces zones permettront l'adaptation en continue de la commande motrice avec l'aide des noyaux gris centraux et du cervelet qui permettront d'obtenir des mouvements fluides et coordonnés.

1.2.3 Le tronc cérébral

C'est au niveau du tronc cérébral que se situe une entité indispensable au fonctionnement du système moteur chez l'homme, la formation réticulée (FR). Ce terme a été proposé par Cajal pour la première fois en 1909. Ce système est défini comme réticulé car il est formé de réseaux d'interneurones, dispersés sur toute la hauteur du tronc cérébral, entre les faisceaux d'axones ascendants et descendants (59). La FR intervient dans la régulation de nombreuses fonctions vitales chez l'homme, et ses différents rôles ne sont que partiellement compris. Dans le cadre de la motricité volontaire, la FR influence en permanence les réflexes spinaux, soit par action excitatrice, soit par action inhibitrice grâce à des projections descendantes. Il existe dans cette formation deux zones d'intérêts dans le cadre de ce travail qui sont la formation réticulée bulbaire (FRB) et la formation réticulée mésencéphalique (FRM) situées dans la région médiane et paramédiane de la FR. Elles ont pour rôle de réguler en permanence le tonus musculaire pour les membres et le tronc avec notamment une action essentielle dans le maintien postural. Ces projections s'articulent principalement au niveau segmentaire, avec les neurones de la partie intermédiaire de la substance grise médullaire qui coordonnent les muscles axiaux et les muscles de la partie proximale des membres (60). En plus de cette formation en réseau s'ajoute les noyaux vestibulaires qui participent à la régulation de l'activité des motoneurones spinaux (61).

1.2.3.1 Le système inhibiteur

Il s'agit de la FRB (figure 7). On trouve dans cette partie de la FR les noyaux gigantocellulaires. Son activité physiologique globale entraîne une inhibition du tonus musculaire par une action sur les réflexes médullaires. La stimulation de cette partie du tronc cérébral dans le cadre d'un modèle animal, a permis de générer une forte inhibition du réflexe d'étirement (62). Cette partie de la FR est sous influence corticale, par l'intermédiaire de la voie cortico-bulbaire. Expérimentalement, la stimulation du cortex moteur potentialise les effets inhibiteur de la FRB (63).

1.2.3.2 Le système excitateur

Il s'agit de la FRM (figure 7), qui est répartie sur une zone plus étendue par rapport à la précédente. Elle est composée de deux autres groupes de cellules, les noyaux *pontis oralis et caudalis* (60). Il apparaît que cette partie de la FR est dotée d'une activité inverse. Par ailleurs, ce système excitateur semble ne pas être influencé par l'activité corticale, puisque la stimulation du cortex moteur ou de la capsule interne ne modifie pas son activité, à l'inverse de la précédente (63). Elle permet donc de faciliter le réflexe d'étirement, la stimulation de cette zone ayant montré chez le singe une facilitation du réflexe rotulien (64).

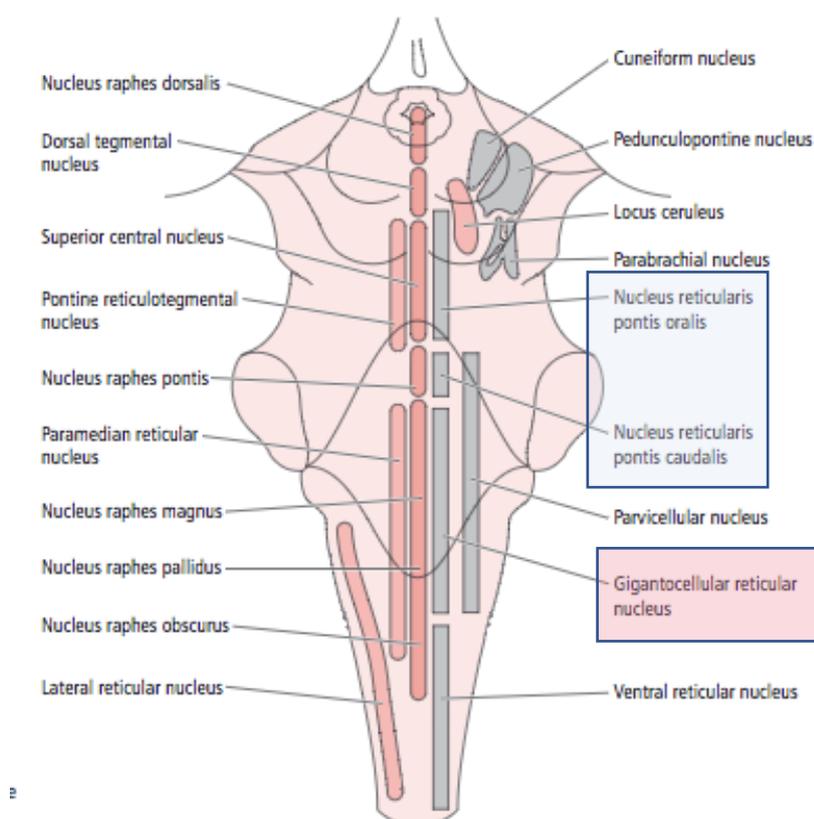


Figure 7 – Représentation schématique de la localisation des différents noyaux de la formation réticulée du tronc cérébral, tiré de « A textbook of neuroanatomy ». Blackwell Publishing, 2006, Reticular formation. (65)

*En rouge : formation réticulée bulbaire
En bleu : formation réticulée mésencéphalique*

1.2.3.3 Les noyaux vestibulaires

Les noyaux vestibulaires se répartissent de façon symétrique dans le tronc cérébral, au niveau du pont (noyaux latéraux et supérieurs) et du bulbe (noyaux médians). Nous ne nous intéresserons qu'aux noyaux latéraux (et leurs efférences descendantes) dans la mesure où ce travail est ciblé sur la motricité des membres supérieurs (le système vestibulaire médian intervenant uniquement dans la régulation de la motricité cervicale). Ces noyaux reçoivent des influx provenant de l'oreille interne (utricule, saccule et canaux semi-circulaires) mais également du cervelet (41). Ce système intervient dans la motricité volontaire des muscles proximaux et la régulation du tonus musculaire réflexe pour le maintien de la posture (66). En temps normal, il facilite essentiellement l'activation des muscles antigravitaires. L'inhibition de la voie vestibulo-spinale latérale par l'intermédiaire du cervelet entraîne une chute du tonus musculaire pour ces mêmes muscles (67).

Ensemble, les noyaux vestibulaires et la FR envoient les informations aux réseaux de neurones médullaires nécessaires au déclenchement de mouvements volontaires et au maintien de la posture en fonction des modifications qui peuvent intervenir dans l'environnement extérieur du sujet, mais également face aux modifications initiées par la volonté du sujet lui-même (c'est à dire un mouvement volontaire).

1.2.4 Les voies descendantes impliquées dans le contrôle moteur

Les liens entre neurones médullaires et centres supérieurs sont assurés par de longues voies descendantes formées par les axones naissants des neurones situés dans les structures du cortex et du tronc cérébral. Il existe chez l'homme quatre voies principales impliquées dans le contrôle de la motricité avec un système que nous définirons comme pyramidal, et un système que nous définirons comme « parapyramidal » (68).

La voie pyramidale prend naissance au niveau du cortex cérébral. Les fibres pyramidales sont issues à 60% des zones précentrales (dont 40% au niveau de M1 à partir des cellules pyramidales et des cellules de Betz) et à 40% des zones post-centrales. Les fibres issues des zones post-centrales ne participent pas directement au contrôle des motoneurones α . La voie pyramidale est répartie à 75 - 90% dans un faisceau croisé, qui croise la ligne médiane au niveau bulbaire et à 5 - 15% dans un faisceau direct (69) (figure 8). Le faisceau cortico-spinal croisé (CSC) chemine dans la colonne latérale de la moelle (figure 9). Les axones qui composent ce faisceau se terminent sur la partie latérale de la corne antérieure (motoneurones dédiés à la musculature distale) et de la partie intermédiaire de la substance grise médullaire (motoneurones dédiés à la musculature proximale et axiale) (figure 9). Une petite partie de ces axones sont en contact direct avec les motoneurones α qui contrôlent les muscles distaux des membres (d'où le rôle important de ce faisceau dans la motricité fine de la main). Le faisceau cortico-spinal direct chemine quant à lui dans la colonne ventrale ipsilatérale (figure 9) ; il est en contact avec les motoneurones α de la partie médiale de la corne antérieure et la partie intermédiaire de la substance grise médullaire (figure 9). Il existe également un contingent de fibres de la voie pyramidale qui va mettre en relation par ses projections dans le tronc cérébral, le cortex moteur avec les noyaux des nerfs crâniens et la FRB. Cette voie est appelée faisceau cortico-bulbaire (70) (figure 8).

Les voies « parapyramidales » sont composées des voies réticulo-spinale, vestibulo-spinale, rubro-spinale et tecto-spinale. Nous ne détaillerons pas les voies rubro-spinale et tecto-spinale au cours de ce travail, la voie rubro-spinale étant peu développée chez l'homme (71) et la voie tecto-spinale étant essentiellement dédiée à la gestion des mouvements de la tête en fonction des informations d'origines visuelles (70).

La voie réticulo-spinale (VRS) peut être divisée en voie réticulo-spinale dorsale (VRD) et en voie réticulo-spinale médiale (VRM) (figure 8). La VRD naît de la FRB (en partant du cortex

cérébral, on peut donc définir une voie cortico-réticulo-spinale). Il s'agit d'un faisceau de fibres croisées qui cheminent dans la partie dorsale de la colonne latérale de la moelle épinière, accolée à la voie CSC. Les terminaisons de cette voie se projettent sur des interneurones, dans la partie intermédiaire de la substance grise médullaire (72). Elle véhicule une inhibition tonique sur les réflexes médullaires (dont le réflexe d'étirement) (61). La VRM (qui n'est pas sous influence corticale) est un faisceau principalement direct, qui chemine dans la colonne antérieure de la moelle. Cette voie se termine en majeure partie sur des interneurones, également dans la partie intermédiaire de la substance grise médullaire. Il existerait cependant quelques connexions directes avec les corps cellulaires des motoneurones alpha (70). Cette voie facilite les réflexes médullaires (61).

Enfin la voie vestibulo-spinale latérale (figure 8) naît à partir du noyau vestibulaire latéral du tronc cérébral. Il existe peu de données pour cette voie chez l'homme, la majorité des travaux ayant été réalisés chez le chat. Ce faisceau chemine dans la colonne antérieure de la moelle, dans sa partie la plus antérieure (73). Cette voie se termine également dans la partie intermédiaire et médiale de la substance grise médullaire, essentiellement au niveau d'interneurones (70). Elle véhicule également un influx facilitateur sur les réflexes médullaires. Cet effet est par ailleurs moins important que celui transmis par la VRM (61).

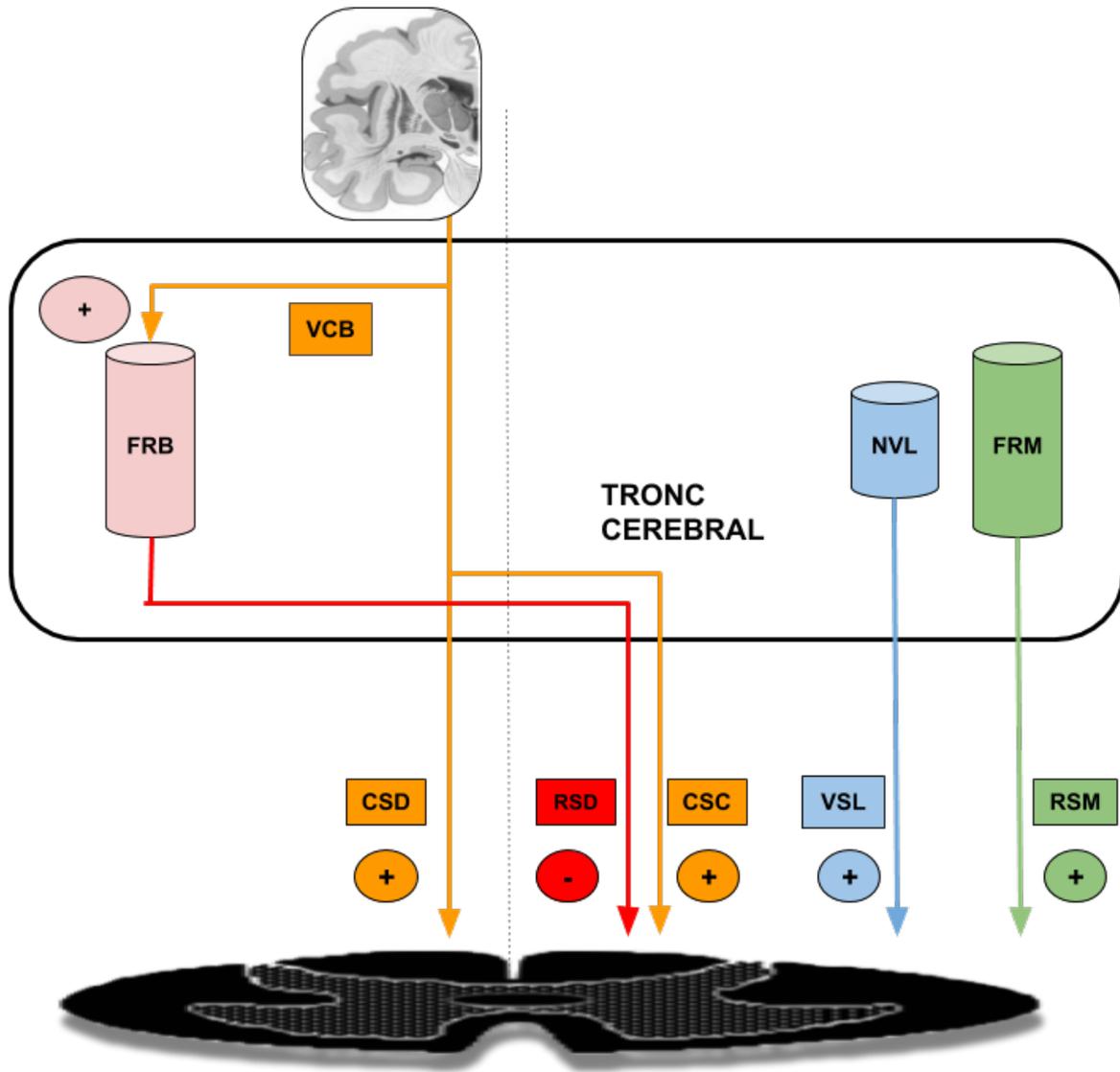


Figure 8 – Schéma des voies motrices descendantes impliquées dans la motricité

FRB : formation réticulée bulbaire, FRM : formation réticulée mésencéphalique, NVL : noyau vestibulaire latéral, VCB : Voie cortico-bulbaire, CSD : voie cortico-spinale directe, CSC : voie cortico-spinale croisée, RSM : voie réticulo-spinale médiale, RSD : voie réticulo-spinale dorsale, VSL : voie vestibulo-spinale latérale, + : influences activatrices sur les réseaux de neurones médullaires, - : influences inhibitrices sur les réseaux de neurones médullaires

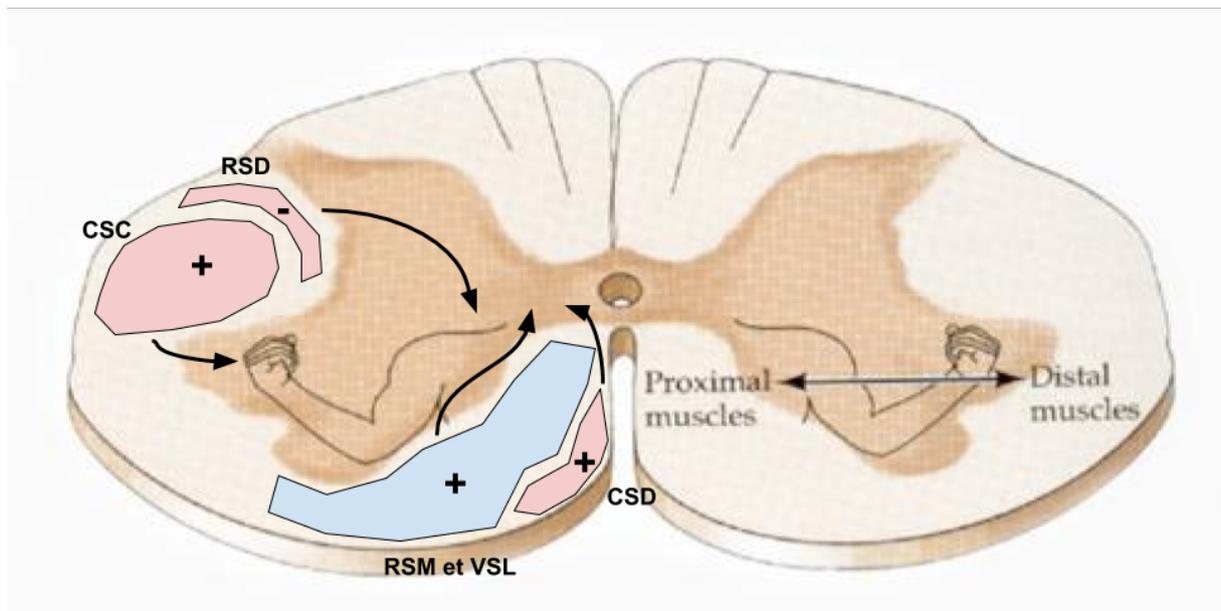


Figure 9 – Schéma des projections des voies motrices descendantes impliquées dans la motricité au niveau segmentaire.

VCB : Voie cortico-bulbaire, CSD : voie cortico-spinale directe, CSC : voie cortico-spinale croisée, RSM : voie réticulo-spinale médiale, RSD : voie réticulo-spinale dorsale, VSL : voie vestibulo-spinale latérale,
 + : influences activatrices sur les réseaux de neurones médullaires,
 - : influences inhibitrices sur les réseaux de neurones médullaires

Grâce à l'étude de ces voies descendantes et de leurs projections terminales au sein de la substance grise médullaire, on peut mettre en évidence leur organisation fonctionnelle. L'intégrité de l'ensemble de ces voies est essentielle pour permettre à la motricité volontaire de s'exprimer, tout en préservant une adaptation de la motricité réflexe nécessaire au maintien de la posture. Les neurones issus de M1, vont influencer l'activité des motoneurones α et des interneurones destinés au contrôle des muscles les plus distaux des membres, ayant un rôle prépondérant dans la motricité volontaire fine. Les neurones issus du tronc cérébral, dont une partie est sous influence corticale, vont quant à eux influencer l'activité des muscles proximaux des membres ainsi que les muscles axiaux, ayant un rôle prépondérant dans la régulation de la posture et l'équilibre (figure 8 et 9).

1.2.5 Réseaux médullaires réflexes

A l'étage médullaire, le contrôle de la motricité s'organise selon un système de boucles réflexes sensitivomotrices. Chaque boucle est composée d'une afférence, qui transmet les

informations sensibles périphériques provenant de la stimulation des éléments musculotendineux et cutanés jusqu'à la substance grise médullaire. La substance grise est le lieu d'intégration segmentaire de ces informations. Elles sont transmises par des connexions directes ou par l'intermédiaire d'interneurones jusqu'au motoneurones α . Ces interneurones sont principalement localisés dans la partie intermédiaire de la moelle et suivent la même organisation somatotopique que les motoneurones (cf. paragraphe 1.2.5.1) (41). Les boucles réflexes influencées par les différentes afférences sensibles périphériques, vont moduler l'activité des motoneurones α . Enfin, l'axone des motoneurones α représente l'efférence terminale, dirigée vers les effecteurs que sont les muscles striés squelettiques.

Il existe un contrôle de l'activité de ces circuits médullaires par les centres supérieurs, relayé par les VMD.

Nous détaillerons dans cette partie les différentes boucles médullaires réflexes qui participent aux mécanismes de régulation de la motricité volontaire. Nous avons fait le choix de ne pas détailler dans ce travail l'influence des afférences cutanées qui participent à la régulation de la motricité réflexe (comme par exemple lors de la contraction réflexe des muscles fléchisseurs dans le cadre du triple retrait déclenché par un stimulus nociceptif).

1.2.5.1 Le second motoneurone

Ces neurones ont été identifiés initialement grâce aux travaux de Sherrington en 1932 (74). Ils assurent la liaison entre le SNC et l'effecteur du mouvement, le muscle strié squelettique. Le corps cellulaire de ces motoneurones α périphériques est situé dans la corne antérieure de la moelle spinale. Les fibres α sont des fibres de gros diamètre, myélinisées ayant une conduction nerveuse rapide. Elles ont été désignées comme étant la « voie finale commune » de la motricité dans la mesure où leur corps cellulaire est le lieu de sommation spatiale et temporelle des différents influx nerveux provenant des afférences périphériques et centrales (75). Les axones des motoneurones alpha transmettent l'information aux muscles par l'intermédiaire des jonctions

neuromusculaires. Un motoneurone α associé aux fibres musculaires qu'il innerve forme une unité motrice (76). Au niveau des renflements médullaires, lieux où émergent les plexus nerveux (plexus brachial, lombaire et sacré) destinés à l'innervation des membres supérieurs et inférieurs, la répartition des motoneurones respecte une distribution somatotopique (figure 9). Cette distribution est organisée selon un plan postéro-antérieure et médio-latéral. Les motoneurones les plus latéraux innervent les muscles les plus distaux (en comparaison aux motoneurones centraux qui innervent les muscles axiaux), ceux à disposition ventrale sont destinés à l'innervation les muscles extenseurs (et ceux à disposition dorsale les fléchisseurs) (77).

1.2.5.2 Motoneurone gamma (γ)

Les corps cellulaires des motoneurones γ sont également situés dans la corne antérieure de la moelle, répartis entre les corps cellulaires des motoneurones α . Les fibres motrices efférentes $A\gamma$ cheminent dans les nerfs moteurs. Ce sont des fibres de petit diamètre en comparaison à celui des motoneurones α (78). Elles innervent spécifiquement le fuseau neuromusculaire (FNM), composé de fibres musculaires « intrafusales » spécifiques, sensibles à l'étirement et aux vibrations de hautes fréquences. Les fibres intrafusales sont disposées en parallèle des fibres musculaires striées squelettiques (79). Il existe deux types de fibres γ . Les fibres dynamiques qui par leur activité vont augmenter la sensibilité dynamique à l'étirement des terminaisons primaires du FNM, et les fibres γ statiques qui vont augmenter la sensibilité statique globale des terminaisons primaires et secondaires. L'activité de ces motoneurones ajuste directement le niveau de tension du FNM, de façon indépendante par rapport à la longueur du muscle (74). Lors d'une contraction des fibres extrafusales, les motoneurones γ vont stimuler la contraction des fibres intrafusales pour leur permettre de s'adapter au changement de longueur du muscle. Le mécanisme inverse sera mis en jeu lors du relâchement musculaire. Leur rôle principal étant donc de faire varier la sensibilité des fibres intrafusales (et donc l'activité des afférences de type I) selon les conditions d'étirement du muscle homonyme (80). Les

motoneurones γ ne reçoivent aucun influx excitateur monosynaptique en provenance des fibres la contrairement aux motoneurones α , mais reçoivent des influx excitateurs et inhibiteurs polysynaptiques en provenance des afférences périphériques (81). Il existe également un contrôle par des centres supérieurs sur l'activité des motoneurones γ par l'intermédiaire des voies cortico-spinale, réticulo-spinale et vestibulo-spinale (82).

1.2.5.3 Réflexe monosynaptique Ia-alpha

Ce réflexe, également appelé « réflexe myotatique simple » ou « réflexe d'étirement », est médié par les fibres sensibles afférentes Ia. Ces fibres nerveuses de gros diamètre, myélinisées et à conduction rapide, prennent leur origine au niveau des terminaisons primaires du FNM (83). Elles cheminent dans les nerfs musculaires qui parcourent les troncs, puis les plexus nerveux pour atteindre la racine dorsale de la moelle spinale. Elles vont pénétrer la substance grise médullaire par la corne postérieure. Ces fibres établissent une connexion directe avec l'ensemble des motoneurones qui contrôlent les muscles dont elles sont issues (projection homonyme), au niveau de la corne antérieure de la moelle (83). Cette boucle réflexe est mise en jeu lors de l'étirement d'un muscle (par stimulation des fibres intrafusales), envoyant aux motoneurones de ce même muscle, un signal excitateur direct (figure 10). Ce mécanisme permet à un muscle donné de s'opposer à son propre étirement en produisant une contraction phasique réflexe. Les fibres Ia sont principalement sensibles à la composante dynamique (vitesse) de l'allongement du muscle et envoient une réponse phasique vers les motoneurones α . Cliniquement, il peut être mis en évidence par la percussion tendineuse où il s'oppose alors à l'étirement brutal du muscle imposé par cette percussion (41). Ce mécanisme est indispensable pour maintenir un tonus musculaire constant, jouant un rôle primordial dans le maintien de la posture (82). Du fait de son caractère monosynaptique, il fut le premier à être décrit par méthodes électrophysiologiques. Chez l'homme il a été étudié initialement par Hoffman, en 1918, sur le muscle soléaire par stimulation percutanée du nerf tibial (84). En neurophysiologie, il permet d'apprécier le niveau

d'excitabilité des motoneurones α , avec la possibilité d'évaluer l'effet de stimulations conditionnantes sur son activité. Ces stimulations conditionnantes peuvent être appliquées sur les voies afférentes périphériques (stimulation percutanée périphérique) ou encore appliquées sur le cortex cérébral et véhiculées par l'intermédiaire des voies descendantes (TMS) (85). Enfin, il existe des connexions monosynaptiques hétéronymes excitatrices médiées par les fibres Ia. Nous ne détaillerons pas ce mécanisme réflexe dans le cadre de ce travail car les résultats chez les patients présentant des lésions cérébrales vasculaires acquises montrent qu'il ne serait pas modifié (86).

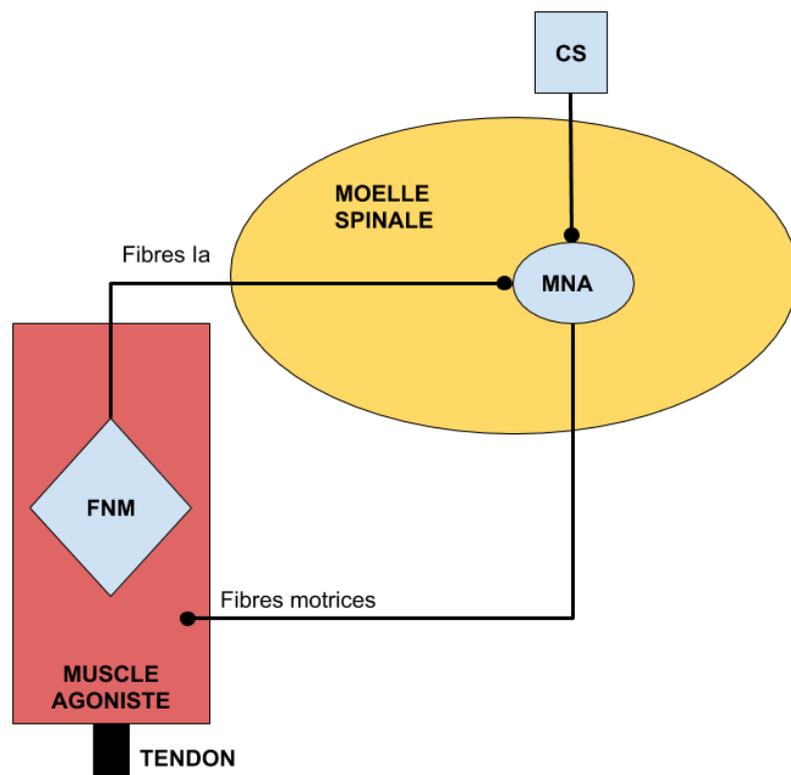


Figure 10 – Représentation schématique du réflexe monosynaptique homonyme Ia excitateur.
 Les losanges sont utilisés pour représenter une terminaison inhibitrice, les cercles pour représenter une terminaison excitatrice. MNA : motoneurone alpha,
 FNM : fuseau neuromusculaire, CS : voie cortico-spinale (directe et croisée)

En électrophysiologie, lors de l'étude de l'activité de cette boucle réflexe par stimulations répétées des fibres Ia à intervalles réguliers, on peut s'apercevoir que les réponses successives enregistrées sont progressivement atténuées. Ce phénomène est net pour des fréquences de stimulation de l'ordre de 2 à 5 Hz. (87). Le mécanisme à l'origine ce phénomène est appelé

« dépression post-activation » (DPA). Il renvoie à l'atténuation de la réponse du réflexe monosynaptique pour un muscle au repos, déclenchée après un stimulus identique conditionnant. Elle serait secondaire à une diminution du relargage des neurotransmetteurs au niveau des fentes synaptiques (par déplétion des vésicules présynaptiques) formées entre la terminaison des afférences de type Ia et les motoneurones α , entraînant un déclin de la transmission (88). Il s'agit d'un mécanisme influencé par l'activité des centres supérieurs et notamment de la voie cortico-spinale (89). La DPA est source de plasticité synaptique à court et long terme (90). Ce mécanisme de modulation de la transmission synaptique dont le rôle fonctionnel est encore incertain apparaît par ailleurs indispensable aux capacités d'apprentissage moteur (83).

1.2.5.4 Inhibition présynaptique

L'influx nerveux excitateur véhiculé par la boucle réflexe monosynaptique peut être inhibé par un mécanisme qui agit en amont de la terminaison des afférences Ia. Ainsi le signal dirigé vers le motoneurone α peut être modulé par hyperpolarisation de la branche centrale de l'afférence Ia, avant qu'elle n'atteigne le motoneurone. Ce système met en jeu deux interneurones, dont le dernier est inhibiteur (synapse gabaergique), en connexion présynaptique directe avec les terminaisons axonales des fibres Ia des muscles homonymes et hétéronymes (synapse axo-axonale). Le fonctionnement de l'inhibition présynaptique n'est pas le même pour les membres supérieurs et inférieurs (91). L'inhibition présynaptique interviendrait essentiellement dans la régulation des mouvements volontaires, et dans une moindre mesure dans la régulation de l'activité musculaire posturale (92). Ces interneurones reçoivent des afférences périphériques et centrales (figure 11). Nous ne détaillerons par la suite, que les données relatives au contrôle du membre supérieur.

Au niveau segmentaire, les interneurones impliqués dans ce mécanisme d'inhibition sont préférentiellement connectés aux unités motrices lentes. L'activation de ce réseau inhibiteur au cours du mouvement favorise donc le recrutement des unités motrices rapides, ce qui est

important d'un point de vue fonctionnel pour le membre supérieur, notamment pour les mouvements fins et rapides de la main (93). Ce circuit a pu être étudié spécifiquement grâce à l'enregistrement de l'inhibition D1 (seconde phase d'inhibition du réflexe H) (94).

L'inhibition présynaptique est fortement influencée par les centres supérieurs. Les interneurons de ce circuit reçoivent des afférences de la voie cortico-spinale et de la VRS. Il apparaît qu'au repos, en condition physiologique, l'activité spontanée prédominante est celle de la voie cortico-spinale qui active de façon soutenue l'inhibition présynaptique (95) permettant aux signaux provenant des centres supérieurs de dominer sur l'influx périphérique la (92).

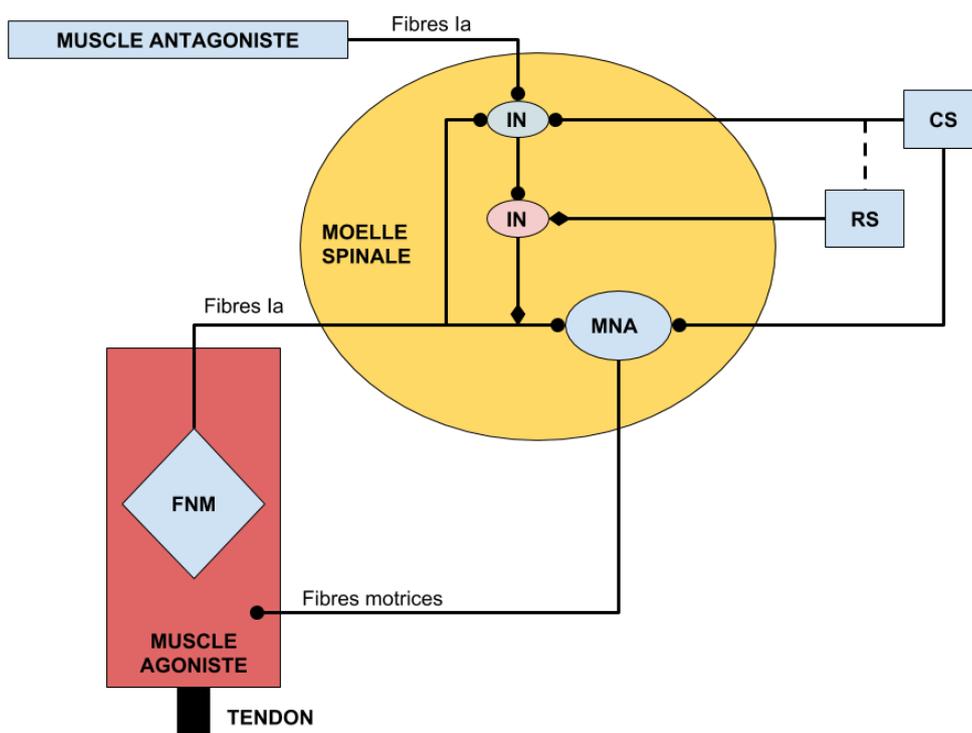


Figure 11 - Représentation schématique de l'inhibition présynaptique homonyme
 Les losanges sont utilisés pour représenter une terminaison inhibitrice, les cercles pour représenter une terminaison excitatrice. MNA : motoneurone α , FNM : fuseau neuromusculaire, IN : interneurone, RS : voie réticulo-spinale, CS : voie cortico-spinale

1.2.5.5 Inhibition autogénique Ib

Ce mécanisme est également appelé « réflexe myotatique inverse » ou « réflexe inhibiteur non réciproque ». Il fait intervenir les fibres sensibles afférentes Ib. Elles sont connectées aux

organes tendineux de Golgi, localisés au niveau des jonctions myo-tendineuses et myo-aponévrotiques (96). Ils ont une haute sensibilité aux variations de tension secondaires à une contraction musculaire (environ 0,1 g) (97).

Le circuit impliquant les afférences Ib est complexe et les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairement compris. Il est difficile à étudier d'une part car les afférences Ib ont à peu près la même vitesse de conduction que les fibres Ia et d'autre part car les circuits qui intègrent l'information provenant des fibres Ib sont composés de plusieurs interneurons qui reçoivent de nombreuses afférences de sources différentes (voies descendantes, récepteurs cutanés et articulaires) (98). Une des voies « principale », la plus clairement décrite, est une voie disynaptique inhibitrice de l'activité du motoneurone α du muscle homonyme. Il existe également une voie di ou tri-synaptique excitatrice lorsqu'elle se projette sur le motoneurone α du muscle antagoniste (d'où l'appellation initial de réflexe myotatique inverse) (99). Nous ne discuterons donc, par la suite, que de la voie disynaptique inhibitrice. Elle se compose d'un interneurone inhibiteur nommé « interneurone Ib » en contact direct avec le motoneurone α homonyme. Cet interneurone localisé dans la zone intermédiaire de la substance grise médullaire reçoit des afférences excitatrices périphériques des fibres Ia et Ib (82). Ce même interneurone reçoit également des afférences excitatrices de la voie cortico-spinale et de la voie vestibulo-spinale (98) (Figure 12).

La stimulation des afférences Ib par une variation du tonus musculaire, entraîne donc une inhibition du motoneurone homonyme, soit un rétrocontrôle négatif qui permet de réguler la tension imposée aux fibres musculaires extrafusales, ce rétrocontrôle étant modulé par les centres supérieurs par influences mixtes excitatrices et inhibitrices au cours de la réalisation de mouvements volontaires.

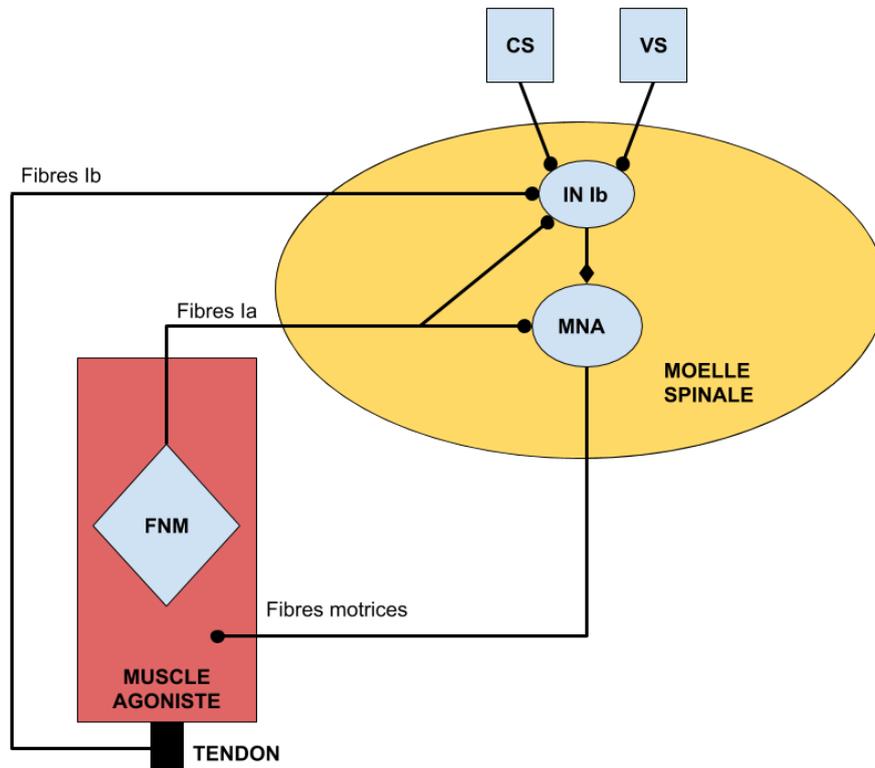


Figure 12 - Représentation schématique de l'inhibition autogénique Ib homonyme
 Les losanges sont utilisés pour représenter une terminaison inhibitrice, les cercles pour représenter une terminaison excitatrice. MNA : motoneurone α , FNM : fuseau neuromusculaire, In Ib : interneurone Ib, VS : voie vestibulo-spinale, CS : voie cortico-spinale.

1.2.5.6 Afférences du fuseau neuromusculaire de type II

Les fibres du groupe II sont une autre catégorie d'afférences sensibles issues des terminaisons secondaires du fuseau neuromusculaire. Les terminaisons secondaires du FNM permettent d'encoder en priorité les informations en rapport avec la composante statique de l'étirement musculaire (100). En comparaison aux fibres Ia, elles ont un plus petit diamètre, un seuil d'excitabilité plus élevé et une vitesse de conduction plus faible. Elles nécessitent des intensités de stimulation plus importantes que celles du seuil moteur pour être activées (101).

Chez l'homme le réseau sur lequel se base ce réflexe est compliqué à explorer car le résultat de son activation peut être excitateur ou inhibiteur, les stimulations requises nécessitent des fortes intensités (réponse fortement parasitée par l'inhibition récurrente) et ils forment de très nombreuses projections hétéronymes (102). Il existe néanmoins certains muscles pour lesquels il est possible de s'affranchir de ces contraintes (103). A l'heure actuelle, les données les plus fiables sur l'organisation de ce réseau proviennent des résultats obtenus grâce aux

expérimentations animales et chez l'homme il est principalement décrit aux membres inférieurs (101).

Les interneurones mis en jeu dans ce circuit réflexe sont localisés principalement dans la partie intermédiaire de la substance grise médullaire (104). « L'interneurone du groupe II » (interneurone en contact direct avec la terminaison des afférences de type II) reçoit de nombreuses afférences (Ia, Ib, du groupe II controlatérales, VMD) et renvoie de nombreuses projections non systématisées (homonymes et hétéronymes) vers les motoneurones α et γ , ainsi que sur d'autres interneurones du groupe II (101). Parmi ce maillage complexe, le circuit le plus court identifié et qui se projette sur le motoneurone homonyme est disynaptique, où l'interneurone est excitateur (figure 13). La voie cortico-spinale aurait une influence excitatrice sur un interneurone inhibiteur en connexion directe avec l'interneurone du groupe II. L'activité principale de la voie cortico-spinale semble donc être une inhibition globale de ce circuit disynaptique (105).

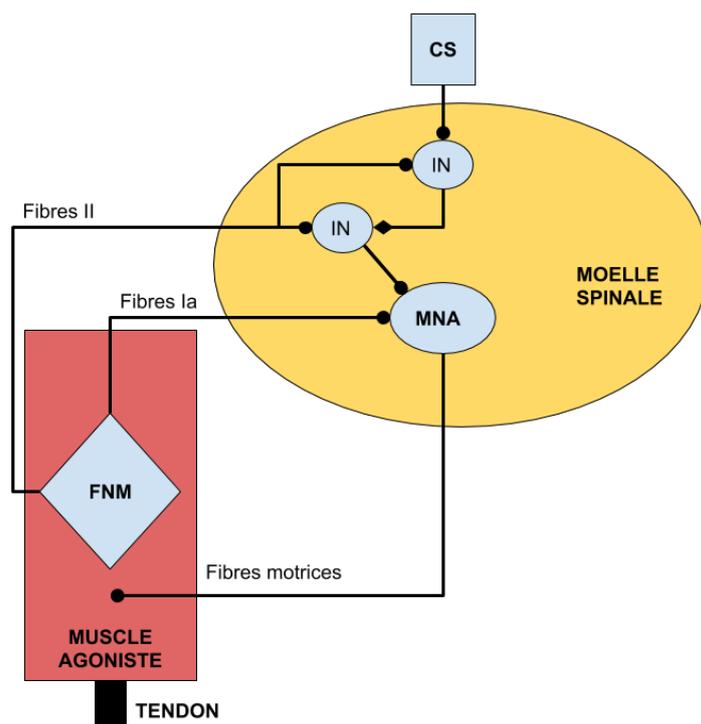


Figure 13 - Représentation schématique des afférences du groupe II

Les losanges sont utilisés pour représenter une terminaison inhibitrice, les cercles pour représenter une terminaison excitatrice. MNA : motoneurone α , FNM : fuseau neuromusculaire, IN : interneurone, CS : voie cortico-spinale.

1.2.5.7 Inhibition récurrente de Renshaw

Ce mécanisme implique les cellules de Renshaw, interneurons inhibiteurs en connexion directe avec le corps cellulaire des motoneurons α (synapses glycinergiques). Localisées dans la corne antérieure de la moelle épinière, elles reçoivent des collatérales excitatrices provenant des motoneurons α . Il existe également des projections sur les interneurons inhibiteurs à partir des cellules de Renshaw (cf. paragraphe 1.2.5.6) (106,107). Les cellules de Renshaw sont sous influence inhibitrice corticale, principalement par l'intermédiaire de la VRS (108,109) (Figure 14).

Il existe deux types d'inhibitions récurrentes : homonyme (sur les motoneurons activés) et hétéronyme (sur les motoneurons non actifs). L'inhibition récurrente homonyme est présente pour l'ensemble des muscles des membres supérieurs en dehors des muscles intrinsèques de la main. L'inhibition hétéronyme quant à elle est présente sur les motoneurons du membre supérieur selon une répartition disto-proximale (110). L'interprétation fonctionnelle que l'on peut faire de la répartition de l'inhibition récurrente homonyme, est qu'elle est essentiellement dédiée à la régulation des mouvements impliquant de volumineux segments de membre pour limiter les phénomènes d'inertie. L'interprétation concernant l'inhibition récurrente hétéronyme, serait de permettre de fournir à la main un meilleur contrôle moteur (par feedback sur les muscles proximaux) dans les mouvements de préhension (et notamment sur la phase d'approche) (111). On s'aperçoit donc qu'il s'agit d'un mécanisme important dans la régulation de la motricité volontaire du membre supérieur, et particulièrement dans la synchronisation de la commande motrice.

Lors de la contraction volontaire d'un muscle agoniste, l'inhibition récurrente homonyme vers les motoneurons α actifs diminue, malgré l'activation des cellules de Renshaw par ces mêmes motoneurons. Cette diminution est probablement secondaire à l'action prépondérante

des centres supérieurs qui entraîne alors leur activité inhibitrice sur les cellules de Renshaw (112). Cette influence dominante permettrait un routage plus efficace de l'information provenant des centres supérieurs, nécessaire au recrutement harmonieux des unités motrices lors de la contraction de muscles synergiques dans certaines tâches (109). Ce mécanisme inhibiteur a également un rôle essentiel dans la régulation des cocontractions physiologiques impliquées dans le maintien de la posture, par son action inhibitrice parallèle sur le réflexe d'inhibition réciproque, permettant d'assurer l'équilibre du gain du réflexe d'étirement empêchant les phénomènes de clonus (113). La réponse spécifique étudiée pour explorer ce circuit inhibiteur par la méthode du « Paired H Reflex » est notée H'.

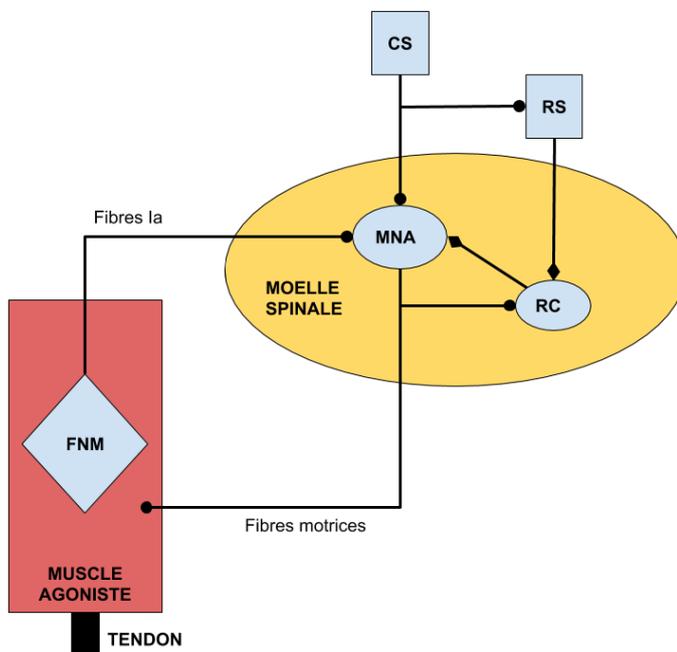


Figure 14 - Représentation schématique de l'inhibition récurrente homonyme

Les losanges sont utilisés pour représenter une terminaison inhibitrice, les cercles pour représenter une terminaison excitatrice. MNA : motoneurone α , FNM : fuseau neuromusculaire, RC : cellule de Renshaw, RS : voie réticulo-spinale, CS : voie cortico-spinale

1.2.5.8 Réflexe d'inhibition réciproque la

Le réflexe d'inhibition réciproque est une boucle disynaptique. Elle implique un interneurone inhibiteur, appelé « interneurone la inhibiteur ». L'interneurone la inhibiteur d'un muscle donné, est activé par les afférences la du muscle antagoniste. Il est en connexion directe

avec le motoneurone du muscle antagoniste via une synapse inhibitrice glycinergique. Les interneurons Ia inhibiteurs sont sous influence excitatrice des voies descendantes, dont la voie cortico-spinale (114) et la voie vestibulo-spinale (115). Il existe également une inhibition de cette voie par les cellules de Renshaw (106) (Figure 15).

Un des rôles fonctionnels de cet arc réflexe est d'assurer le relâchement du muscle antagoniste lors de la contraction du muscle agoniste qui agissent autour d'une même articulation (116). Il joue également un rôle important dans les mécanismes de cocontractions physiologiques. Ce réflexe est inhibé par un mécanisme d'inhibition présynaptique, mais également par les connexions existantes avec les cellules de Renshaw, limitant une inertie incontrôlée de phénomènes inhibiteurs entre muscles agonistes et antagonistes (117,118).

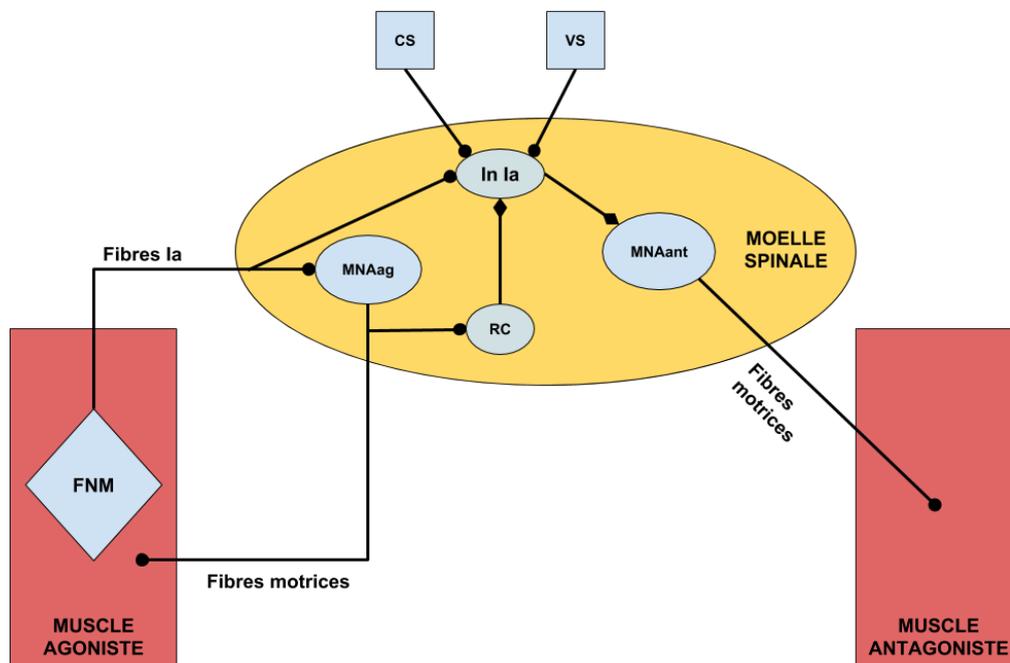


Figure 15 - Représentation schématique de l'inhibition réciproque Ia

Les losanges sont utilisés pour représenter une terminaison inhibitrice, les cercles pour représenter une terminaison excitatrice. MNAag : motoneurone α du muscle agoniste, MNAant : motoneurone α du muscle antagoniste FNM : fuseau neuromusculaire, In Ia : interneurone Ia, RC : cellule de Renshaw, VS : voie vestibulo-spinale, CS : voie cortico-spinale

1.3 Physiopathologie du syndrome de parésie spastique

L'ensemble des phénomènes physiopathologiques qui donnent naissance au syndrome de parésie spastique restent encore incomplètement compris, et plus particulièrement pour les mécanismes à l'origine de la spasticité. Nous allons dans cette partie tenter d'identifier les mécanismes impliqués dans la genèse de ce symptôme. Ils peuvent être regroupés en deux grandes catégories, selon deux niveaux anatomiques. D'une part les mécanismes d'origine supra-médullaire, d'autre part les mécanismes médullaires.

1.3.1 Perturbation du contrôle des voies descendantes

Il existe en cas d'interruption des VMD, une perte du contrôle des centres supérieurs sur les neurones médullaires (motoneurones α , motoneurone gamma et interneurones). La spasticité est générée suite à une lésion conjointe des faisceaux cortico-spinaux et des voies motrices accessoires issues du tronc cérébral (par atteinte de la voie cortico-bulbaire dans l'AVC). (102).

Une lésion isolée de la voie cortico-spinale n'est pas suffisante pour induire la spasticité. On peut mettre en évidence chez l'homme que les principaux signes cliniques résultant d'une atteinte restreinte au faisceau pyramidal, n'entraîne qu'une faiblesse musculaire distale responsable d'une perte de la motricité fine de la main (119). Considérant cela, il est donc nécessaire qu'il existe en plus de la lésion du faisceau pyramidal, une atteinte des voies « parapyramidales ».

En cas de lésion corticale ou capsulaire, il existe une perte du contrôle sur la FRB, par atteinte de la voie cortico-bulbaire. Ce type de lésion entraîne donc d'une part une interruption de la voie cortico-spinale, mais également de la voie reticulo-spinale dorsale. Il en découle en plus de la perte de contrôle véhiculé par la voie cortico-spinale, une perte de l'équilibre physiologique entre l'effet global inhibiteur de la VRD et excitateur conjoint de VRM et de la voie vestibulo-

spinale latérale. Ce déséquilibre est en partie responsable de l'apparition de l'hypertonie spastique localisée dans les muscles antigravitaires après un AVC (61). Chez l'homme, l'étude de lésions ciblées sur certaines de ces voies viennent confirmer ces mécanismes. Une lésion de la partie dorsale de la colonne latérale ayant pour objectif initial de traiter le syndrome parkinsonien est suivie de l'apparition d'une hypertonie musculaire spastique (120). Une section de la colonne antérieure (plus spécifiquement de la voie vestibulo-spinale) est à l'opposé accompagnée d'une réduction temporaire de la spasticité (121). A noter que dans le cadre d'une lésion complète de la moelle spinale, les deux systèmes sont déconnectés, entraînant alors un état de flaccidité initial (avant apparition de tout phénomène de plasticité médullaire pouvant entraîner un second état spastique) (61).

1.3.2 Altération des mécanismes de régulation segmentaire

Des modifications dans le fonctionnement des circuits médullaires détaillés précédemment peuvent également expliquer l'apparition de la spasticité. En dessous de la lésion neurologique, par perte de l'influence des centres supérieurs et par la mise en jeu des phénomènes de plasticité neuronale, on voit apparaître une perturbation dans le fonctionnement des réseaux médullaires réflexes (102). Le principal mécanisme à l'origine du caractère vitesse dépendant du réflexe d'étirement étant une hyperactivité de la boucle monosynaptique la, dont les afférences proviennent des terminaisons primaires du FNM et code une activité phasique pour les modifications de longueur du muscle (24).

1.3.2.1 Augmentation de l'excitabilité du motoneurone α

Une des hypothèses décrites pour expliquer l'origine de la spasticité serait une modification de l'excitabilité des motoneurones α , voie finale commune de la motricité (24,102). Cette hyperexcitabilité du motoneurone α pourrait être secondaire à un changement de leur gain

de recrutement (24). Le potentiel d'action généré par un motoneurone α dépend de ses propriétés d'excitabilité intrinsèque (seuil d'excitabilité, fréquence de décharge) et des différents signaux afférents lui parvenant à un instant donné. La capacité du motoneurone α à moduler de façon non linéaire le signal de sortie en fonction des flux d'entrée est nommée gain de recrutement (122).

En temps normal, il existe une distribution homogène des afférences centrales pour un pool de motoneurones donné, avec un recrutement qui s'organise selon le seuil d'activation propre à chaque motoneurone. Ce mécanisme permet notamment de produire une force de contraction croissante en activant progressivement les motoneurones de ce pool (les derniers à être recrutés ayant le seuil d'activation le plus haut) (122). En cas de lésion des VMD et de la mise en jeu des phénomènes de plasticité cérébrale et médullaire, l'existence d'une altération de la distribution des connexions synaptique sur ce pool de motoneurone va entraîner une modification du gain de recrutement (123). A l'heure actuelle, il n'est pas clairement démontré chez l'homme qu'il existe un lien direct entre une augmentation du gain de recrutement et la présence de spasticité clinique (24). Une augmentation de ce gain de recrutement a par ailleurs été mis en évidence chez le modèle félin après section dorsale de moelle (124).

Un autre mécanisme pouvant modifier ce gain est l'altération de la régulation du potentiel de plateau. Le motoneurone α est une cellule capable de produire un potentiel de plateau grâce à un courant entrant calcique persistant, voltage dépendant. Le potentiel de plateau permet de prolonger l'état de dépolarisation faisant suite à une excitation brève de la membrane cellulaire (125). Il joue un rôle fondamental dans les modalités de réponse de la membrane du motoneurone α pour la régulation des contractions toniques impliquées dans la posture (24). Dans le cadre des études réalisées chez l'animal atteint d'une lésion spinale chronique, il est démontré qu'il existe une facilitation de l'apparition du potentiel de plateau (126). Cette démonstration n'a pas pu être transposée à l'heure actuelle chez l'homme (102).

A noter que le gain de recrutement est également modulé par l'intermédiaire de l'inhibition récurrente (127), ce circuit médullaire étant lui-même perturbé dans le cadre de la spasticité.

1.3.2.2 Motoneurone gamma et fuseau neuromusculaire

En se basant sur son fonctionnement physiologique, le motoneurone γ a longtemps été suspecté comme pouvant être un des éléments majeurs à l'origine de l'hyperactivité spastique. Néanmoins ce mécanisme ne semble pas avoir d'implication majeure dans la genèse de la spasticité (24,102). Quelques études ont été réalisées chez les patients hémiplésiques spastiques, et ne retrouvaient pas d'argument pouvant incriminer ce mécanisme comme responsable de l'apparition de l'hyperactivité spastique. Ces résultats sont par ailleurs discutables dans le sens où il s'agit d'études comprenant un très faible nombre de patients avec une puissance statistique faible (128,129). Par ailleurs, il est possible qu'il existe une hypersensibilité directe des fibres du FNM, secondaire aux phénomènes de contractures musculaires. Ce phénomène a été décrit pour des muscles atrophiés (130).

1.3.2.3 Réduction des mécanismes d'inhibition du réflexe d'étirement

a. Diminution de l'inhibition présynaptique la et de la dépression post-activation

Les travaux d'électrophysiologie basés sur la méthode EMG d'analyse de l'inhibition D1 ont permis de mettre en évidence une diminution de l'activité de l'inhibition pré-synaptique chez les patients présentant une hypertonie spastique au membre supérieur en comparaison à des sujets sains (131). Cette diminution de l'inhibition présynaptique est possiblement le résultat de la perte du contrôle des centres supérieurs qui aident à maintenir un niveau d'inhibition soutenu chez le sujet sain au repos (92).

La DPA est diminuée chez les patients présentant une spasticité clinique. L'étude longitudinale d'un patient avec lésion médullaire a mis en avant que la réduction de la DPA apparaissait lors de la transition de l'état de flaccidité à celui de spasticité (132). Il est prouvé qu'elle est significativement diminuée pour les patients hémiparétiques suite à la survenue d'un

AVC (133). De plus l'importance de la diminution de la DPA est hautement corrélée au degré de spasticité chez les patients hémiparétiques, évaluée par l'échelle d'Ashworth (131). La DPA n'est par ailleurs pas modifiée lors de l'évaluation du membre non parétique de ces patients. Ces modifications de la DPA mettent en jeu les phénomènes de plasticité à long terme. Elles seraient secondaires d'une part à la sous-utilisation du membre parétique et à la perte de contrôle des centres supérieurs sur les voies médullaires, et d'autre part à la diminution de l'inhibition présynaptique (83).

b. Diminution de l'inhibition Ib

Dans le cadre de la perte de l'équilibre de l'activité des VMD, il existe une diminution de l'inhibition de ce circuit qui aboutit à une facilitation du réflexe H (134). L'étude des variations du réflexe H par activation sélective du circuit d'inhibition Ib en pathologie n'a été réalisée que pour le membre inférieur, au niveau du triceps sural. Une étude sur un groupe de patients hémiparétiques spastiques retrouvait un réflexe H non modifié au membre inférieur non spastique (en comparaison aux sujets sains) et une facilitation du réflexe H sur le membre spastique. Ce degré de facilitation était corrélé avec le degré de spasticité évalué par l'échelle d'Ashworth (135).

1.3.2.4 Afférences du fuseau de type II

Étant hautement dépendante de l'activité des VMD, une perte du contrôle régulateur des centres supérieurs sur les interneurons du groupe II peut contribuer à l'apparition de la spasticité. La stimulation du nerf fibulaire commun au-dessus du seuil moteur entraîne une facilitation tardive du réflexe H sur le quadriceps si les deux stimulations périphériques sont espacées de 17 à 24 ms (102). Cette facilitation tardive apparaît augmentée chez le patient hémiparétique spastique (136). On peut donc conclure qu'il semblerait exister une hyperexcitabilité des interneurons du groupe II (ou diminution de la part inhibitrice de ce circuit).

De plus, en codant prioritairement les informations sur la composante statique de l'étirement, ces modifications pourraient expliquer les changements dans la réponse aux variations toniques de longueur du muscle chez les patients spastiques (24).

1.3.2.5 Physiopathologie spécifique aux cocontractions

Les cocontractions spastiques, correspondent à la contraction d'un muscle antagoniste lors de l'activation d'un muscle agoniste, aggravée par le degré d'étirement du muscle hyperactif (24). Elles ont une origine plurifactorielle dont un des facteurs principaux est l'apparition de schémas de recrutements anormaux, secondaire à un mauvais aiguillage de l'influx nerveux véhiculé par les VMD (137). Les anomalies qui touchent les circuits médullaires décrits ci-dessus participent également à la genèse des cocontractions dans la mesure où ce phénomène est sensible au degré d'étirement musculaire. Par ailleurs, deux circuits médullaires sont plus particulièrement susceptibles de générer les cocontractions (24).

a. Modification de l'inhibition récurrente de Renshaw

Après la survenue d'un AVC, on met en évidence une diminution de la réponse H' lors de son étude au membre spastique. Il existerait donc une augmentation de l'inhibition récurrente pour les patients spastiques (138). Ces résultats confirment ceux obtenus initialement chez le chat après lésion spinale (139). Cette augmentation résulte de la perte de l'influence inhibitrice tonique médiée par les VMD provenant du cortex sur ce circuit (111). Ces données montrent que les modifications présentes sur ce circuit chez le patient spastique n'explique pas l'hyperactivité du réflexe d'étirement. Par ailleurs il semble jouer un rôle majeur dans l'apparition des cocontractions spastiques, en sachant que l'augmentation de cette inhibition entraîne une diminution de l'inhibition réciproque (24).

b. Diminution de l'inhibition réciproque la

Les patients après AVC présentent au repos une diminution de cette inhibition récurrente, les voies descendantes exerçant un contrôle tonique excitateur sur cette inhibition par l'intermédiaire de l'interneurone Ia (140). Lors de la contraction volontaire d'un muscle agoniste, il existe également un défaut d'augmentation de l'inhibition réciproque dirigée vers le muscle antagoniste à la phase initiale du mouvement (141). Okuma et Lee ont démontré que le niveau de diminution d'activité sur cette voie inhibitrice avait tendance à être plus importante de chez les patients qui présentaient une plus mauvaise récupération et une spasticité clinique plus marquée (142).

Il apparaît que tous les mécanismes décrits ci-dessus concourent à une hyperexcitation du motoneurone (Tableau 2) et peuvent participer à des degrés variables à l'apparition de spasticité chez le patient hémiplegique. Il est par ailleurs important de souligner que tous les phénomènes physiologiques et physiopathologiques décrits jusqu'ici se basent sur l'étude initiale de modèles animaux, certaines parties de ces modèles ayant pu être transposées et vérifiées chez l'homme, d'autres parties faisant intervenir des mécanismes encore incomplètement maîtrisés.

Tableau 2 – Récapitulatif des différentes hypothèses soulevées pour expliquer la spasticité

Mécanisme	Modification chez le patient spastique
Voies motrices descendantes	Suppression de l'influence des voies cortico-bulbaire et cortico-spinale Perte de la balance inhibition / excitation
Motoneurone α	Hyperexcitable globale <ul style="list-style-type: none">▪ Modification du seuil de recrutement▪ Facilitation du potentiel de plateau
Motoneurone γ	Pas de modification démontrée
Fuseau neuromusculaire	Hypersensible Secondaire aux contractures musculaires
Inhibition présynaptique	Diminuée
Dépression post activation	Diminuée
Inhibition Ib	Diminuée Augmentation de la facilitation
Afférences de type II	Hyperexcitabilité
Inhibition récurrente	Modifiée durant le mouvement
Inhibition réciproque	Diminuée

1.4 Plasticité cérébrale et médullaire

En dehors du cadre pathologique, la plasticité est un phénomène lié à l'expérience et l'entraînement tel qu'on peut l'observer par exemple chez les musiciens dans le cadre de la plasticité cérébrale lors de l'apprentissage d'un instrument (143). La plasticité est également un phénomène spontané lorsqu'elle survient après une lésion cérébrale ou médullaire, sans intervention spécifique. La plasticité spontanée est maximale dans les trois premiers mois suivant l'AVC, quelle qu'en soit la sévérité initiale (144). Elle est à l'origine de la récupération motrice mais peut être également à l'origine de changements mal adaptatifs donnant naissance à des schémas moteurs aberrants (c.-à-d. la spasticité) (24,28,145). Son mécanisme est basé sur un remodelage du SNC secondaire à la création de nouvelles cellules, de nouveaux réseaux artériels, d'une repousse axonale, de la naissance de nouveaux axones, ainsi que l'apparition de nouvelles synapses et un remodelage de celles déjà existantes (144). Elle peut avoir lieu à proximité ou à distance de la lésion.

1.4.1 Plasticité locale

La plasticité à l'étage cérébral se base sur la capacité d'une partie du cerveau à substituer sa fonction par une autre (146). Chez le primate, grâce à l'utilisation d'électrodes intracorticales implantées, Liu et Rouiller ont pu démontrer qu'après lésion de la zone de M1 dédiée au contrôle de la main, les aires pré-motrices jouaient un rôle primordial dans la récupération de la dextérité (147). Les neurones corticaux localisés sur ces aires vont subir des modifications jusqu'à l'échelle cellulaire pour tenter d'intégrer la fonction motrice perdue (147). Le CxPM aura tendance à récupérer l'activité de la partie de M1 lésée dédiée au contrôle des muscles distaux, alors que la SMA va récupérer l'activité dédiée aux muscles proximaux. Plus la lésion de M1 sera étendue et plus la surface de réorganisation des aires pré-motrices sera importante (146). Cette réorganisation peut également s'étendre au cortex pariétal (146).

1.4.2 *Plasticité distante*

Des zones distantes de la lésion initiale entrent en jeu dans les mécanismes de plasticité, aussi bien à l'étage encéphalique, qu'à l'étage médullaire. A l'étage encéphalique, c'est notamment le cas pour le cervelet et les zones homotypiques de l'hémisphère non lésé. Après lésion vasculaire cérébrale, il existe des modifications dans le fonctionnement du système cortico-cérébelleux, avec une diminution de l'activité de l'hémisphère cérébelleux controlatéral à l'hémisphère cérébral atteint. Le cervelet joue un rôle prédominant dans la récupération motrice car il est fortement impliqué dans les processus d'apprentissage moteur. Il représente dans ce contexte le médiateur cognitif de la plasticité cérébrale et se doit d'être stimulé pour favoriser la récupération (148). Chez un sujet sain, l'exécution d'un mouvement déclenche une activité corticale au sein de l'hémisphère controlatéral. Il existe dans certains cas pour un même mouvement, à la suite d'une lésion cérébrale, une extension de l'activité aux deux hémisphères. Cette redistribution bilatérale peut persister à la phase chronique. Ce phénomène s'associe à une récupération fonctionnelle péjorative dans le contexte du déficit moteur (ce n'est pas le cas pour toutes les fonctions). Au contraire, lorsque le remodelage se fait principalement sur l'hémisphère lésé (recrutement du tissu sain péri-lésionnel par potentialisation des phénomènes de plasticité locale), il s'en suit une meilleure récupération (145).

Comme nous venons de le détailler, les zones d'activités corticales vont être remodelées. Ce remodelage va donc entraîner une modification dans le recrutement des VMD accessoires. Certaines VMD (et notamment la voie réticulo-spinale) autre que la voie cortico-spinale vont être préférentiellement utilisées pour transmettre la commande motrice jusqu'à l'étage médullaire. L'utilisation de ces voies rendent alors la commande moins sélective (28).

Le remodelage cortical est dans le même temps accompagné d'un remodelage médullaire. Les axones longs des VMD lésées ou inactives vont dégénérer (dégénérescence wallérienne). Par mécanisme de repousse axonale adaptative, à partir des nouvelles zones corticales activées ou laissées intactes, de nouvelles synapses se créent avec les interneurons et motoneurons médullaires. Ce même processus va également avoir lieu pour les axones des interneurons

médullaires. Ces nouvelles connexions ne se font par ailleurs pas forcément avec les groupes de neurones appropriés, entraînant des erreurs de routage et de synchronisation de la commande motrice (28). In fine le recrutement des motoneurones est désorganisé.

1.4.3 Les troubles de la balance interhémisphérique après un AVC

Un type particulier de plasticité mal adaptative est représenté par les troubles de l'activité des deux hémisphères cérébraux qui peuvent apparaître après lésion cérébrale. En condition physiologique, chaque cortex moteur exerce un effet inhibiteur équilibré sur son homologue controlatéral, par l'intermédiaire de fibres transcallosales (glutamaergiques) en connexion avec des interneurones inhibiteurs de M1 opposés (gabaergiques) (149). Après accident vasculaire cérébral, il existe des troubles de la balance interhémisphérique. Ce phénomène pourrait être expliqué d'une part par une diminution de l'activité d'inhibition interhémisphérique provenant de l'hémisphère lésé. D'autre part, le cortex moteur non lésé semble conserver une activité inhibitrice normale (sujet au repos) ou augmentée (mesuré durant la phase de préparation du mouvement lors de la réalisation d'une tâche motrice) sur M1 lésé. On retrouve d'ailleurs une relation linéaire entre le niveau d'excitabilité de M1 épargné et le niveau d'inhibition interhémisphérique (150,151). C'est en ce sens que ces troubles représentent une part de plasticité mal adaptative et peuvent être à l'origine d'une limitation des mécanismes de réorganisation et de récupération des fonctions de M1 lésé. Chez le rat, il a été prouvé qu'un travail de rééducation motrice sur le membre ipsilatéral à la lésion cérébrale (stimulation de M1 « sain ») entraînait une limitation de la récupération sur le membre parétique, impliquant ces phénomènes de dérégulation de l'inhibition interhémisphérique (152). Il apparaît de plus que plus la BHI est perturbée, moins bonne est la récupération motrice (153).

En se basant sur les principes de plasticité cérébrale décrits précédemment, la prise en charge rééducative a donc pour but dans ce contexte d'une part de potentialiser la récupération spontanée (dans les trois premiers mois), mais également de permettre d'élargir cette fenêtre de

récupération (au-delà des trois premiers mois). Elle est nécessaire afin de guider au mieux la plasticité cérébrale et limiter les phénomènes de plasticité mal adaptative (figure 16).

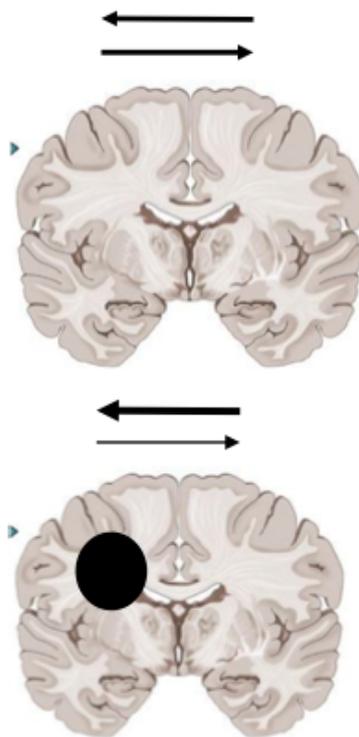


Figure 16 – Déséquilibre de la balance interhémisphérique
Adapté de Kandel et Al. – 2012

1.5 Prise en charge du syndrome de parésie spastique

1.5.1 Thérapies physiques

Selon Lockley et al., les interventions physiques ont trois objectifs communs principaux. Le premier est de limiter les modifications des propriétés viscoélastiques des tissus conjonctifs situés autour d'une articulation faisant suite à la sous-utilisation des membres, et ce afin de préserver des amplitudes articulaires fonctionnelles. Le second est de modifier les schémas moteurs (spasmes, spasticité, cocontractions). Enfin ces interventions vont permettre de maintenir des performances fonctionnelles, non seulement d'un point de vu local si l'on s'intéresse plus particulièrement aux capacités neuro-motrices, mais également de manière plus globale et notamment en ce qui concerne les capacités cardio-vasculaires (154).

Plusieurs interventions physiques ont prouvé leur intérêt dans la prise en charge du membre supérieur spastique.

1.5.1.1 Travail musculaire passif

Le travail musculaire sous forme de mobilisations passives répétées et d'étirements a pour but d'améliorer les amplitudes articulaires en augmentant l'extensibilité des tissus mous qui entourent une articulation. Ils sont réalisés sur des durées très variables. Les étirements peuvent prendre la forme de postures prolongées, pouvant être réalisées à l'aide de matériel orthopédique. L'avantage de cette thérapie physique est qu'elle peut être pratiquée facilement par le patient sous forme d'exercices d'auto-rééducation enseignés par le kinésithérapeute. L'efficacité clinique à court terme de ces techniques dans le traitement de la spasticité est prouvée et validée par étude du réflexe H (155,156). A plus long terme, les mobilisations passives répétées sur une durée d'au moins une heure entraînent également une inhibition persistante de ce réflexe. Il en est de même pour l'application de séances d'étirements prolongés (155). L'obligation d'appliquer ces techniques au long cours, et de façon répétée représente actuellement leur limite principale (difficultés d'observance). A l'heure actuelle il existe encore un manque de données sur l'efficacité à long terme. Enfin il semblerait que ces techniques aient également une certaine efficacité à court terme dans le cadre des pathologies neurologiques, sur la qualité de vie et les douleurs (156).

1.5.1.2 Travail musculaire actif

Le travail actif peut se faire sous forme de renforcement musculaire contre résistance. Ce type de travail a prouvé son efficacité dans la rééducation du membre supérieur. Il permet d'obtenir un gain de force musculaire et un gain fonctionnel sans pour autant augmenter cliniquement le tonus musculaire des muscles hyperactifs (157). On peut citer également le travail

musculaire actif aérobie. Pour le membre supérieur il peut être pratiqué par exemple sur un ergomètre dédié aux membres supérieurs. Il permet d'augmenter la force musculaire, ainsi que les amplitudes des mouvements du bras. Dans le même temps un travail de réadaptation cardiovasculaire est réalisé (158). Chez des sujets sains, un exercice sur cycloergomètre à bras pendant 20 minutes permet une inhibition du réflexe H à court terme (159). Enfin le travail actif simultané des deux membres supérieurs est intéressant dans la mesure où il permet de lutter contre le déséquilibre de la balance interhémisphérique et limite ainsi les phénomènes de plasticité cérébrale mal adaptative (augmentation de l'excitabilité du cortex lésé, augmentation de l'inhibition transcallosale issue du cortex lésé, et augmentation de l'inhibition intracorticale du cortex sain) (160).

1.5.2 Thérapies médicamenteuses

1.5.2.1 Traitement focal

Le traitement focal de référence de la spasticité est la technique d'injection intramusculaire de toxine botulinique de type A. La toxine botulinique agit sur les jonctions neuromusculaires en bloquant la libération d'acétylcholine au niveau des plaques motrices et entraîne une dénervation temporaire du muscle traité. Il existe donc une rupture de la boucle monosynaptique excitatrice entre le motoneurone α et les afférences Ia. La principale limite de ce traitement reste la dose maximale autorisée qui contraint le nombre de muscles pouvant être injectés. Cette thérapeutique a fait preuve de son efficacité clinique sur la spasticité (161). Il a également été prouvé qu'elle avait un intérêt dans le traitement des cocontractions au membre supérieur (37). Les injections de toxine botulinique peuvent également limiter les phénomènes de plasticité mal adaptative à l'étage cérébral, et plus particulièrement les déséquilibres de balances interhémisphérique (162).

1.5.2.2 Traitement médicamenteux par voie générale

Les principaux traitements par voie générale de la spasticité sont les traitements per os. Ces traitements sont encore fréquemment utilisés pour la prise en charge des patients présentant une spasticité diffuse. L'inhibition présynaptique est la cible thérapeutique du baclofène, traitement antispastique GABAergique (102). D'autres traitements GABAergiques tel que le diazépam ou le clonazépam ne sont plus utilisés pour traiter la spasticité depuis l'utilisation du baclofène. La tenzanidine est un autre traitement n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché en France et ayant des effets indésirables plus importants que le baclofène (hépatotoxicité). C'est un agoniste 2 adrénergique agissant sur les connexions monoaminergiques entre les VMD et les interneurons du groupe II (réduction de la facilitation des afférences du groupe II) (163).

Enfin on peut citer la voie intrathécale, utilisée dans le traitement de la spasticité essentiellement chez les patients atteints de spasticité diffuse avec tableau clinique de paraparésie spastique. Un cathéter est mis en place en condition d'asepsie stricte au niveau de l'espace péri-dural. Du baclofène est diffusé à des concentrations constantes par l'intermédiaire d'une pompe reliée à ce cathéter et placée en sous cutané dans la région abdominale. Le baclofène agit de façon locorégionale sur toute la partie caudale de la moelle spinale située sous le cathéter par les mêmes mécanismes décrits ci-dessus (164).

1.5.3 Thérapies instrumentales

Les thérapies instrumentales impliquent l'utilisation d'outils qui ont pour but de faciliter et potentialiser les techniques de rééducations classiques décrites précédemment. Une technique ancienne est basée sur l'électrostimulation. La stimulation électrique nerveuse transcutanée a prouvé son efficacité sur la spasticité d'un point de vue clinique, mais également sur les paramètres neurophysiologiques, avec notamment une diminution du rapport H/M évalué à court terme (165). Une autre possibilité est le recours à l'utilisation des vibrations appliquées sur les tendons des muscles. Cliniquement après application de telles vibrations, on met en évidence une diminution

clinique de la spasticité et une amélioration de la commande motrice (166). L'application de telles vibrations permet de diminuer la réponse H chez les sujets sains comme chez les sujets spastiques, conjointement à l'augmentation de l'inhibition présynaptique et de la DPA (92). L'utilisation répétée de cette technique permet d'induire également une amélioration de la plasticité cérébrale (167).

L'acquisition de nouvelles connaissances dans le domaine des neurosciences mais également l'apport des nouvelles technologies sont des éléments essentiels au développement constant de ces nouvelles techniques de rééducation. Elles ont à l'heure actuelle le statut de techniques adjuvantes. On pourra citer par exemple la rééducation assistée par robot de marche, ayant récemment prouvé son efficacité sur la spasticité aux membres inférieurs chez le patient hémiparétique spastique par augmentation de la DPA (168).

Enfin des techniques qui suscitent beaucoup d'intérêts dans la prise en charge des troubles neuro-moteurs, sont les techniques de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) que nous détaillerons dans la partie suivante. Il est primordial de pouvoir valider l'efficacité de ces nouvelles techniques, aussi bien pour l'efficacité à court terme que pour l'efficacité à long terme, sur les paramètres cliniques et électrophysiologiques.

1.6 Utilisation de la TMS comme nouvel outil thérapeutique

1.6.1 Présentation de la stimulation transcrânienne

1.6.1.1 Principes généraux

En 1985 Barker fut le premier à développer une technique permettant l'application d'un champ magnétique transcrânien au travers du scalp intact dans le but de moduler l'activité corticale de façon non invasive et indolore, contrairement à la technique initiale de stimulation électrique transcrânienne (169). La TMS est basée sur le principe de Faraday : un courant électrique alternatif de haute intensité est généré dans une bobine ou « coil » permettant de créer

un champ magnétique (1 à 3 Tesla). Ce champ magnétique, perpendiculaire à la surface du scalp induit un champ électrique, tangentiel au scalp, qui génère un potentiel d'action au niveau des neurones du cortex cérébral de la zone stimulée (figure 17). Les sondes de stimulation peuvent avoir différentes formes. Afin de créer une stimulation focale des sondes en « 8 » sont utilisées (170). Si le stimulus est appliqué au niveau de M1, à partir d'une certaine intensité (seuil moteur de repos), les impulsions activent la voie cortico-spinale et ses circuits associés (VMD et réseaux médullaires) et induisent des réponses motrices dans les muscles ciblés (171). On peut enregistrer cette réponse musculaire sous la forme d'un potentiel évoqué moteur (PEM), recueilli par une électrode de surface (figure 18). La TMS permet donc d'agir directement sur le fonctionnement de régions cérébrales spécifiques. Cette technique bénéficie d'une bonne résolution spatiale (d'environ 1.5 cm²) et temporelle (de l'ordre de la milliseconde) (171). La stimulation peut être simple ou répétée induisant des effets différents. La TMS est donc un excellent outil d'exploration qui permet d'analyser in vivo les phénomènes neurophysiologiques qui sous-tendent les fonctions sensibles, motrices et cognitives. Cet outil présente également un grand intérêt pour le traitement de patients atteints de troubles de ces mêmes fonctions. Elle permet enfin d'évaluer et d'induire les capacités de plasticité cérébrale (172).

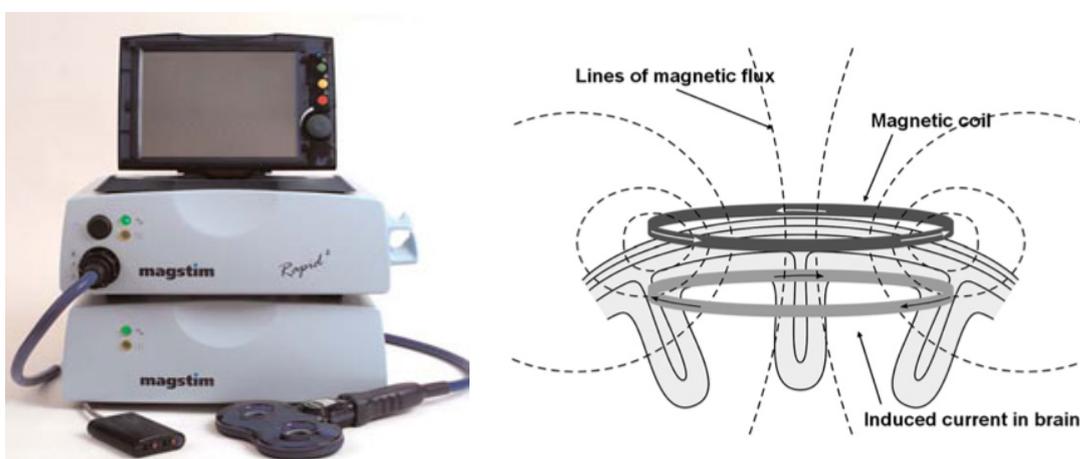


Figure 17 - à gauche : appareil de stimulation magnétique transcrânienne de la marque MagStim, avec sonde de stimulation en « 8 » - A droite : illustration de la direction du champ magnétique dans la sonde de stimulation et des courants induits à la surface du cortex cérébral, d'après Hallet 2007 (172).

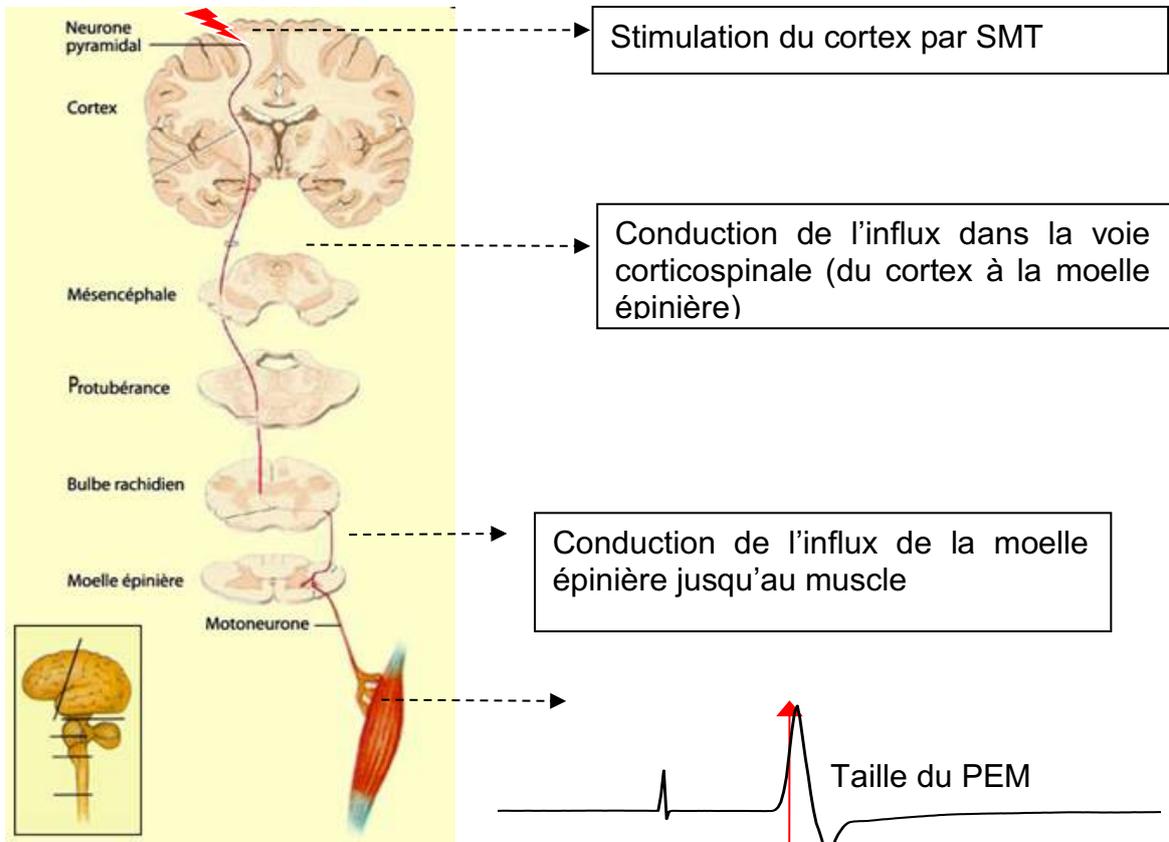


Figure 18 - De la stimulation du cortex au potentiel évoqué moteur dont on peut mesurer l'amplitude, témoin du niveau d'excitabilité du circuit neuronal

1.6.1.2 Modes et effets de la stimulation

On définit trois modes de stimulation principaux (171). Le mode le plus basique correspond à l'impulsion simple, basée sur une décharge unique. L'intervalle entre les décharges devant être d'au minimum 4 secondes pour éviter les effets cumulés. Ce mode de stimulation est surtout utilisé à des fins diagnostiques, comme par exemple l'évaluation de l'excitabilité corticale (173). Le second correspond à la délivrance de deux décharges, appelé TMS à impulsion double. La première impulsion est une stimulation conditionnante, la deuxième est une stimulation test. En fonction des intervalles définis entre ces deux décharges, ce mode sert essentiellement à explorer les mécanismes intra corticaux (inhibiteurs ou excitateurs) ainsi que la connectivité entre différentes régions corticales. Enfin le troisième mode correspond à la stimulation à impulsion répétitive (rTMS) dont le schéma du paradigme est basé sur l'administration de plusieurs trains d'impulsions délivrés à une fréquence adaptée à l'effet souhaité (171). La rTMS peut produire deux types d'effets, ceux qui ne durent que pour le temps de la stimulation, appelés effets temps

réel ou « on-line » et ceux qui perdurent après l'arrêt de la stimulation et sont appelés effets prolongés à court terme ou « off-line » et à long terme (171). Pour les effets à court terme sur M1, il a été prouvé que, selon les réglages du système de stimulation on peut obtenir soit une inhibition de l'excitabilité corticale, soit une augmentation de cette excitabilité. En ce qui concerne les protocoles dits « classiques » (protocoles les plus anciens), à haute fréquence (≥ 5 Hz), l'excitabilité du cortex est augmentée (croissance de la taille du PEM), alors qu'à basse fréquence (≤ 1 Hz) elle est diminuée (réduction de la taille du PEM) (174). La durée de l'effet off-line est généralement comprise entre 50 et 75% du temps de stimulation pour les paradigmes classiques. Concernant les effets prolongés à long terme, il est permis par la répétition des séances de stimulation dans le temps, l'intervalle de temps entre deux séances de stimulations identiques devant être de moins de 24 heures (171).

Un paradigme plus récent appelé « *theta burst* » a un intérêt particulier dans la mesure où il permet d'obtenir des effets prolongés de plus longue durée (175).

1.6.1.3 Particularités du protocole *theta burst*

Ce mode de stimulation peut être inhibiteur ou excitateur selon les réglages appliqués. Nous détaillerons uniquement dans cette partie le mode inhibiteur qui nous intéresse pour la réalisation de ce travail. Afin d'inhiber le cortex cérébral, on peut utiliser un protocole de stimulation *theta burst continue*. Ce protocole est formé par une succession de trains d'impulsions répétés dans le temps. Chaque train d'impulsions, correspond à 3 stimuli délivrés à la fréquence de 50 Hz (soit 20 ms entre chaque stimulus), et répété à intervalle régulier de 200 ms (soit à une fréquence de 5 Hz). Ce mode de stimulation permet de diminuer l'excitabilité (dépression) des neurones corticaux. L'avantage de ce mode de stimulation est sa courte durée (< 1 minute) (176). Il est intéressant à utiliser car il permet de travailler avec des intensités de stimulation moindre et sur des temps de stimulation plus courts par rapport à la stimulation classique, ce qui représente un avantage non négligeable pour le confort du patient. En séances répétées, il est également

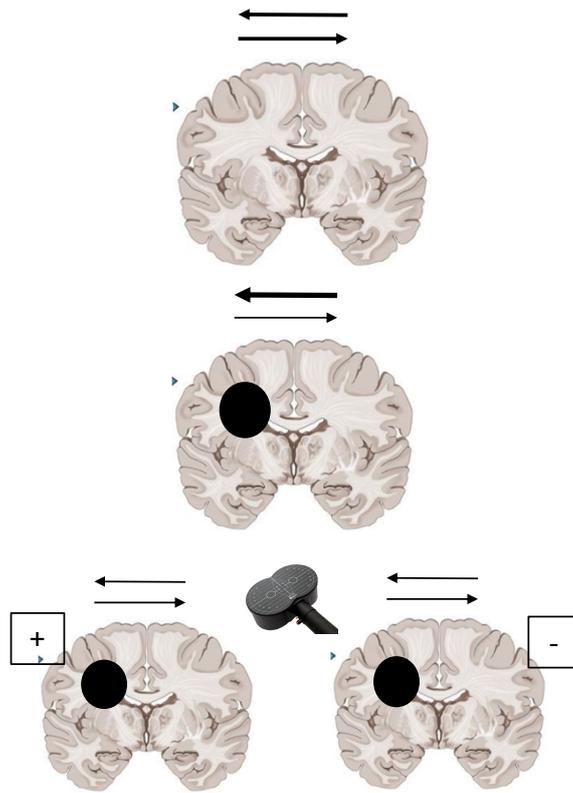
prouvé qu'il existe une amélioration des mécanismes impliqués dans la plasticité cérébrale (évaluée en IRM fonctionnelle) et qu'il potentialise les effets de la rééducation motrice traditionnelle (172).

1.6.2 Intérêt de la stimulation cérébrale non invasive appliquée à la prise en charge de la spasticité

1.6.2.1 Action de la stimulation sur l'activité cérébrale et les VMD

L'utilisation d'un protocole standard de rTMS durant deux semaines, ayant pour objectif de stimuler la zone de M1 dédiée au contrôle du membre inférieur chez des patients atteints de sclérose en plaques a prouvé son efficacité à long terme sur le réflexe H (177). Les patients présentaient une réduction du rapport H/M persistant une semaine après la dernière session. Cette réduction du rapport H/M était accompagnée d'une réduction de la spasticité clinique. Comme nous l'avons décrit précédemment, la TMS peut avoir des effets locaux et à distance. Dans le cadre des troubles de la BIH ces deux effets sont mis en jeu. Il est possible grâce à l'utilisation de la rTMS d'améliorer la récupération spontanée de l'hémisphère lésé après AVC, par le rétablissement de l'équilibre de l'activité entre hémisphère sain et lésé. La cible de la stimulation est représentée par M1 ipsilatéral ou controlatéral à la lésion. Les protocoles utilisés pour rééquilibrer la BIH permettent l'inhibition du cortex non lésé ou l'activation du cortex lésé pour une meilleure récupération fonctionnelle (178) (figure 19). Les effets recherchés si l'on considère un protocole d'inhibition de l'hémisphère épargné, étant de diminuer son excitabilité de façon prolongée, afin qu'il puisse y avoir une augmentation concomitante de l'activité de l'hémisphère lésé par réduction de l'inhibition interhémisphérique. La rTMS basée sur des protocoles de stimulation inhibitrice, va permettre de moduler l'activité de circuits spécifiques intracorticaux inhibiteurs (GABAergiques). La prolongation de l'effet (diminution de l'excitabilité) sur l'hémisphère épargné est possible par le mécanisme de « *long term depression* » sur les connexions synaptiques intracorticales (176). L'action de la rTMS va également influencer

l'activité des VMD. Di Iazzaro et al. ont démontré que la réponse secondaire à une stimulation excitatrice du cortex lésé par rTMS enregistrée par des électrodes implantées au niveau épidural à l'étage cervical entraînait une diminution de l'activité sur les VMD contralatérales (soit une diminution de l'activité du cortex sain) (179). Dans l'étude de Cetonze et al. sur les patients atteints de sclérose en plaques, la réduction du rapport H/M était également accompagnée d'une augmentation de l'amplitude du PEM, secondaire à l'augmentation prolongée de l'activité des VMD après stimulation (177).



Adapté de Kandel et al. 2012

Figure 19 – Déséquilibre de la balance interhémisphérique et action de la TMS
Adapté de Kandel et Al. – 2012

1.6.2.2 Action de la stimulation corticale sur l'activité des neurones spinaux

Il est démontré que la TMS influence également l'activité des neurones à l'étage spinal par application d'une stimulation corticale, véhiculée par les VMD issues de l'hémisphère stimulé. De nombreuses études se sont intéressées à l'action de la TMS sur les différents réflexes médullaires. En conditions physiologiques, grâce à cette technique il est possible chez le sujet

sain de recréer des conditions retrouvées lors de lésions des VMD par utilisation de protocoles inhibiteurs au niveau cortical (création d'une lésion virtuelle). Ainsi lorsqu'une stimulation inhibitrice est appliquée sur le cortex moteur primaire, les réflexes médullaires apparaissent globalement facilités (180).

Au contraire au cours de l'exploration des mécanismes physiopathologiques, la TMS est utilisée pour réactiver l'influence des VMD sur les circuits médullaires. L'étude de l'inhibition D1 sur le muscle *flexor carpi radialis*, conditionnée par une stimulation unique du faisceau cortico-spinal et de ses voies associées en TMS simple stimulation, montre que cette activation augmente l'inhibition présynaptique (augmentation de l'inhibition D1) (131). Des expérimentations sur des unités motrices isolées ont confirmé ces résultats (91). On obtient également en TMS par stimulation simple du cortex moteur, une diminution du réflexe d'inhibition réciproque homonyme (108). Il en est de même pour le réflexe d'inhibition réciproque hétéronyme (109). Elle permet également de faciliter l'inhibition réciproque (181). L'utilisation d'une stimulation excitatrice en rTMS sur le cortex moteur permet d'obtenir le même résultat sur l'inhibition présynaptique (182).

1.6.2.3 Intérêt de la rTMS dans la prise en charge de l'AVC

La rTMS apparaît efficace en comparaison à une stimulation placebo sur la fonction du membre supérieur parétique au vu des premiers travaux qui en évaluaient l'efficacité à court terme à partir d'échelles fonctionnelles. Il s'agissait alors de stimulations excitatrices de l'hémisphère lésé (183) ou de stimulations inhibitrices de l'hémisphère sain (184). Il apparaît de plus d'après les résultats obtenus par Khedr et al. que la stimulation inhibitrice de l'hémisphère sain serait plus efficace en comparaison à la stimulation excitatrice de l'hémisphère lésé sur la récupération de la fonction à long terme du membre supérieur parétique (185).

Si l'on s'intéresse maintenant aux résultats obtenus dans le cadre de l'effet spécifique de la rTMS sur la spasticité (déficience), la plupart des études réalisées à ce jour se basent sur l'utilisation de protocoles de rTMS standards (inhibiteur 1Hz ou excitateur 5 Hz). Une étude de Mally et Dinya, a mis en évidence qu'il était possible grâce à la rTMS d'influencer la spasticité chez des patients atteints d'AVC, même 10 ans après l'épisode aigu (186). Nous tenons à souligner également que toutes ces études n'ont été réalisées que sur de petits effectifs de patients. Une méta-analyse récente révèle d'ailleurs que malgré des résultats encourageants, quels que soient les protocoles standards utilisés en rTMS (inhibition de l'hémisphère sain ou excitation de l'hémisphère lésé), il n'existe à ce jour aucune étude ayant un niveau de preuve suffisant, permettant d'établir des recommandations sur l'utilisation de la rTMS dans le traitement de la spasticité après AVC (187).

Par ailleurs l'utilisation de protocoles *theta burst* intermittents (excitateurs) appliqués sur l'hémisphère atteint de patients cérébrolésés paraît efficace à court terme sur la spasticité au membre supérieur évaluée par l'échelle d'Ashworth modifiée et l'échelle de Tardieu (188). Cette même étude s'est intéressée au réflexe H (rapport H/M) mais ne mettait pas en évidence de différence significative avant et après stimulation (188).

L'utilisation d'un protocole inhibiteur *theta burst* de l'hémisphère lésé, associé à la poursuite de la thérapie physique, montrait son efficacité sur la spasticité au membre supérieur chez les patients hémiplegiques vasculaires évaluée par l'échelle d'Ashworth modifiée (189).

On peut se rendre compte que même si les premiers résultats retrouvés dans la littérature en ce qui concerne l'efficacité de la rTMS avec utilisation de protocole standards ou protocoles *theta burst* soient encourageants, il est nécessaire de continuer à valider cette technique en élaborant des protocoles permettant d'évaluer l'effet sur des échantillons plus importants et en prenant en compte les effets potentiels à long terme.

1.7 Synthèse et objectifs

La spasticité est un symptôme clé, fréquent, faisant partie de l'ensemble des troubles neuro-moteurs rencontrés au décours d'une lésion vasculaire cérébrale. Son origine est plurifactorielle, secondaire à l'atteinte des centres supérieurs, entraînant un déséquilibre dans l'activation des VMD. Ce déséquilibre implique alors des perturbations au niveau segmentaire, avec de nombreuses anomalies dans la régulation des réflexes médullaires. Elle représente une déficience impactant de façon significative le pronostic fonctionnel moteur de ces patients. Les premiers travaux qui ont utilisé la TMS mettent en avant des résultats encourageants essentiellement sur les scores cliniques et fonctionnels. Il existe encore de nombreuses questions en suspens et notamment en ce qui concerne un lien entre les scores cliniques évaluant l'hypertonie spastique et les paramètres neurophysiologiques.

Si nous prenons en considération l'ensemble des mécanismes de physiologie et de physiopathologie détaillés précédemment, nous pouvons proposer l'hypothèse principale suivante : l'inhibition de M1 controlatéral à la lésion par rTMS entrainera un rétablissement de la balance interhémisphérique qui devrait avoir pour effet, une levée de l'inhibition du cortex lésé. Cette levée d'inhibition aura pour objectif de rétablir un équilibre dans l'activité des VMD, dont le retentissement aura lieu au niveau médullaire. D'autre part en plus de la rééquilibration de la BIH, la stimulation aura en parallèle un effet direct sur les VMD et donc sur le contrôle des réseaux médullaire. L'effet global final attendu étant l'obtention d'une meilleure régulation de l'activité des motoneurones spinaux et donc une diminution de l'augmentation du réflexe d'étirement. La rTMS, contrairement à la stimulation SHAM, devant entrainer une amélioration de la spasticité clinique.

En se basant sur les phénomènes de plasticité cérébrale et médullaire, nous espérons pouvoir également potentialiser l'effet de la stimulation et des techniques de rééducation standards sur la spasticité à court et à long terme (172).

A notre connaissance il n'existe que très peu de données sur l'utilisation du protocole *theta burst continu* (inhibiteur) appliqué sur l'hémisphère sain, ayant pour objectif le traitement de la spasticité. Peu d'études incluent l'évaluation concomitante de l'influence de cette technique de rééducation sur les paramètres cliniques et neurophysiologiques de façon simultanée. Enfin, il n'existe également que très peu de résultats sur l'effet prolongés à long terme, suite à la réalisation de séances répétées dans le temps.

Il nous semble essentiel de pouvoir confirmer les bénéfices potentiels de ce nouvel outil thérapeutique. L'utilisation des paradigmes de stimulation continue en rTMS pourrait avoir une place dans la prise en charge rééducative des patients présentant un syndrome de parésie spastique secondaire à une lésion cérébrale d'origine vasculaire. Il s'agit en effet d'une technique non invasive et indolore, impliquant de très rares effets secondaires.

1.7.1 Objectif principal

L'objectif principal est de développer un protocole nous permettant de montrer que l'utilisation de la rTMS basée sur une stimulation *theta burst* continue visant à inhiber l'hémisphère controlésionnel en séances répétées, en comparaison à une stimulation SHAM, peut diminuer la spasticité évaluée cliniquement grâce à l'échelle de Tardieu pour les muscles fléchisseurs du poignet au membre supérieur parétique.

1.7.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires que nous souhaitant inclure dans ce protocole sont les suivants :

- **Étude de l'effet de la rTMS sur les modalités d'expression clinique du SPS au membre controlatéral à la lésion en comparaison avec le groupe SHAM :**
 - Évaluation de la spasticité pour muscles fléchisseurs et extenseurs du coude et des doigts, ainsi que les extenseurs du poignet ;
 - Évaluation de la commande motrice volontaire des muscles fléchisseurs et extenseurs du coude, du poignet et des doigts ;
 - Évaluation de la fonction du membre supérieur.

- **Étude de l'effet de la rTMS sur les paramètres neurophysiologiques pour le groupe traité en comparaison au groupe SHAM :**
 - Au niveau médullaire, sur le membre controlatéral à la lésion :
 - Étude de l'activité du réflexe monosynaptique ;
 - Étude des cocontractions entre fléchisseurs et les extenseurs de poignet ;
 - Au niveau cortical : étude de l'excitabilité corticale du cortex inhibé.

- Étude de la tolérance de la rTMS.

2 Patients et méthodes

Il s'agit de la rédaction d'un protocole et des essais préliminaires pour la réalisation d'une étude pilote, randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles et évaluation en simple insu. Deux groupes seront constitués dans cette étude pilote : le premier bénéficiant d'une stimulation rTMS réelle (groupe traitement), le second une stimulation placebo (SHAM, qui

reproduit exactement les séquences et les sensations sonores caractéristiques de la stimulation réelle, mais n'induisant aucun effet physiologique).

2.1 Population étudiée

Ce protocole porte sur une population de patients atteints d'accident vasculaire cérébral, quelle qu'en soient la nature et l'étiologie. Concernant l'évolution, il s'agit de lésions en phase chronique (délai d'au moins 6 mois depuis la survenue de la lésion cérébrale acquise).

2.1.1.1 Critères d'inclusion

- Âgé de plus de 18 ans ;
- Ayant présenté un AVC quelle qu'en soit l'étiologie, confirmé par une technique d'imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou par imagerie par résonance magnétique) ;
- Délai entre la lésion et l'inclusion d'au moins 6 mois ;
- Force motrice minimum à l'inclusion évaluée à au moins 2/5 par l'échelle d'évaluation de la commande de l'hémiplégique Held et Pierrot-Desseilligny sur les muscles fléchisseurs du poignet ;
- Spasticité sur les fléchisseurs du poignet (réponse à l'échelle de Tardieu > 1) ;
- Sujet en capacité de signer un consentement éclairé ;
- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

2.1.1.2 Critères de non-inclusion

- Patient mineur ;
- Contre-indication à la rTMS : épilepsie, corps étranger métallique intracrânien, prothèse auditive ou implant cochléaire, fracture instable des os du crâne, surdité ;

- Antécédents neurologiques autres que l'AVC ;
- Antécédent de pathologie ostéo-articulaire entravant significativement les mouvements du membre supérieur parétique ;
- Membre supérieur parétique non fonctionnel avec un score au test de Fugl-Meyer à l'inclusion inférieur à 20 ;
- Patient bénéficiant d'un traitement antispastique per os ;
- Injections de toxine botulinique dans les 4 mois précédents l'inclusion ;
- Sujet incapable de recevoir une information éclairée ou dont la coopération est insuffisante pour permettre la réalisation du protocole : démence, troubles sévères de la compréhension liée à un trouble phasique, cognitif ou psychiatrique ;
- Femme enceinte ou allaitante ;
- Personne sous tutelle ou curatelle.

2.2 Design globale de l'étude

2.2.1 Schéma global de l'étude

Les sujets hémiparétiques seront recrutés parmi les patients suivis dans le service de Rééducation Neurologique Cérébrolésion à l'hôpital de Médecine Physique et de Réadaptation Pierre Swynghedauw (C.H.R.U. de Lille) ou dans les centres de rééducation de la métropole lilloise.

La randomisation sera réalisée après l'inclusion en utilisant une liste de randomisation (générée par ordinateur et inconnue à priori des investigateurs). De manière à préserver l'anonymat des sujets participant à l'étude et la confidentialité des données, les patients seront enregistrés sur papier et informatique grâce aux premières lettres de leur nom et de leur prénom et leur ordre d'enregistrement.

Après avoir expliqué clairement l'étude au participant et s'être assuré des critères d'inclusion et de non inclusion, un délai de réflexion sera laissé au patient. S'il décide de participer à l'étude, alors nous recueillerons son consentement éclairé.

L'étude comprend 3 visites principales : la première aura lieu avant la première séance de stimulation (ou évaluation initiale, notée J0), la seconde dans les jours suivant la dernière séance de stimulation (notée J15) et l'évaluation finale à 1 mois de la dernière séance de stimulation (noté M1) pour évaluer le post-effet à long terme (cf. paragraphe 2.2.2). Elles se dérouleront dans le service de Neurophysiologie Clinique du CHRU de Lille, à l'hôpital Roger Salengro. Elles comprendront des évaluations cliniques et neurophysiologiques qui seront réalisées avant le protocole de stimulation. L'évaluation des paramètres neurophysiologiques sera également répétée dans les 30 minutes suivant le protocole de stimulation pour évaluer le post-effet à court terme (cf. paragraphe 2.2.2).

La phase de traitement est composée d'un total de 10 séances de stimulation. Pour cette phase de traitement, les sessions de rTMS (traitement ou SHAM selon le groupe) seront quotidiennes sur une durée de dix jours ouvrés (5 sessions par semaine durant 2 semaines). Chaque groupe bénéficiera d'une rééducation selon la prise en charge habituelle. Ces séances de traitement ne comprendront pas d'évaluation clinique ou neurophysiologique. Les séances de stimulations qui composeront la phase de traitement, auront lieu au sein du service de Rééducation Neurologique Cérébrolésion à l'hôpital Pierre Swynghedauw au C.H.R.U. de Lille.

La prise en charge rééducative pouvant influencer les troubles neuromoteurs ne devra pas être modifiée entre les deux évaluations (figure 20).

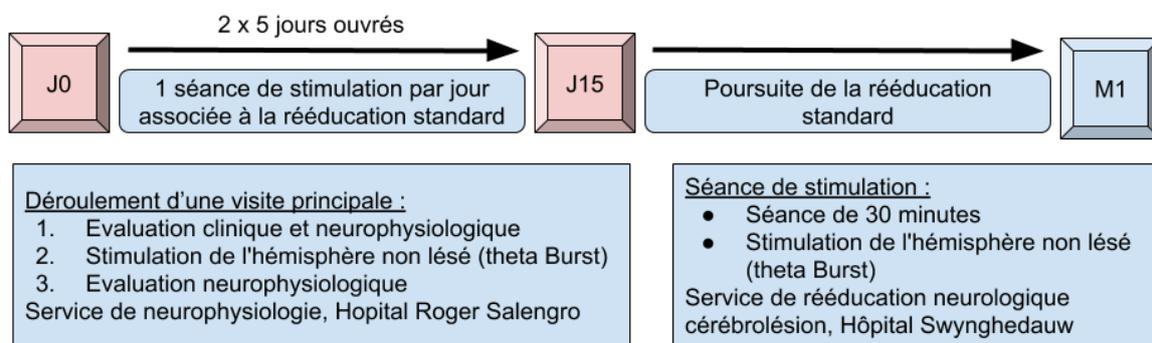


Figure 20 - Schéma global de l'étude

2.2.2 Post-effet à court terme

Au cours de chaque visite principale (J0, J15 et M1), nous répéterons les mesures neurophysiologiques décrites ci-dessous dans les trente minutes suivant chaque séance de stimulation. La répétition de ces évaluations sur des critères électrophysiologiques objectifs au cours de ce délai, nous permettrons de valider l'efficacité du protocole utilisé en se basant sur les effets à court terme de la rTMS. En effet l'activité corticale demeure modifiée pendant une courte période de temps dans les suites immédiates de la stimulation (171). La durée du post-effet à court terme pouvant varier selon le protocole utilisé, et pouvant être prolongée jusqu'à soixante minutes après l'arrêt de la stimulation (176).

2.2.3 Post-effet à long terme

Les évaluations cliniques et neurophysiologiques décrites ci-dessous, répétées dans le temps, permettrons de mettre en évidence les effets de la rTMS à long terme (171).

Les évaluations qui pourraient permettre de mettre en évidence cet effet auront lieu au cours de la première phase des séances d'évaluations lors des trois visites principales, avant stimulation. La première visite aura lieu juste après l'inclusion (J0). Une seconde visite fera suite à la dernière séance de stimulation (J15). Enfin une dernière visite aura lieu à distance de la première séance de stimulation, soit à 1 mois.

2.3 Protocole de stimulation corticale

Pour la stimulation réelle, nous avons choisi un mode *Theta Burst continu* (cTBS). Grâce à l'utilisation d'une sonde biphasique il sera délivré un total de 1200 stimuli répartis en deux séquences de 600 séparées de 15 minutes pour permettre de potentialiser la durée du post-effet. Les stimuli sont délivrés par trains de 3 à 50Hz répétés toutes les 200ms (fréquence de répétition des triplets de 5 Hz), à 80% du seuil moteur de repos. Chaque séquence de stimulation dure ainsi 40 secondes (190). Entre les deux séquences de stimulation, le patient reste assis au repos dans le fauteuil.

Pour la stimulation SHAM, la sonde placebo sera utilisée. Elle permet de reproduire les séquences exactes et les sensations sonores caractéristiques de la stimulation réelle. Elle n'induit par ailleurs aucun effet physiologique. Le mode de stimulation sera le même que celui utilisé pour la stimulation réelle.

2.4 Évaluation clinique des déficiences

2.4.1 La spasticité

Le critère de jugement principal retenu est l'évaluation de la spasticité sur les muscles fléchisseurs du poignet.

Elle sera appréciée par l'échelle de Tardieu (annexe 6.3), grâce à la mesure de l'angle de réaction musculaire à vitesse rapide (YV3) et de l'intensité de la réponse musculaire, lors de l'étirement des fléchisseurs du poignet au membre supérieur parétique.

Il s'agit de l'angle auquel apparaît une réaction musculaire à l'étirement du groupe musculaire sollicité (décrit cliniquement comme une résistance ou ressaut à l'étirement). Cette

réaction est recherchée lors de la mobilisation en extension passive du poignet, à vitesse rapide (aussi vite que possible) autour de l'articulation du poignet. Cette méthode d'examen permet d'évaluer l'hypertonie musculaire dans sa composante phasique. Dans le même temps elle permet grâce à l'évaluation de l'angle de réaction musculaire à vitesse lente (YV1), de faire la distinction entre la part de résistance en rapport avec les phénomènes neurologiques (hyperactivité du réflexe d'étirement), et celle liée aux modifications des propriétés biomécaniques du muscle évalué (raccourcissement des structures myo-tendineuses). On ajoute à ces mesures d'angles, une évaluation qualitative (XV1 et XV3) du type de réaction musculaire déclenchée par l'étirement du muscle (191). Pour cette évaluation, l'angle 0 correspond à la position de raccourcissement maximal du groupe musculaire étudié (figure 21).

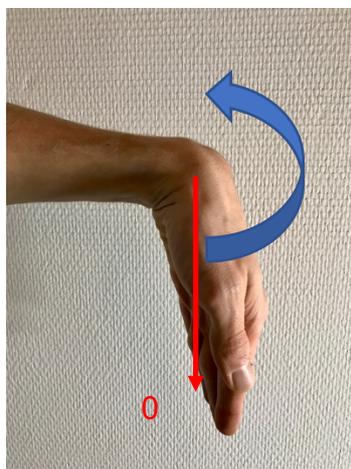


Figure 21 - Position initiale du poignet pour l'évaluation de la spasticité des fléchisseurs du poignet par l'échelle de Tardieu.

Cette évaluation (XV3 et YV3) sera également réalisée pour les fléchisseurs et extenseurs du coude et des doigts, ainsi que les extenseurs du poignet en suivant la même méthode que pour les muscles fléchisseurs du poignet, décrite ci-dessus.

Afin de permettre de comparer les résultats obtenus avec les données de la littérature, la spasticité sera également évaluée par l'échelle d'Ashworth (192) (annexe 6.2). Nous testerons les fléchisseurs du coude, du poignet et des doigts. Cette échelle permet d'apprécier le tonus musculaire selon une évaluation qualitative ordinale. Le score peut varier de 0 pour un tonus

musculaire normal, jusqu'à un maximum de 5 correspondant à une hypertonie majeure avec un mouvement passif impossible. A la différence de l'échelle de Tardieu, elle codifie moins la vitesse à laquelle le segment de membre est mobilisé. L'utilisation de l'échelle d'Ashworth apparaît plus fiable que l'utilisation de l'échelle d'Ashworth modifiée selon les données de la littérature (ambiguïté apportée par l'introduction d'un grade 1 et 1+). Afin que les résultats obtenus soient plus robustes, l'utilisation de cette échelle doit respecter certaines règles. En effet l'évaluation doit se faire dans toute l'amplitude articulaire pour l'articulation évaluée, en absence de douleur, et si possible par le même évaluateur (32).

2.4.2 La force musculaire

La force musculaire sera évaluée grâce à l'échelle de motricité de Held et Pierrot Desseiligny (annexe 6.1). Cette échelle permet une évaluation qualitative ordinaire de la force motrice. Elle est appréciée par une cotation de 0 à 5. Le score de 0 correspond à une absence de contraction musculaire. A l'opposé le score de 5 à une force normale. Cette évaluation doit être bilatérale et comparative, notamment pour permettre de différencier le grade 4 et 5 (193). Elle sera appliquée dans cette étude comme critère de jugement secondaire sur les muscles fléchisseurs et extenseurs du coude, du poignet et des doigts.

Afin que l'évaluation de la spasticité et de la force musculaire soit la plus fiable et la plus reproductible possible, il sera nécessaire qu'elle soit testée par le même évaluateur pour un même patient tout au long de l'étude.

2.4.3 Évaluation fonctionnelle du membre supérieur parétique

L'évaluation de la fonction du membre supérieur parétique sera réalisée grâce à l'échelle de Fugl Meyer (194) (annexe 6.4). La section de cette échelle dédiée au membre supérieur permet d'évaluer les capacités fonctionnelles globales du membre supérieur pour les patients

ayant une hémiparésie secondaire à un AVC. Le score maximal est de 66. Il comprend un testing des réflexes, une observation des mouvements volontaires et de la coordination des chaînes musculaires du membre supérieur, des compensations mises en jeu, ainsi qu'un test des préhensions. Le temps de passation de ce test est d'environ 30 minutes. Cette évaluation devra être réalisée par un ergothérapeute entraîné.

2.4.4 Évaluations électrophysiologiques

2.4.4.1 Déroulement d'une visite principale

a. Installation du patient

Au cours de chaque visite principale, le patient sera confortablement installé dans un fauteuil inclinable et réglable en hauteur, les pieds reposant sur un repose-pied. Cette installation convient aux sujets hémiparétiques, qui peuvent présenter des troubles de l'équilibre assis (figure 22).

Les membres supérieurs reposeront chacun sur une tablette réglable en hauteur. Ils seront installés avec l'épaule fléchie à 45°, le coude fléchi à 70° et la main en position de pronosupination neutre. Le membre supérieur parétique sera bloqué dans cette position pour toute la durée de la manipulation, grâce à l'utilisation d'une planche canadienne, ne laissant libre que l'articulation du poignet pour les mouvements de flexion et d'extension (figure 24). Cette planche dont un exemplaire a été réalisé par nos soins, sera fixée sur la tablette grâce à l'aide de serre-joints du commerce. Un contrôle attentif sera nécessaire pour s'assurer qu'il n'existe pas de compression du nerf ulnaire au coude au niveau de la gouttière ulnaire afin de ne pas fausser les résultats des enregistrements du PEM lors de la stimulation du cortex non lésé.

Un bonnet de bain sera mis en place sur la tête du patient afin de pouvoir laisser un marquage du positionnement optimal de la sonde de rTMS après définition du seuil moteur. Ce marquage permettra une meilleure reproductibilité des mesures dans le temps.



Figure 22 – Installation du patient au début de chaque séance

b. Placement des électrodes de surface

Les signaux EMG seront enregistrés en utilisant des électrodes de surface AgCl sur le muscle FRC du membre supérieur et sur les muscles ECR des deux membres.

Afin de localiser avec précision le placement des électrodes, nous détaillons brièvement ci-après, l'anatomie des muscles considérés. Le muscle *flexor carpi radialis* prend son origine au niveau de la face antérieure de l'épicondyle médial de l'humérus. Son ventre est fusiforme dirigé latéralement et trouve son insertion au niveau de la face palmaire de la base des deuxième et troisième métacarpien. Il est innervé par le nerf médian. Le muscle *extensor carpi radialis longus*

prend naissance sur la crête supra-condyloire de l'humérus ainsi que sur le septum intermusculaire latéral du bras. Son ventre droit est allongé pour se terminer au niveau de la face dorsale de la base du second métacarpien. Le muscle *extensor carpi radialis brevis* prend naissance sur la face antérieure de l'épicondyle latéral de l'humérus. Son ventre est allongé se prolonge par un long tendon qui se termine au niveau de la face dorsale de la base du troisième métacarpien. Ils sont innervés par le nerf radial et ont une action synergique. Du fait de la configuration anatomique des muscles ECRL et ECRB nous évaluerons par la suite l'activité des extenseurs radiaux du carpe (ECR) (figure 23).

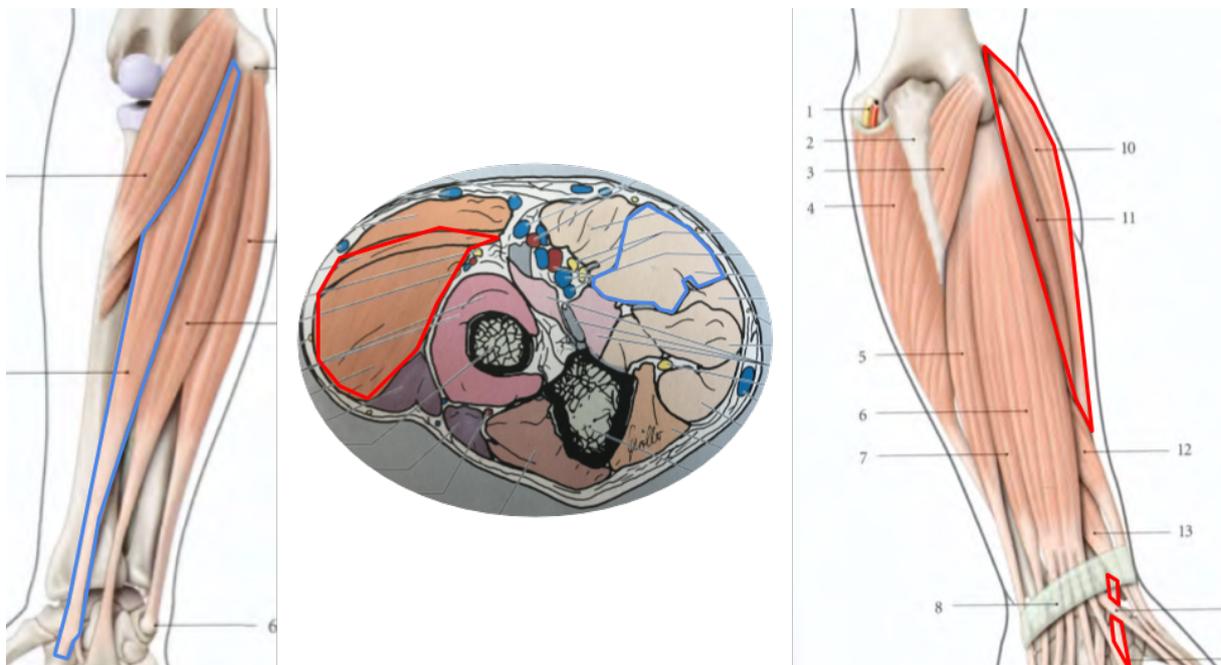


Figure 23 - Situation anatomique des muscles FRC en bleu et ECR en rouge

Le placement des électrodes d'enregistrement sera réalisé au tout début de chaque séance de stimulation. Les corps musculaires seront repérés par palpation musculaire. Il sera demandé au patient pour le FCR de réaliser une flexion de poignet, accompagné d'une légère inclinaison radiale en palpant le muscle dans sa partie proximale, à la face antéro-médiale de l'avant-bras. Pour les ECR, il sera demandé au patient de réaliser une extension de poignet, en imprimant également une légère inclinaison radiale. Ces muscles seront palpés dans leur partie proximale, à la face dorso-latérale de l'avant-bras.

Après avoir localisé le placement optimal des électrodes de surface, la peau du patient sera préparée pour améliorer le recueil des signaux EMG. Elle consiste en un rasage, une abrasion légère du derme, puis un nettoyage à l'alcool (195). Cette préparation est indispensable au début de chaque séance afin de diminuer l'impédance, et donc améliorer la conductance de la peau, dans le but d'obtenir la meilleure qualité de signal possible. L'impédance pourra être testée grâce au boîtier de pré-amplification (figure 24). Une l'électrode de référence enduite d'une solution de NaCl (masse) sera placée à 1 cm au-dessus de l'olécrâne de l'Ulna sur le membre parétique. Les signaux EMG seront testés en demandant au sujet de réaliser une contraction volontaire en flexion puis en extension de poignet. Un bandage sera mis en place autour des électrodes de surface pour optimiser leur fixation à la peau et limiter leur déplacement au cours du protocole. Les signaux EMG seront amplifiés ($\times 1000$), filtrés entre 10 et 1000Hz (Digitimer, Hertfordshire, Royaume-Uni) et enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 2000Hz (1401 MicroMKII; Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni).

c. Installation du système d'évaluation de la force musculaire

Un dynamomètre sera installé directement sur le plateau canadien et fixé grâce à l'utilisation de tige en bois amovible. Initialement il sera mis en place en regard de la face palmaire de la main (évaluation de la force des extenseurs). Nous avons pris soin de réfléchir au développement d'un système de fixation avec l'aide de notre équipe d'ergothérapeutes pour nous permettre de relier la main du patient au dynamomètre. Ce système réalisé en trois tailles différentes, dans un matériau thermoformable s'adapte autour de la main du patient en regard des métacarpiens. Une boucle a été mise en place sur la face palmaire (évaluation de la force de flexion) et sur la face dorsale de la main (évaluation de la force d'extension). Le lien entre la boucle et le dynamomètre est assuré par un émerillon de pêche.

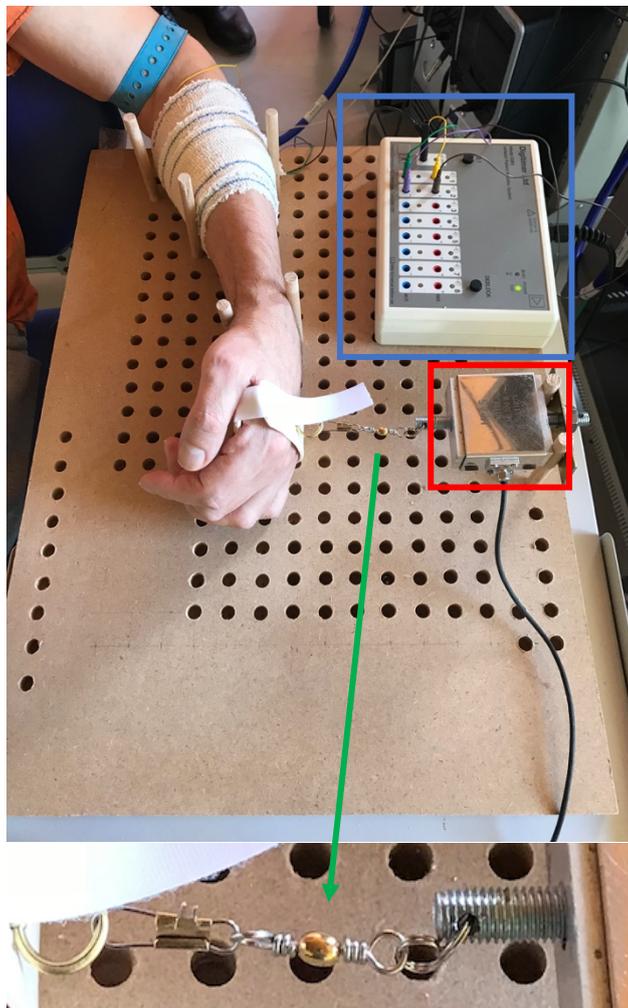


Figure 24 - Exemple d'installation du membre supérieur parétique
Bras parétique du patient installé sur le plateau canadien.
En bleu : boîtier de pré amplification
En rouge : installation du dynamomètre

2.4.4.2 Définition du seuil moteur de repos

L'ensemble de cette partie du protocole se déroulera au repos complet, le sujet aura pour consigne de n'effectuer aucun mouvement. Nous utiliserons pour le recueil des PEM, les électrodes de surface placées sur les corps musculaires des muscles FCR et ECR du membre non parétique. Un stimulateur magnétique PowerMag100 (Mag&More, Munich, Allemagne) sera utilisé, relié à une sonde en 8 monophasique. La sonde sera posée sur le scalp et doit avoir une orientation postéro-antérieure, avec un angle latéro-médial d'environ 45° pour stimuler le cortex moteur. Le seuil moteur de repos de M1 contralésionnel sera déterminé (en utilisant pour les deux groupes la sonde de stimulation réelle) : il correspond à la plus petite intensité de stimulation (exprimé en %) qui permet d'évoquer une réponse reproductible ayant une intensité au moins

égale à 50 mV pic à pic sur les ERC, lors d'une série de plusieurs stimulations chez le sujet au repos (174). Le placement de la sonde nous ayant permis de définir ce seuil moteur sera mémorisé grâce à un marquage sur le bonnet de bain. L'intensité ainsi définie (SM%) sera notée sur la fiche d'observation du patient pour permettre l'évaluation des courbes I/O ainsi que le réglage des paramètres de stimulation (annexe 6.5).

2.4.4.3 Enregistrement des cocontractions en électromyographie :

L'évaluation des cocontractions peut être faite à l'aide de paramètres issus de mesures électromyographiques. D'après les travaux de Vinti et Al., il est possible d'enregistrer de manière simultanée l'activité des muscles *biceps brachii* et *triceps brachii* par électrode de surface au cours d'une flexion et une extension de coude en contraction isométrique maximale (37). Nous appliquerons cette même méthode pour l'analyse des cocontractions autour de l'articulation du poignet par enregistrements électromyographiques du muscle FRC et des muscle ERC sur le membre parétique, lors de contractions isométriques maximales en extension et en flexion du poignet sur le membre parétique.

Dans ce but il sera demandé au sujet de réaliser deux extensions puis deux flexions de poignet. La résistance imposée aux mouvements d'extension et de flexion de poignet afin de permettre une évaluation en contraction isométrique sera appliquée via le dispositif de fixation de la main au dynamomètre. Chaque contraction sera enregistrée sur une durée de 10 secondes. Nous donnerons au patient une consigne verbale de début et d'arrêt de la contraction. Nous l'encouragerons également verbalement à maintenir un effort maximal durant toute la durée de la contraction. Entre chaque contraction nous respecterons un temps de repos de dix secondes. Les signaux EMG redressés au cours des contractions musculaires dans ces conditions nous permettrons de calculer la RMS (Root Mean Square). La RMS ou moyenne quadratique est un bon reflet des débits moyens des signaux EMG au cours d'un laps de temps donné. C'est une mesure considérée comme valide pour analyser le comportement des unités motrices (196). La

RMS nous permettra alors de définir l'index de cocontraction (ICC) qui correspond au rapport entre la RMS d'un muscle calculé sur cinq secondes de contraction lorsqu'il exerce une action antagoniste, et la RMS du même muscle sur une période de 500 ms autour du pic d'activité musculaire lorsqu'il exerce une action agoniste au cours d'une contraction isométrique maximale (37) (figure 25). Nous moyennerons les résultats obtenus pour les deux extensions et les deux flexions de poignet.

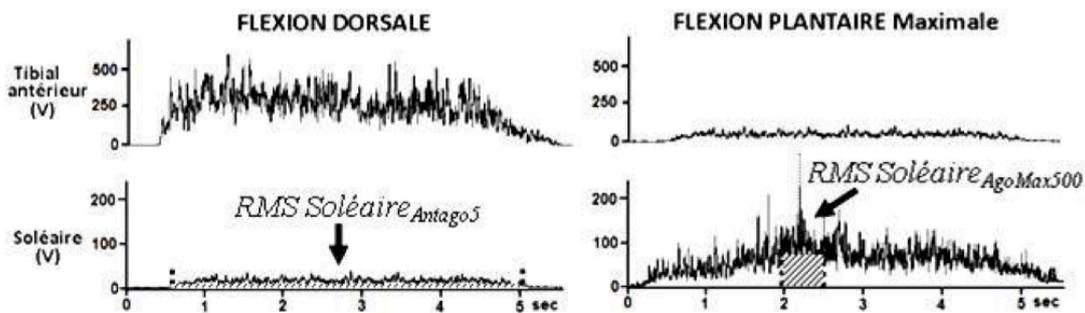


Figure 25 – Évaluation des cocontractions sur les muscles fléchisseurs plantaires lors de leur action antagoniste (gauche) et agoniste (droite) recueillies grâce à une électrode d'EMG de surface (SEMG) d'après Vinti et al., 2013 (197).

2.4.4.4 Enregistrement quantitatif de la force motrice

Afin de permettre une évaluation plus juste de la force motrice sur les muscles fléchisseurs et extenseurs du poignet, nous réaliserons une mesure quantitative de la force développée en contraction isométrique maximale à l'aide d'un dynamomètre électronique. Cet enregistrement aura lieu dans le même temps que la phase d'évaluation des cocontractions. Nous enregistrerons donc la force pour deux mouvements d'extension et deux mouvements de flexion de poignet. Nous calculerons à partir des variations de tension (mV) détectées par le dynamomètre, le voltage rectifié moyen (VRM). Le VRM correspond à la RMS du voltage enregistré dans une fenêtre de 500 ms autour du pic d'activité musculaire enregistré pour le muscle considéré, lorsqu'il est agoniste au mouvement (198). Nous moyennerons les résultats obtenus pour les deux extensions et les deux flexions de poignet.

2.4.4.5 Enregistrement du réflexe H en électromyographie

Pour enregistrer le réflexe H nous appliquerons une stimulation percutanée périphérique sur les troncs nerveux mixtes (moteur et sensitif) contenant ces afférences sensibles proprioceptives Ia. Ces fibres étant de gros diamètre, elles peuvent être recrutées pour de faibles intensités. La réponse monophasique de latence tardive à cette stimulation est nommée réponse H. Elle est la résultante du recrutement direct des fibres Ia et reflète le parcours de l'influx nerveux à travers la boucle monosynaptique (199). En augmentant progressivement l'intensité de la stimulation, il est possible de recruter directement les fibres motrices du tronc nerveux considéré. Apparaît alors une réponse motrice directe polyphasique de latence courte (nommée M, vers le muscle) et la génération d'un influx antidromique, qui chemine le long des fibres motrices en direction de la moelle. Cet influx va entrer en collision avec la réponse H. Au cours de l'augmentation de l'intensité de stimulation, la réponse M va donc progressivement annuler la réponse H par phénomène de collision (figure 26 et 27).

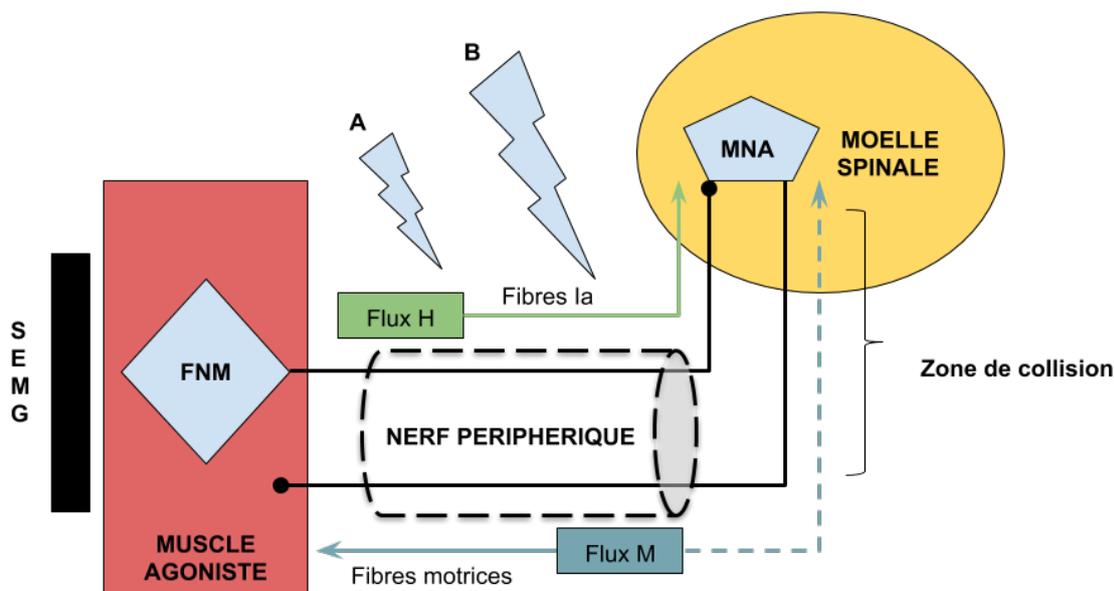


Figure 26 - Schématisation des flux nerveux lors d'une stimulation du nerf périphérique générant une réponse H et M recueillies grâce à une électrode d'EMG de surface (SEMG).

A : stimulation de faible intensité, enregistrement de la réponse tardive H

B : stimulation de forte intensité, enregistrement de la réponse H et M

FNM : fuseau neuromusculaire, MNA : motoneurone α

Pour des valeurs supra maximales on observe une disparition de l'onde H, le pool de motoneurones α stimulés étant alors représenté en totalité par la réponse M. Il est possible de demander au patient de réaliser une faible contraction volontaire du muscle étudié afin de sensibiliser la réponse H (200). Cette technique permet d'augmenter l'excitabilité des motoneurones α et de supprimer l'inhibition Ib, permettant ainsi de distinguer plus facilement la réponse H de la réponse M (83). A noter également que la fréquence de stimulation du nerf périphérique ne doit pas être trop haute. A haute fréquence, la réponse H est diminuée par activation du phénomène de DPA. Il est donc nécessaire de respecter un intervalle de 3 à 4 secondes entre deux stimulations (83).

Les paramètres d'intérêt pour ce travail sont l'amplitude pic à pic maximale de H (Hmax) et de M (Mmax), pour le calcul du rapport Hmax/Mmax (200), ainsi que le délai d'apparition de l'onde H par rapport à la stimulation périphérique (latence de H, LH) (201). La latence de la réponse H sera calculée entre l'artefact de stimulation et la première déflexion positive de l'onde H ($> 0,5$ écart type par rapport au niveau de base du signal). En cas d'hyperactivité spastique, on observe en théorie une diminution du délai d'apparition de l'onde H (202) et une augmentation du rapport Hmax/Mmax reflet de l'hyperexcitabilité des motoneurones α . A titre indicatif pour un sujet sain au repos, ce rapport se situe autour de 0,5. En cas d'hyperactivité spastique il est situé autour de 0,8 également au repos (203).

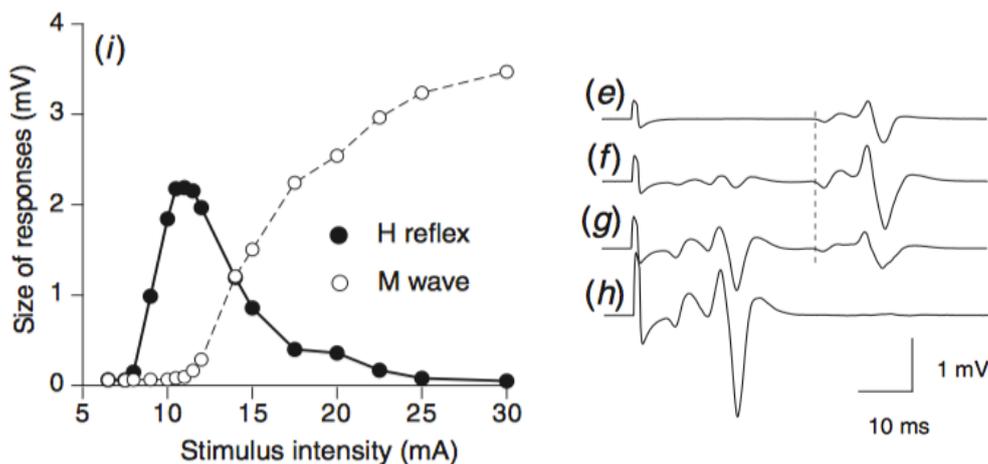


Figure 27 : Exemple de courbe de recrutement de l'onde H et M pour le muscle soleus, d'après Pierrot-Deseilligny, 2012 (83)

Il est possible de réaliser ce type d'enregistrement au membre supérieur. La fiabilité et la reproductibilité de la mesure du réflexe H au membre supérieur a été démontrée pour le muscle *flexor carpi radialis* (FRC) et les muscles *extensor carpi radialis longus et brevis* (ECR) par stimulation respective du nerf médian et du nerf radial (200,201). Pour ces muscles, le réflexe H représente une mesure fiable de l'excitabilité spinale chez les patients atteints d'un AVC à la phase chronique, sensible aux changements. Il représente également un bon indice d'évaluation de l'efficacité d'un outil thérapeutique ciblant la spasticité tel que la stimulation nerveuse périphérique ou encore la TMS (204).

Les électrodes de surface mises en place au niveau du muscle FRC et des muscles ERC sur le membre supérieur parétique permettront de recueillir les PEM au cours de la stimulation électrique périphérique. Cette stimulation sera déclenchée par une électrode de surface placée initialement en regard du sillon bicipital médial pour la stimulation du nerf médian, et en dessous du sillon bicipital latéral pour la stimulation du nerf radial. Son placement initial sera ajusté plus finement de façon à évoquer un réflexe H au niveau du muscle FRC et des muscles ERC, sans déclencher une onde M. Ce placement sera définitif à partir du moment où il sera possible d'enregistrer plusieurs fois le réflexe H à un seuil minimal, sans apparition de l'onde M (204). Afin de faciliter l'enregistrement du réflexe H, il sera possible de demander une légère contraction musculaire du muscle étudié. La force de cette contraction devra être d'environ 5% de la force maximale développée en condition isométrique (200). Ce niveau de contraction sera obtenu grâce un feedback visuel.

L'intensité de stimulation initiale sera définie comme la stimulation d'intensité maximale inférieure au seuil de déclenchement du réflexe H (stimulation périphérique sans apparition d'onde H). A partir de ce seuil, l'intensité de stimulation sera incrémentée progressivement, par palier de 0,1 mV. Ce palier a été déterminé de façon arbitraire. Cette incrémentation sera poursuivie jusqu'à disparition complète de l'onde H et obtention d'une onde M maximale. Les

différentes valeurs obtenues lors de cette incrémentation seront reportées sur un graphique pour construire les courbes de recrutement.

2.4.4.6 Évaluation de l'excitabilité corticale par TMS

La TMS sera utilisée pour évaluer les modifications de l'excitabilité corticale du cortex non lésé. Nous souhaitons utiliser un protocole se basant sur l'analyse des pentes des courbes entrée/sortie ou *input/output* (I/O). Il a été démontré que la pente la courbe I/O est un reflet fiable de l'excitabilité corticale. En cas de diminution de l'excitabilité corticale la pente de cette courbe devient moins raide (205).

Cette technique de mesure en TMS permet de construire les courbes *input/output*. Nous réaliserons un enregistrement des PEM (mV) par l'électrode de surface mis en place au niveau des muscles FCR et ECR sur le membre non parétique. Ces PEM seront générés au cours de stimulations corticales d'intensités croissantes, grâce à l'utilisation de la TMS simple impulsion avec une sonde monophasique. L'intensité de stimulation initiale sera définie par le seuil moteur de repos mesuré précédemment. Afin de construire la courbe *input/output*, 8 PEM seront recueillis à chaque seuil de stimulation. L'intensité des stimulations successives sera incrémentée tout d'abord par paliers de 3% jusqu'à atteindre le point d'inflexion de la courbe I/O. Après l'inflexion, l'intensité des stimulations seront incrémentés de 10% jusqu'à atteindre le niveau de plateau. Pour chaque intensité, nous enregistrerons la moyenne de l'amplitude pic à pic des PEM recueillis simultanément sur le FRC et les muscles ERC (173). Ces moyennes seront reportées sur un graphique représentant la courbe I/O (figure 28).

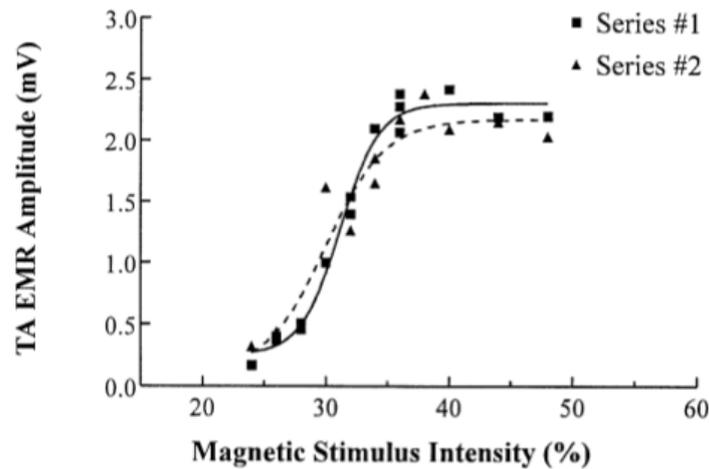


Figure 28 - Exemple de courbes I/O, d'après Devanne et al. 1997 (173)

2.4.5 Étude de la satisfaction globale

Cet effet sera évalué de manière globale et subjective par un score verbal numérique de satisfaction. Ce score est coté de 1 à 10. Il est demandé au patient en fin de traitement (J15) et à M1, de préciser son niveau de satisfaction en donnant un chiffre entre 0 et 10 : 0 étant l'absence total de satisfaction vis-à-vis du traitement ; 10 correspondant à la plus grande satisfaction apportée par jusque-là par un traitement pour la prise en charge des déficiences motrices.

2.5 Traitement et analyses des données

2.5.1 Traitement des données électrophysiologiques

Toutes les données enregistrées seront stockées sur un disque dur. Ces enregistrements permettront le traitement des données au cours d'un temps dédié. Les données d'EMG et de force seront traitées grâce au logiciel Signal®. Les courbes de recrutement, les courbes I/O seront construites et calculées grâce au logiciel Graphpad Prism® dans sa version 6.0c. Les pentes des courbes I/O seront calculées grâce à une régression non linéaire de Boltzmann.

2.5.2 Analyses statistiques

2.5.2.1 Calcul du nombre de sujets

D'après les données de la littérature, pour une population de patients atteints d'AVC à la phase chronique, la moyenne avant traitement de l'angle YV3 est de 40°, avec un écart type de 11°. La différence attendue pour cet angle à J15 est une diminution d'environ 15° par rapport au même angle à l'inclusion. En prenant en compte une perte de données d'environ 10%, le nombre de sujets nécessaires dans chaque groupe calculé est de 15 patients (206).

2.5.2.2 Méthode d'analyse

Une analyse descriptive des données sera réalisée. Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne et leur écart type dans le cas où elles suivront une loi normale. Dans le cas contraire, la médiane ainsi que l'intervalle interquartile seront utilisées. La normalité des distributions sera vérifiée graphiquement et grâce au test de Shapiro et Wilk. Les variables qualitatives seront décrites par le biais des effectifs et des fréquences.

Pour répondre à l'objectif principal, nous analyserons la variation de l'angle de déclenchement de la spasticité à vitesse rapide pour les fléchisseurs du poignet (variable quantitative) entre les groupes entre J0 et J15. Nous utiliserons un test t de comparaison de moyennes pour échantillons indépendants sera effectuée si les conditions d'application sont respectées. Dans le cas contraire, un test non paramétrique de Mann Whitney sera utilisé.

Concernant l'analyse multivariée des différents critères de jugement secondaires, nous utiliserons un test multivarié d'analyse de variance à mesures répétées pour évaluer les variations intra-sujet (temps) mais également les variations inter-sujet (groupe).

Toutes les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel SPSS dans sa version 22. Tous les tests sont bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

3 Résultats

Après avoir sélectionné les paramètres que nous souhaitons évaluer et afin de pouvoir valider le protocole détaillé ci-dessus, nous avons dans un premier temps réalisé des tests préliminaires sur deux sujets sains, puis sur un sujet atteint d'AVC à la phase chronique. Dans cette partie nous détaillerons tout d'abord les résultats obtenus sur les deux sujets sains, puis les résultats du protocole complet obtenus sur le sujet hémiparétique.

3.1 Étude de faisabilité d'acquisition des paramètres électrophysiologiques

Afin de pouvoir s'assurer de la faisabilité de l'enregistrement des différents paramètres neurophysiologiques de notre protocole nous avons évalué chacun d'eux sur deux sujets sains. Les deux sujets sains volontaires étaient âgés de 24 et 30 ans. Ils ne présentaient aucun antécédent médical particulier et n'avaient donc aucune anomalie à l'examen neuromoteur ou articulaire des membres supérieurs. Les deux patients étaient droitiers. Les évaluations ont été réalisées sur le membre supérieur dominant (et donc l'hémisphère majeur en ce qui concerne les évaluations par TMS).

3.1.1 Installation des patients

Les sujets sains n'ont pas rapporté de gêne particulière lors de l'installation du membre supérieur sur le plateau canadien. Les tiges amovibles en bois permettaient de bloquer facilement, de façon efficace et sans inconfort les mouvements parasites d'épaule et de coude dans le but de n'évaluer que les mouvements de poignet. Le système de fixation de la main au dynamomètre était également bien toléré. A noter que plusieurs systèmes d'attaches ont été

testés pour relier le dynamomètre au dispositif thermoformable. La mise en place des électrodes sur les deux membres supérieurs était aisée par l'utilisation de la technique de palpation musculaire lors des mouvements de flexions et d'extensions du poignet.

3.1.2 Évaluation des cocontractions

Les indices de cocontractions pour les muscles fléchisseurs et extenseurs du poignet des deux sujets sains sont récapitulés dans le tableau 3. Les ICC pour le FCR et les ECR étaient comparables pour le sujet 1. Pour le sujet 2 il existait une nette différence entre les deux indices. Par ailleurs l'ICC de l'ECR était comparable aux valeurs retrouvées chez le sujet 1.

Tableau 3 – Index de cocontractions (action antagoniste) enregistrés pour les muscles FCR et ECR

	ICC FCR	ICC ECR
Sujet 1	0,33	0,34
Sujet 2	0,045	0,39

3.1.3 Évaluation du réflexe H

Lors de l'enregistrement du réflexe H pour le sujet sain n°1, nous avons testé le réflexe H sur les muscles FCR et ECR. Nous avons rencontré des difficultés au cours de cette étape pour stimuler de façon efficace le nerf radial à la face postéro-latérale du bras. Concernant le rapport H/M, il était de 0,57 pour le muscle FCR et de 0,12 pour les muscles ECR.

Les figures 29 et 30 illustrent la comparaison respective entre les courbes de recrutements enregistrées sur le muscle FCR et les muscles ECR.

Devant ces premiers résultats obtenus pour le muscle ECR, nous avons décidé de n'enregistrer que le réflexe H sur le muscle FCR pour la suite de ce travail.

Courbes de recrutement H et M FCR

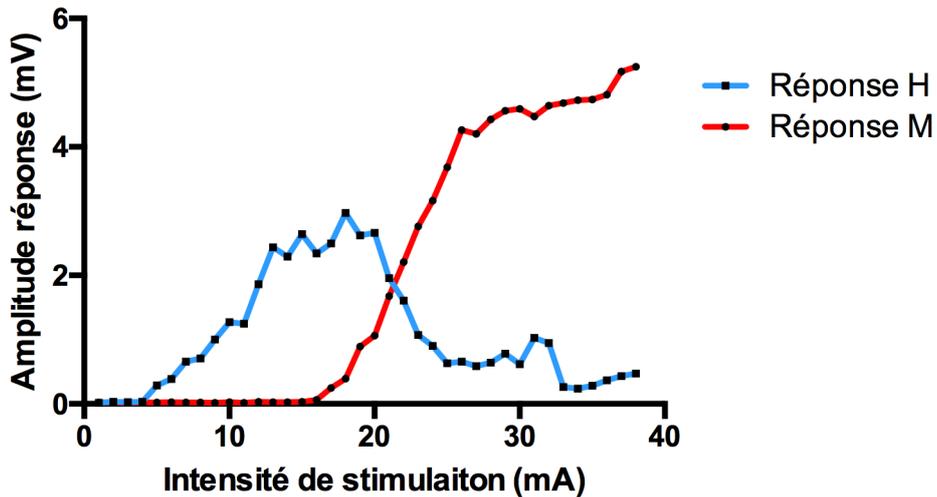


Figure 29 - Courbe de recrutement H et M pour le muscle FCR au repos du sujet 1

Courbes de recrutement H et M ERC

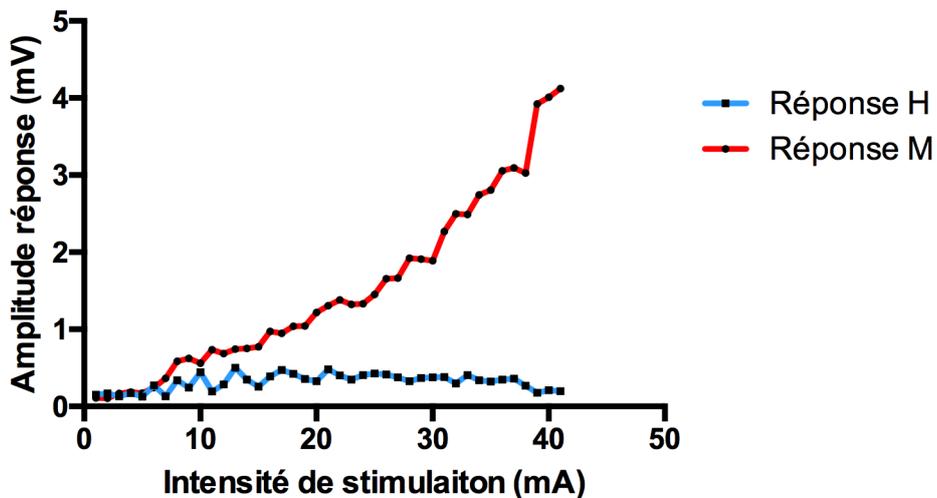


Figure 30 - Courbe de recrutement H et M pour le muscle ERC au repos du sujet 1

Pour le second sujet sain, nous avons décidé d'une part de tester uniquement le réflex H sur le muscle FCR et d'autre part d'évaluer la faisabilité de la méthode de facilitation pour l'enregistrement du réflexe H. Sans facilitation le rapport H/M était de 0,47, alors qu'avec la facilitation il était augmenté à 0,71. La valeur de Hmax était de 3,78 (vs 1,92 sans facilitation soit une augmentation de 97,5%) et la valeur de Mmax de 5,35 (vs 4,02 sans facilitation soit une augmentation de 24,85%)

Les figures 31 et 32 illustrent la comparaison respective entre le réflexe H enregistré sans facilitation et celui enregistré par la méthode de facilitation.

Courbes de recrutement H et M FCR

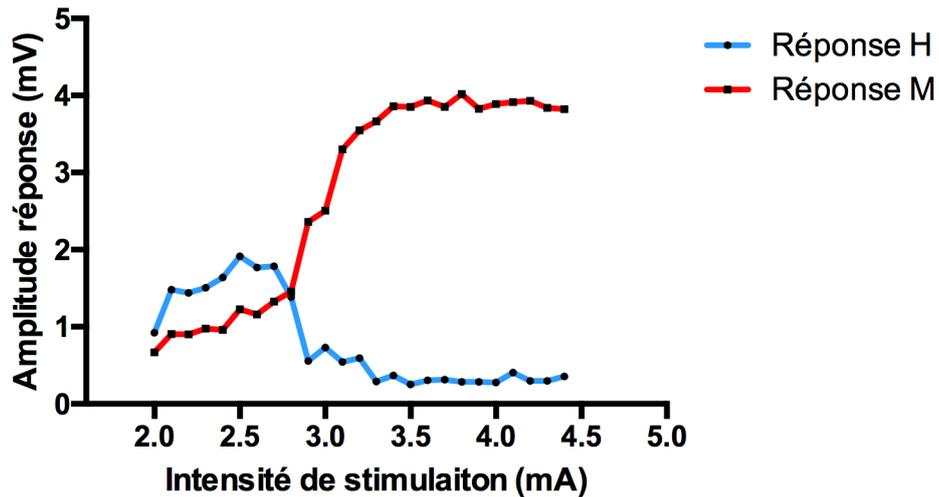


Figure 31 - Courbe de recrutement H et M pour le muscle FCR au repos du sujet 2

Courbes de recrutement H et M FCR avec facilitation

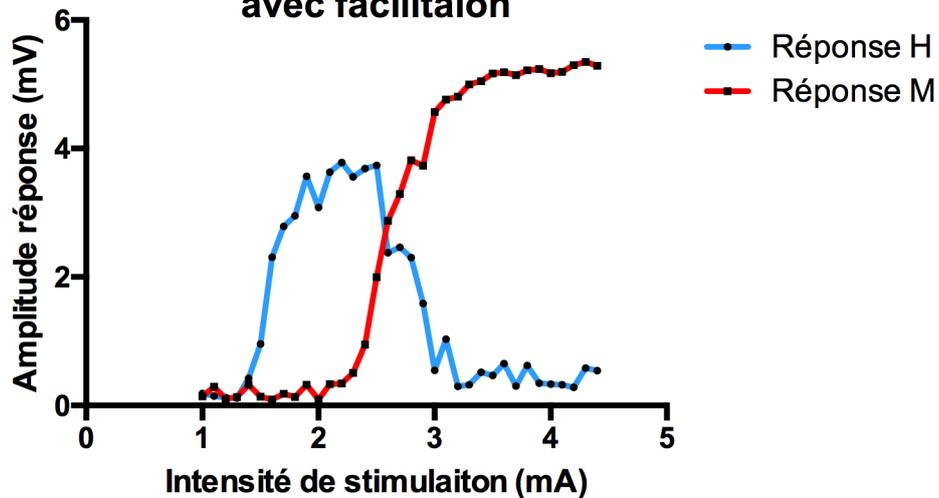


Figure 32 - Courbe de recrutement H et M pour le muscle FCR lors d'un mouvement de flexion de poignet calibré à 5% de la force volontaire maximale isométrique du sujet 2

Il n'a pas été rapporté de douleur ou d'effet secondaire particuliers en dehors de l'apparition de paresthésies dans le territoire stimulé lors de la stimulation périphérique.

3.1.4 Évaluation de l'excitabilité corticale

L'enregistrement des courbes I/O sur les muscles FCR et ECR a été réalisé sur les deux sujets sains par stimulation de l'hémisphère gauche. L'ajustement par régression non linéaire retrouvait des pentes respectives plus faibles pour les muscles ECR que pour les muscles FCR. La qualité de ces ajustements était excellente.

Le résultat des régressions non linéaires sont reportés dans le tableau 4. Les courbes I/O sont retranscrites sur la figure 33 pour le sujet 1 et sur la figure 34 pour le sujet 2.

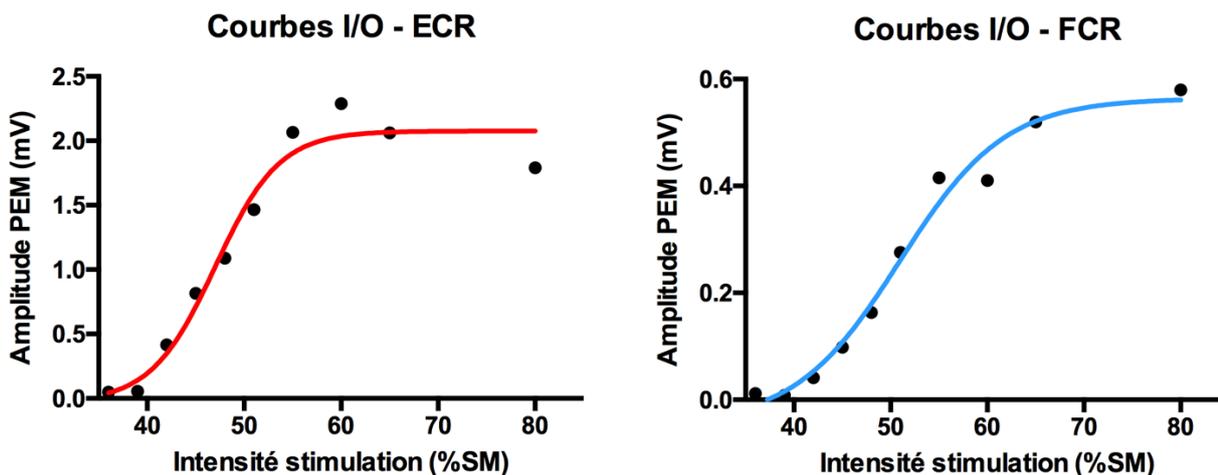


Figure 33 - Courbes I/O sujet 1 : évaluation de l'excitabilité du cortex moteur de l'hémisphère dominant

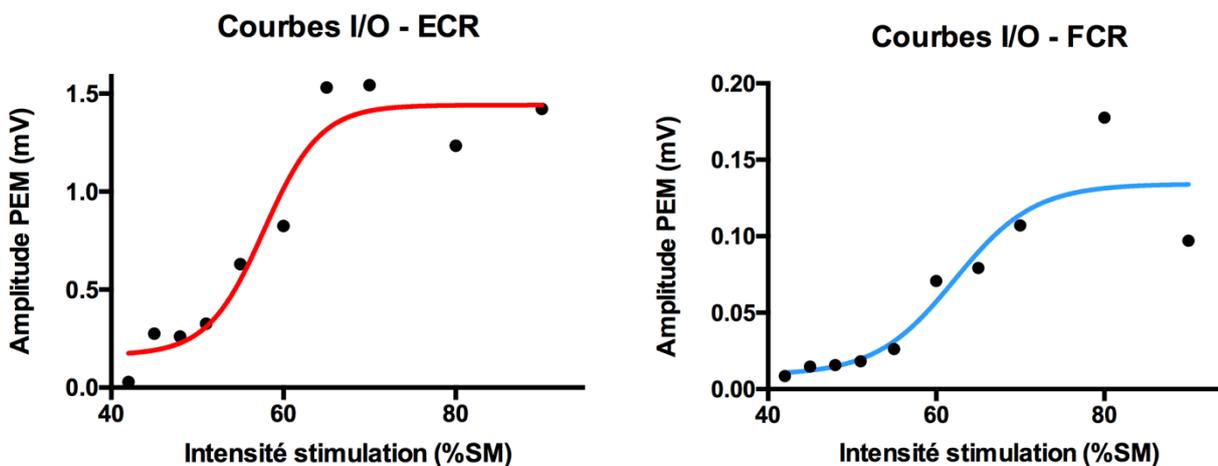


Figure 34 - Courbes I/O sujet 2 : évaluation de l'excitabilité du cortex moteur de l'hémisphère dominant

Tableau 4 – Pentés de régression non linéaire calculées selon la méthode de Boltzmann

	FCR	R ²	ECR	R ²
Sujet 1	0,18	0,98	0,30	0,96
Sujet 2	0,21	0,86	0,31	0,94

Il n'a pas été rapporté de douleur ou d'effet secondaire particulier en dehors d'une gêne lors de la contraction des muscles masséter pour les plus hautes intensités de stimulation (> 70%).

3.2 Étude de faisabilité chez le sujet parétique

La durée totale d'une visite principale était d'environ 2h.

3.2.1 Évaluation des paramètres cliniques avant stimulation

Afin de pouvoir s'assurer de la faisabilité de l'ensemble du protocole, un sujet volontaire atteint d'AVC hémorragique à la phase chronique, ayant comme déficience principale une hémiparésie gauche, a bénéficié d'une visite principale. Il remplissait l'ensemble des critères d'inclusion et ne présentait aucun des critères d'exclusion. Le patient est de sexe masculin, âgé de 57 ans, droitier. L'évaluation clinique initiale retrouvait une spasticité prédominante sur les fléchisseurs de poignet. Le déficit de force motrice était plus important en distalité (tableau 5).

Tableau 5 – Évaluation clinique avant application du protocole de la spasticité et de la force

Spasticité		
Tardieu fléchisseurs doigts	YV1 = 110	XV1 = 0
	YV3 = 40	XV3 = 2
Tardieu extenseurs doigts	YV1 = 110	XV1 = 0
	YV3 = 110	XV3 = 1
Tardieu fléchisseurs poignet	YV1 = 180	XV1 = 1
	YV3 = 90	XV3 = 3
Tardieu extenseurs poignet	YV1 = 180	XV1 = 0
	YV3 = 180	XV3 = 1
Tardieu fléchisseurs coude	YV1 = 180	XV1 = 0
	YV3 = 110	XV3 = 2
Tardieu extenseurs coude	YV1 = 180	XV1 = 0
	YV3 = 30	XV3 = 2
Ashworth fléchisseurs doigts		3
Ashworth extenseurs doigts		2
Ashworth fléchisseurs poignet		3
Ashworth extenseurs poignet		2
Ashworth fléchisseurs coude		3
Ashworth extenseurs coude		3
Force musculaire		
Fléchisseurs doigts		3
Extenseurs doigts		3
Fléchisseurs poignet		3

Extenseurs poignet	3
Fléchisseurs coude	4
Extenseurs coude	4
Score de déficiences spécifique au membre supérieur	
Fugl Meyer	44

Type de réaction musculaire (X) et angle de réaction musculaire (Y), correspondent aux scores d'évaluation de la spasticité selon Tardieu lors de la mobilisation à vitesse lente (V1) et à vitesse rapide (V3).

3.2.2 Évaluation des cocontractions

Avant la stimulation, l'ICC du muscle fléchisseur (activité antagoniste) était de 0,20. Son ICC après stimulation n'était pas modifiée (variation de 0,6%). Pour les muscles ECR, avant la stimulation l'ICC était de 0,11, moins important que celui du muscle FCR. Il existait une augmentation de 38,55 % de l'ICC pour les muscles ECR après la stimulation. Les ICC obtenus avant et après stimulation sont reportés dans le tableau 6.

Tableau 6 - ICC enregistrés des muscles FCR et ECR avant et après rTMS

	ICC FRC	ICC ERC
Avant	0,20	0,11
Après	0,20	0,15

3.2.3 Évaluation du réflexe H

L'évaluation du réflexe H pour ce patient a été faite sans avoir recours à la méthode de facilitation. Avant stimulation, la valeur de Hmax était de 0,799 mV et la valeur de Mmax de 1,35 mV avec un rapport H/M de 0,59. Après application de la session unique de rTMS la valeur de Hmax était diminuée à 0,67 (variation de 15,89%), la valeur de Mmax était relativement stable à 1,31, soit un rapport H/M diminué à 0,51 (variation de 13,26%).

Les figures 35 et 36 illustrent les courbes de recrutement de H et M avant et après application du protocole *theta burst* continu sur l'hémisphère non lésé.

Courbes de recrutement H et M avant

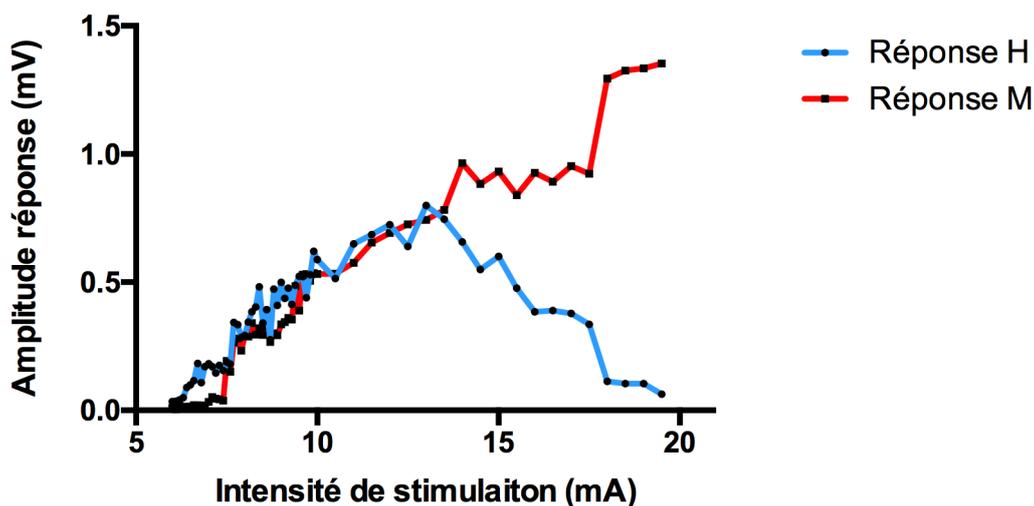


Figure 35 - Courbe de recrutement H et M pour le muscle FCR avant stimulation

Courbes de recrutement H et M après

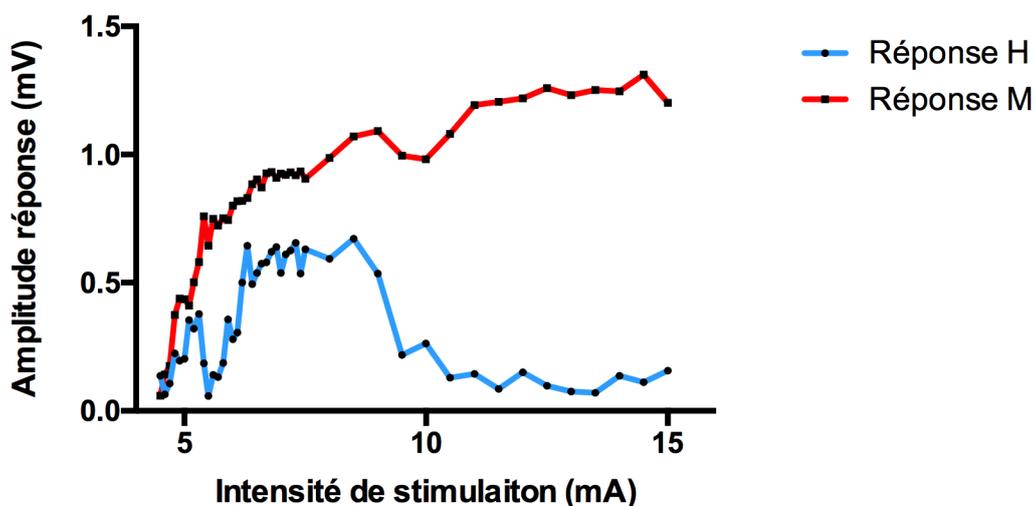


Figure 36 - Courbe de recrutement H et M pour le muscle FCR après stimulation

3.2.4 Évaluation de l'excitabilité corticale

L'évaluation de l'excitabilité corticale grâce aux courbes I/O retrouvait après ajustement non linéaire une pente de 0,69 avant la stimulation pour les muscles ECR et une pente de 0,53 pour le muscle FCR. Après stimulation, les pentes pour les muscles ECR et FCR étaient diminuées avec respectivement une variation de 43,35% et de 12,74%.

Les figures 37 et 38 illustrent les courbes I/O avant et après application du protocole *theta burst* continu sur l'hémisphère non lésé.

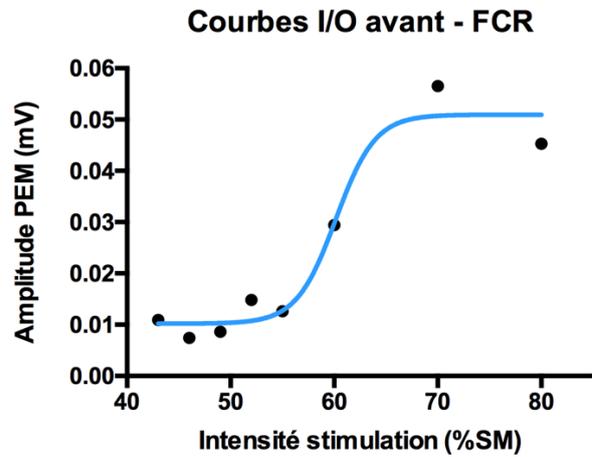
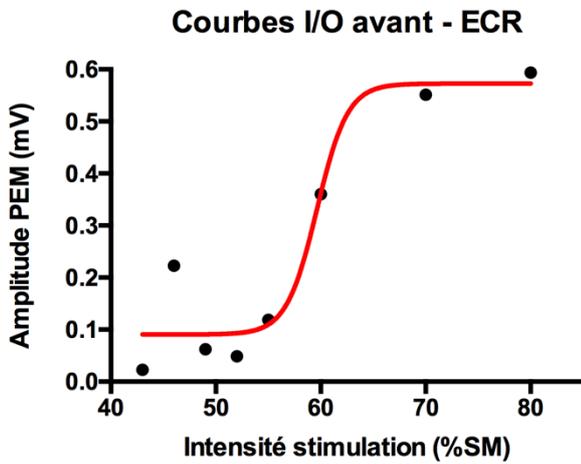


Figure 37 - Courbe I/O pour évaluation de l'excitabilité du cortex moteur avant stimulation

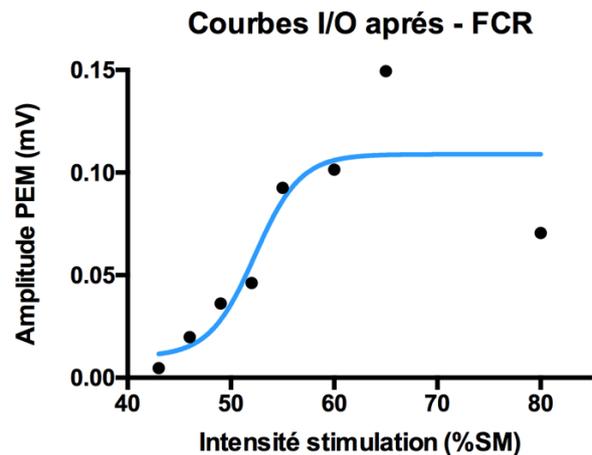
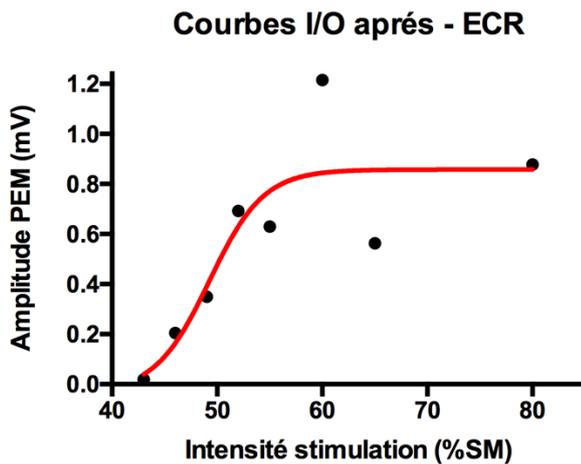


Figure 38 - Courbe I/O pour évaluation de l'excitabilité du cortex moteur après stimulation

Tableau 7 – Récapitulatif des paramètres électrophysiologiques avant et après application de la rTMS

	Avant stimulation	Après stimulation
H max (mV)	0,80	0,67
M max (mV)	1,34	1,31
H/M	0,59	0,51
ICC (UA)		
Fléchisseurs	0,20	0,20
Extenseurs	0,11	0,15
Pente courbe I/O		
ECR	0,69	0,39
FCR	0,53	0,46
R² (ajustement)		
ECR	0,93	0,75
FCR	0,96	0,79

4 Discussion

L'idée initiale de ce travail était d'élaborer une thérapeutique originale ayant pour but d'améliorer la prise en charge rééducative du membre supérieur spastique chez les patients après AVC et pouvant s'intégrer dans les protocoles de rééducation standards.

Afin de développer ce protocole, nous avons donc essayé dans un premier temps de comprendre au mieux les différents mécanismes pouvant être à l'origine de la spasticité au cours des lésions du système nerveux central. Pour ce faire il nous a semblé essentiel de commencer par faire le point sur le fonctionnement normal des systèmes impliqués dans le contrôle moteur dans le but d'appréhender plus facilement les mécanismes physiopathologiques. C'est en recoupant ces différentes informations que nous avons pu réfléchir à l'élaboration d'un protocole thérapeutique permettant d'influencer l'ensemble des structures impliquées dans la régulation neuro-motrice à savoir le cortex cérébral, les VMD et les circuits médullaires.

Nous avons donc opté pour la TMS. Nous avons essayé de comprendre au mieux son fonctionnement dans le cadre de son utilisation dans le domaine des troubles moteurs après un AVC et plus particulièrement son mode d'action sur la spasticité.

Ces recherches préliminaires nous ont également permis de sélectionner les paramètres cliniques et électrophysiologiques d'intérêt pour en évaluer l'efficacité. Chaque paramètre d'évaluation a donc été sélectionné après s'être assuré qu'il s'agissait de méthodes fiables et reproductibles selon les données de la littérature pour ce type de déficience (spasticité) et pour cette pathologie (AVC).

Nous avons pu démontrer, grâce à ce travail, la faisabilité d'un protocole qui nous permettra d'évaluer sur la base de critères cliniques et électrophysiologiques, l'efficacité à court et à long terme de la rTMS dans la prise en charge de la spasticité au membre supérieur parétique chez le patient atteint d'AVC à la phase chronique. Ce protocole est basé sur un mode de

stimulation *theta burst* inhibiteur, appliqué sur l'hémisphère non lésé. Nous avons pris soin de détailler chacune des différentes étapes afin que toute la méthode soit facilement reproductible.

4.1 Critique et évolution de la méthode

L'installation du patient ne pose ici pas de problème particulier et les consignes détaillées dans la méthode devront donc être respectées scrupuleusement. Dans ce type de protocole il est reconnu que l'installation des patients a une grande importance pour la reproductibilité des enregistrements (199–201).

Concernant le type de connectique mis en place entre le dynamomètre électronique et le système de fixation palmaire en thermoformable, l'émerillon de pêche a été retenu dans la mesure où il nous semble suffisamment rigide pour permettre d'optimiser la transmission de la force au système de mesure. Il persiste par ailleurs une limite concernant le matériel en thermoformable du système de fixation palmaire. En effet ce dernier reste légèrement déformable et pourrait entraîner un biais de mesure non négligeable. Nous sommes à l'heure actuelle en train de réfléchir avec l'aide d'un orthoprothésiste, à la conception d'un système plus rigide qui nous permettra d'obtenir une contraction isométrique optimale et une transmission de la force de contraction au dynamomètre électronique encore plus fiable au cours de la flexion et de l'extension de poignet.

Les premiers tests sur volontaires sains nous ont permis de sélectionner de façon plus précise les paramètres d'intérêts à conserver pour la suite de ce travail. Ainsi en électrophysiologie pour l'étude du réflexe H au cours de l'étude pilote, nous ne nous intéresserons qu'aux mesures enregistrées sur le muscle FCR. En effet l'enregistrement d'un réflexe H de qualité, interprétable facilement sur les ECR semble plus difficile à obtenir, même sur des sujets sains. Ces données sont compatibles avec certains résultats de la littérature. Lors des

investigations sur le réflexe d'inhibition réciproque réalisé par Katz et al., seulement la moitié des sujets présentaient un réflexe H exploitable a membre supérieur (110). Les muscles les plus atteints par les troubles du tonus chez le patient hémiparétique sont les muscles fléchisseurs au membre supérieur, le paramètre essentiel à évaluer reste donc le réflexe H sur le muscle FCR.

Les résultats obtenus sur les deux sujets sains sont comparables au données attendues (rapport H/M aux alentours de 0,5) (110). Grâce aux premières mesures du réflexe H nous avons mis en évidence que le mouvement de facilitation permet d'obtenir plus facilement la réponse H aux membres supérieurs. De plus lors d'une contraction volontaire du muscle exploré, l'activité des interneurons Ia, Ib et des cellules de Renshaw est plus marquée qu'au repos, permettant d'obtenir une réponse H sensibilisée aux mécanismes de régulation médullaire (207). Nous réaliserons donc systématiquement cette manœuvre de facilitation étalonnée au cours de l'enregistrement du réflexe H, pour que les mesures puissent être de meilleure qualité, plus sensibles aux changements, rendant les résultats plus facilement comparables (pour rappel il s'agira du maintien d'une force de contraction à 5% de la force de contraction isométrique maximale par feedback visuel) (200).

Il sera également nécessaire avant de débiter l'étude pilote d'étalonner le dynamomètre afin de permettre d'obtenir d'une part une mesure absolue de la force pouvant être exprimée en kg (et non une force relative en mV) et d'autre part pour que les données puissent être comparables entre les sujets.

Dans le cadre des cocontractions, il n'est pas possible de comparer directement les valeurs RMS obtenues lors des contractions musculaires agonistes et antagonistes. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'utiliser une méthode de normalisation grâce à une valeur de référence. Nous avons choisi ici comme référence le signal EMG du même muscle lorsque son action est agoniste (500 ms autour du pic). Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur les paramètres à utiliser pour normaliser le signal EMG d'un muscle lorsqu'il exerce son action antagoniste. Ainsi

il n'existe pas de méthode universelle pour la mesure des cocontractions (208). Il existe chez le sujet 2 une valeur de l'ICC sur le FCR très différente des autres valeurs obtenues sur les autres muscles. Nous avons tout d'abord vérifié qu'il ne s'agissait pas d'une erreur d'enregistrement ou du traitement du signal. En prenant en compte ces différents éléments nous pouvons dire que nous ne sommes pas en mesure de dire s'il s'agit là d'une valeur aberrante ou d'une simple variation en rapport avec l'indice utilisé pour cette mesure. A notre connaissance, cet indice n'a encore jamais fait l'objet d'une étude permettant d'établir des statistiques descriptives (variabilité) et de valider sa reproductibilité sur des sujets sains. Plusieurs pistes de réflexions se présentent alors à nous : serait-il nécessaire d'en étudier la reproductibilité, devrions nous opter pour une autre valeur de normalisation par exemple avec l'utilisation de la force enregistrée sur le dynamomètre étalonné, ou encore en optant pour la même échelle de temps pour le calcul de la RMS antagoniste et agoniste (500 ms autour du pic d'activité du muscle agoniste) (figure 39).

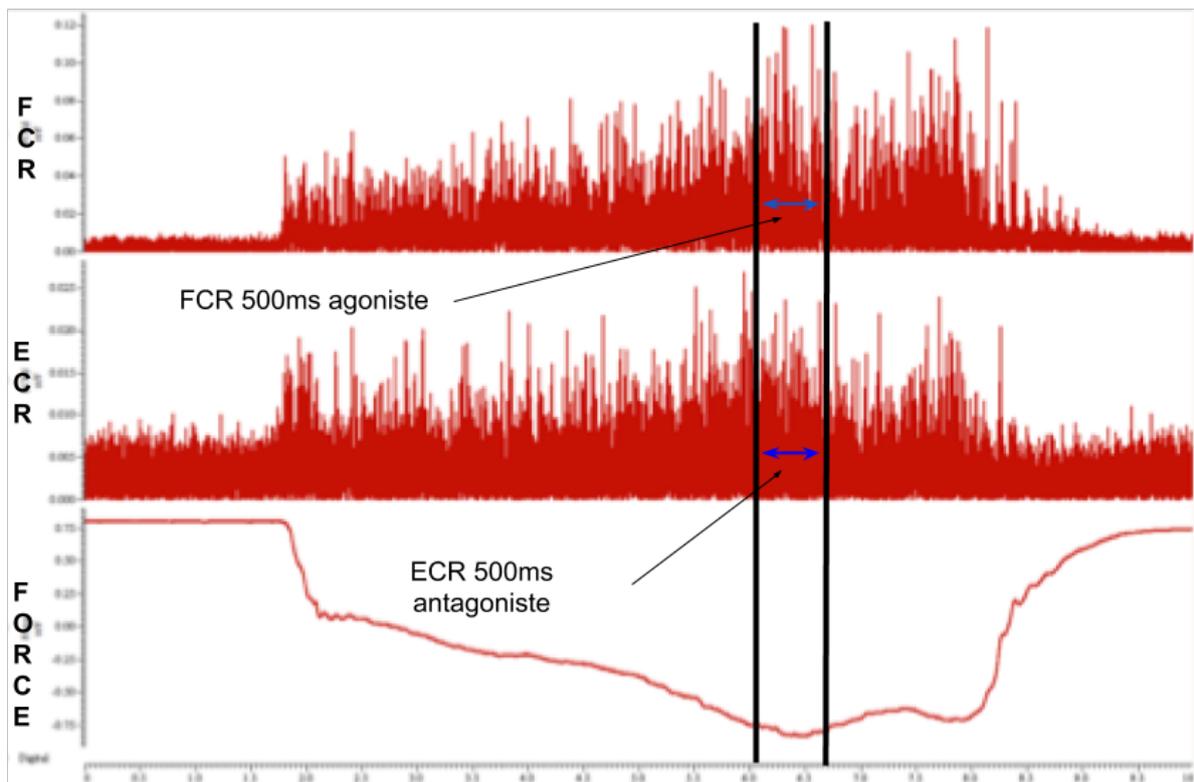


Figure 39 – Proposition de nouvelle méthode de calcul de l'ICC : sur ce schéma pour la phase de contraction maximale isométrique de poignet. FCR : flexor carpi radialis, ECR : extensor carpi radialis longus et brevis.

4.2 Résultats préliminaires

Les résultats princeps obtenus sur un sujet atteint de lésion cérébrale d'origine vasculaire à la phase chronique apparaissent encourageants en ce qui concerne l'effet à court terme. En effet si l'on s'intéresse dans un premier temps au rapport H/M, il apparaît diminué. Cette diminution peut être imputable à la variation de la valeur de Hmax, la valeur de Mmax étant ici stable. En effet, le fait que Mmax soit stable entre les deux mesures, nous assure que les changements observés ne sont pas secondaires à une modification des propriétés de la stimulation afférente, mais bien aux mécanismes qui peuvent agir en inhibant ou en facilitant le réflexe H (207). Il est donc vraisemblable que cette variation soit la conséquence de la baisse d'activité du réflexe monosynaptique médié par les afférences la secondaire à une rééquilibration des circuits médullaires.

Le réflexe H pour le sujet hémiparétique avant stimulation était plus élevé, mais n'était pas très différent de celui des sujets sains (0,57 et 0,47 vs 0,60). Il a été prouvé que le réflexe H varie en fonction de l'âge. Ainsi, plus le patient est âgé et plus le réflexe H a tendance à diminuer. C'est donc peut-être la différence d'âge qui peut expliquer que le patient pour lequel nous attendions un rapport H/M plus élevé qu'un sujet sain (aux alentours de 0,8) n'est finalement pas beaucoup plus élevé que celui des sujets sains. Il sera donc nécessaire de respecter un appariement sur l'âge des patients lors des inclusions (209). Dans les études que nous avons pu citer en première partie, cette règle n'est souvent pas respectée. Il est également prouvé que la comparaison de ce réflexe n'est pas fiable entre sujets sains et pathologiques. Ainsi il est préférable comme dans notre protocole de privilégier pour ce type d'étude la comparaison de deux populations atteintes de la même pathologie, ou encore de privilégier les comparaisons pré versus post intervention, un même sujet étant dans ce cas son propre témoin (85).

L'excitabilité corticale était globalement comparable chez les deux sujets sains si l'on considère les pentes de régressions des courbes I/O. L'excitabilité corticale était par contre

globalement plus importante à l'état de base chez le patient hémiparétique en comparaison aux deux sujets sains, cette différence est le reflet des troubles de la balance interhémisphérique chez le sujet hémiplégique (151,210). Après stimulation, on s'aperçoit que l'effet *offline* inhibiteur est bien présent à court terme pour l'hémisphère stimulé, les pentes étant diminuées pour le FCR et les ECR. On notera enfin une différence de la force d'inhibition entre le FCR et les muscles ECR secondaire à la stimulation. Elle pourrait venir du fait que lors de la stimulation, la localisation de la sonde était plus proche de l'aire corticale dédiée au contrôle des muscles ECR. Ainsi le protocole inhibiteur a eu une plus grande influence sur ces derniers.

Il serait également intéressant dans nos analyses statistiques d'évaluer si oui ou non il existe un lien entre la diminution de l'excitabilité corticale de l'hémisphère non lésé (diminution de la pente de la courbe I/O) et la diminution parallèle du rapport H/M. Nous pourrions également chercher à savoir s'il existe un lien entre la diminution du rapport H/M et les variations de l'angle YV3 sur les fléchisseurs du poignet ou encore du score obtenu au test de Flugl Meyer.

Ainsi, la diminution du réflexe H sur le membre hémiparétique ne peut exister que si l'inhibition de l'hémisphère non lésé a permis une action à distance, c'est à dire sur l'hémisphère controlatéral (par voie transcallosale), avec une réactivation du cortex moteur lésé et de ses VMD. Cette réactivation semble avoir permis de rétablir un contrôle tout au moins transitoire sur les réseaux réflexes médullaires impliqués dans la régulation de l'activité du motoneurone α .

Si l'on s'intéresse maintenant aux ICC, nous retrouvons pour le muscle FCR et les ECR des ICC équilibrés pour les sujets sains, alors qu'il existait probablement un manque de sélectivité de la commande chez notre patient avec un déséquilibre initial d'activité agoniste et antagoniste avant stimulation. On peut tout d'abord noter que dans l'étude de Vinti et al. l'évaluation des extenseurs du coude retrouvait un ICC plus important que pour les fléchisseurs avant injection de toxine botulinique (37). Nous trouvons une répartition différente des ICC entre fléchisseur et extenseurs à l'état de base chez notre patient test. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait

que dans notre protocole, lors de l'évaluation des cocontractions en flexion et extension maximale isométrique de poignet, ce dernier était en position initiale neutre. Ce n'était pas le cas dans l'étude de Vinti et al. où le coude était en position initiale de flexion à 100°. En effet comme nous avons pu le détailler, les cocontractions sont sensibles à l'état d'étirement (longueur) des muscles.

De plus les ICC ne varient pas de la même façon avec notre traitement. Dans la même étude de Vinti et al. les injections de toxine botulinique dans le *biceps brachii* augmentaient l'ICC de ce dernier et diminuait l'ICC du *triceps brachii* (37). Dans notre cas, ce paramètre évalué sur le muscle FCR n'était pas modifié après traitement. Seul l'ICC des muscles ECR était augmenté après stimulation, rejoignant alors une valeur proche de l'ICC du muscle FCR. Ce résultat pourrait être le fait d'une équilibration de l'activité des muscles agonistes et antagonistes autour du poignet lors de la contraction isométrique. Ce phénomène peut être en rapport avec la différence du mode d'action des deux thérapeutiques utilisées (toxine vs TMS). La toxine ayant une action essentiellement locale et ciblée sur le muscle traité, alors que la rTMS agit sur les trois niveaux du contrôle moteur. Pour rappel il est décrit qu'en plus des perturbations des circuits médullaires, les cocontractions sont générées en grande partie par un défaut de routage sur les VMD.

Comme nous nous intéressons aux cocontractions, il sera peut être nécessaire de réfléchir à l'intérêt de la stimulation du cortex au niveau du « centre de gravité » entre les zones corticales dédiées au muscle FCR et ECR afin que l'inhibition soit plus équilibrée (205).

Il ne nous a pas semblé nécessaire de détailler les résultats obtenus grâce au dynamomètre électronique en considérant que la méthode de fixation lors des trois différents tests était à chaque fois différente et que nous n'avons pas encore procédé à l'étalonnage du dispositif.

L'originalité de ce travail tient premièrement dans le fait que nous évaluons dans le même temps des paramètres cliniques et neurophysiologiques à court et à long terme. Deuxièmement

par le choix de la cible thérapeutique (M1 contralésionnel) et du protocole utilisé (*theta burst continu*). Troisièmement, au fait que nous nous intéressons ici à l'évaluation du réflex H au membre supérieur. Ce paramètre étant le plus souvent évalué au membre inférieur dans les études cliniques en pathologie chez l'homme où l'enregistrement est plus aisé. Enfin, pour ce qui est du symptôme clé, la spasticité, l'échelle d'Ashworth modifiée est constamment utilisée, mais elle ne représente pas à notre sens le meilleur outil d'évaluation clinique (211). Nous avons donc choisi une évaluation originale, représentée par l'échelle de Tardieu (191).

4.3 Perspectives

Ce travail pourrait permettre, en cas d'efficacité du protocole décrit ci-dessous, de pouvoir utiliser la rTMS dans le cadre de notre pratique clinique courante pour les patients hospitalisés dans les services disposant du matériel afin de potentialiser la récupération fonctionnelle du membre supérieur après accident vasculaire cérébral.

L'étape qui fera directement suite à ce travail est la réalisation d'une étude pilote qui nous permettra d'obtenir des données concernant l'influence de ce protocole sur la spasticité au membre supérieur par l'échelle de Tardieu. Les données de la littérature que nous avons utilisées dans ce travail pour obtenir un nombre de 15 patients par groupe se base uniquement sur les quelques études qui ont évalué la spasticité par un score de Tardieu. Ces études étaient essentiellement des travaux concernant l'efficacité de la toxine botulinique. Il existe à notre connaissance aucune étude évaluant l'effet de la TMS sur la spasticité évaluée avec cette échelle en tant que critère principal de jugement.

Enfin, La revue de littérature faisant l'objet de la première partie de ce manuscrit, nous a permis de mettre en évidence l'existence de nombreuses inconnues dans les mécanismes de contrôle de la motricité volontaire chez l'homme, aussi bien à l'étage supra-médullaire qu'à l'étage

médullaire. Il reste encore de nombreuses questions en suspens concernant les différents liens entre les zones corticales impliquées dans la motricité, les zones du tronc cérébral qui restent difficilement individualisables ainsi qu'entre VDM et circuits médullaires, mais également sur l'organisation des circuits médullaires eux-mêmes. Il existe à l'heure actuelle de nombreux modèles validés chez l'animal, mais qui ne peuvent pas être totalement transposés chez l'homme. Afin de pouvoir élaborer et évaluer de nouvelles thérapies dans le domaine de la rééducation neuro-motrice qu'elles soient physiques, médicamenteuses ou instrumentalisées, il sera nécessaire de continuer à valider les mécanismes physiologiques, physiopathologiques pour le modèle humain. L'évolution de ces connaissances nous permettra certainement d'appréhender de façon plus précise les cibles des thérapeutiques pouvant être proposées en rééducation à la phase chronique d'un AVC dans le but de traiter leurs déficiences et ainsi d'améliorer la récupération fonctionnelle.

5 Conclusion

La spasticité est un symptôme clé, fréquent, faisant partie de l'ensemble des troubles neuromoteurs. Lorsqu'il touche les patients hémiparétiques suite à un AVC, il est source d'altération de la fonction (active ou passive) du membre supérieur. Les mécanismes physiopathologiques qui sont à l'origine de ce symptôme ne sont pas encore complètement définis. De plus certains mécanismes physiologiques qui interviennent dans le contrôle de la motricité volontaire chez l'homme ne sont que partiellement compris.

Nous avons pris le temps de nous interroger sur l'état actuel des connaissances concernant les processus de régulation de la motricité volontaire et de réfléchir à la mise en place d'un traitement original qui implique la stimulation corticale, facilement applicable dans la pratique clinique courante, dans le but d'améliorer la prise en charge de la spasticité au membre supérieur chez les sujet hémiparétique à la phase chronique.

Nous avons pu par ce travail valider la faisabilité d'un protocole de rTMS, avec utilisation de paramètres cliniques et électrophysiologiques dans le but de prouver son efficacité et les résultats sont encourageants. Ce protocole sera reproduit à l'identique au cours d'une étude pilote à venir sur deux groupes de 15 patients.

6 Bibliographie

1. WHO | World Health Statistics 2014. WHO.
2. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 18 janv 2014;383(9913):245-54.
3. Zhang Y, Chapman A-M, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012.
4. Gillen G. Stroke rehabilitation: a function-based approach. 2016.
5. Fargen KM, Meyers PM, Khatri P, Mocco J. Improvements in recanalization with modern stroke therapy: a review of prospective ischemic stroke trials during the last two decades. *J Neurointerventional Surg*. nov 2013;5(6):506-11.
6. Luengo-Fernandez R, Paul NLM, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJV, et al. Population-Based Study of Disability and Institutionalization After Transient Ischemic Attack and Stroke 10-Year Results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 10 janv 2013;44(10):2854-61.
7. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *The Lancet*. 20 mai 2011;377(9778):1693-702.
8. Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. 2009 juin.
9. Spieler J-F, Amarenco P. Aspects socio-économiques de la prise en charge de l'attaque cérébrale. 1 mars 2008;
10. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé: CIF. Genève; 2001. 304 p.
11. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. avr 1994;75(4):394-8.
12. Velstra I-M, Ballert CS, Cieza A. A systematic literature review of outcome measures for upper extremity function using the international classification of functioning, disability, and health as reference. *PM R*. sept 2011;3(9):846-60.
13. Harris JE, Eng JJ. Paretic upper-limb strength best explains arm activity in people with stroke. *Phys Ther*. janv 2007;87(1):88-97.
14. Zorowitz RD, Gillard PJ, Brainin M. Poststroke spasticity: sequelae and burden on stroke survivors and caregivers. *Neurology*. 15 janv 2013;80(3 Suppl 2):S45-52.
15. Tsu AP, Abrams GM, Byl NN. Poststroke upper limb recovery. *Semin Neurol*. nov 2014;34(5):485-95.
16. Bailey RR, Birkenmeier RL, Lang CE. Real-World Affected Upper Limb Activity in Chronic Stroke: An Examination of Potential Modifying Factors. *Top Stroke Rehabil*. févr 2015;22(1):26-33.
17. Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DMM. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eur Medicophysica*. sept 2006;42(3):241-56.
18. Mullick AA, Subramanian SK, Levin MF. Emerging evidence of the association between cognitive deficits and arm motor recovery after stroke: A meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci*. 33(3):389-403.
19. Hatem SM, Saussez G, della Faille M, Prist V, Zhang X, Dispa D, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci*. 13 sept 2016;10.
20. Yelnik AP, Simon O, Parratte B, Gracies JM. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. *J Rehabil Med*. oct 2010;42(9):801-7.
21. Lang CE, Bland MD, Bailey RR, Schaefer SY, Birkenmeier RL. Assessment of upper extremity impairment, function, and activity following stroke: foundations for clinical decision making. *J Hand Ther Off J Am Soc Hand Ther*. 2013;26(2):104-15.
22. Lang CE, Beebe JA. Relating Movement Control at 9 Upper Extremity Segments to Loss of Hand Function in People with Chronic Hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair*. 1 mai 2007;21(3):279-91.
23. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L, et al. Pathophysiology of Spasticity: Implications for Neurorehabilitation. *BioMed Res Int*. 2014;2014.

24. Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. mai 2005;31(5):552-71.
25. Bowden JL, Taylor JL, McNulty PA. Voluntary Activation is Reduced in Both the More- and Less-Affected Upper Limbs after Unilateral Stroke. *Front Neurol*. 19 nov 2014;5.
26. Li X, Holobar A, Gazzoni M, Merletti R, Rymer WZ, Zhou P. Examination of Post-stroke Alteration in Motor Unit Firing Behavior Using High Density Surface EMG Decomposition. *IEEE Trans Biomed Eng*. mai 2015;62(5):1242-52.
27. Riley NA, Bilodeau M. Changes in upper limb joint torque patterns and EMG signals with fatigue following a stroke. *Disabil Rehabil*. 15 déc 2002;24(18):961-9.
28. Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. mai 2005;31(5):535-51.
29. Little WJ. Deformities of the human frame. 1843. *Clin Orthop*. mars 2007;456:15-9.
30. Lance J. Symposium synopsis. In: *Spasticity: Disordered Motor Control*. Symposia Specialists, Incorporated; 1980. p. 17-24.
31. Powers RK, Campbell DL, Rymer WZ. Stretch reflex dynamics in spastic elbow flexor muscles. *Ann Neurol*. janv 1989;25(1):32-42.
32. Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. oct 1999;13(5):373-83.
33. Landau W. Spasticity: what is it? what is it not? In: *Spasticity: Disordered Motor Control*. Symposia Specialists, Incorporated; 1980. p. 485-94.
34. Irmady K, Jabbari B, Louis ED. Arm Posturing in a Patient Following Stroke: Dystonia, Levitation, Synkinesis, or Spasticity? *Tremor Hyperkinetic Mov*. 11 déc 2015;5.
35. Sheean G, McGuire JR. Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification. *PM R*. sept 2009;1(9):827-33.
36. Balakrishnan S, Ward AB. The diagnosis and management of adults with spasticity. *Handb Clin Neurol*. 2013;110:145-60.
37. Vinti M, Costantino F, Bayle N, Simpson DM, Weisz DJ, Gracies J-M. Spastic cocontraction in hemiparesis: effects of botulinum toxin. *Muscle Nerve*. déc 2012;46(6):926-31.
38. Shibasaki H. Human brain mapping: hemodynamic response and electrophysiology. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. avr 2008;119(4):731-43.
39. Shibasaki H. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. févr 2012;
40. Bioulac B, Burbaud P, Cazalets J-R, Gross C, Michelet T. Fonctions motrices. 20 févr 2013;
41. Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, Lamantia, White. Contrôles centraux du tronc cérébral et de la moelle. In: *Neurosciences*. Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2015. p. 375-98.
42. Sebille A. La motricité volontaire. In: *Neurophysiologie: de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. Elsevier Masson; 2011. p. 138-9.
43. Strotzer M. One century of brain mapping using Brodmann areas. *Klin Neuroradiol*. août 2009;19(3):179-86.
44. Snyder PJ, Whitaker HA. Neurologic heuristics and artistic whimsy: the cerebral cartography of Wilder Penfield. *J Hist Neurosci*. 2013;22(3):277-91.
45. Weilke F, Spiegel S, Boecker H, von Einsiedel HG, Conrad B, Schwaiger M, et al. Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. *J Neurophysiol*. mai 2001;85(5):1858-63.
46. Brinkman C. Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci*. 1 avr 1984;4(4):918-29.
47. Krainik A, Lehericy S, Duffau H, Vlaicu M, Poupon F, Capelle L, et al. Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology*. 11 sept 2001;57(5):871-8.
48. Laplane D, Talairach J, Meininger V, Bancaud J, Orgogozo JM. Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J Neurol Sci*. déc 1977;34(3):301-14.
49. Davare M, Andres M, Cosnard G, Thonnard J-L, Olivier E. Dissociating the Role of Ventral and

- Dorsal Premotor Cortex in Precision Grasping. *J Neurosci*. 22 févr 2006;26(8):2260-8.
50. Katak SS, Stinear JW, Buch ER, Cohen LG. Rewiring the Brain: Potential Role of the Premotor Cortex in Motor Control, Learning, and Recovery of Function Following Brain Injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(3):282-92.
 51. Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR. Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain J Neurol*. mai 1998;121 (Pt 5):785-99.
 52. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. mars 1991;11(3):667-89.
 53. Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, Lamantia, White. Modulation des mouvements par le cervelet. In: *Neurosciences*. Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2015. p. 417-33.
 54. Barth A, Bogousslavsky J, Regli F. The clinical and topographic spectrum of cerebellar infarcts: a clinical-magnetic resonance imaging correlation study. *Ann Neurol*. mai 1993;33(5):451-6.
 55. Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, Lamantia, White. Modulation des mouvements par les ganglions de la base. In: *Neurosciences*. Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2015. p. 399-416.
 56. Drobný M, Kurca E. Possible extrapyramidal system degradation in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*. 1 nov 2000;53(4):425-30.
 57. Bosch-Bouju C, Hyland BI, Parr-Brownlie LC. Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Front Comput Neurosci*. 11 nov 2013;7.
 58. Hamani C, Dostrovsky JO, Lozano AM. The motor thalamus in neurosurgery. *Neurosurgery*. janv 2006;58(1):146-58; discussion 146-158.
 59. Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés*. Paris: Maloine; 1909.
 60. Wang D. Reticular formation and spinal cord injury. *Spinal Cord*. mars 2009;47(3):204-12.
 61. Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 1994;57(7):773-7.
 62. Magoun HW, Rhines R. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J Neurophysiol*. mai 1946;9:165-71.
 63. Andrews C, Knowles L, Hancock J. Control of the tonic vibration reflex by the brain stem reticular formation in the cat. *J Neurol Sci*. 1 févr 1973;18(2):217-26.
 64. Rhines R, Magoun HW. Brain stem facilitation of cortical motor response. *J Neurophysiol*. mai 1946;9:219-29.
 65. Patestas MA, Gartner LP. Reticular formation. In: *A textbook of neuroanatomy*. Malden, MA: Blackwell Pub; 2006. p. 241-52.
 66. Rothwell JC. Posture. In: *Control of human voluntary movement*. 2. ed. London: Chapman & Hall; 1994. p. 252-90.
 67. Culić M, Jeftinija S. Effect of epidural spinal cord stimulation on the activity of lateral vestibular nucleus neurons in the cat. *Appl Neurophysiol*. 1986;49(4):218-28.
 68. Sheean G. Neurophysiology of spasticity. In: Barnes MP, Johnson GR, éditeurs. *Upper motor neurone syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology*. 2nd ed. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2008. p. 9-63.
 69. Jang SH. The corticospinal tract from the viewpoint of brain rehabilitation. *J Rehabil Med*. mars 2014;46(3):193-9.
 70. Rothwell JC. Ascending and descending pathways of the spinal cord. In: *Control of human voluntary movement*. 2. ed. London: Chapman & Hall; 1994. p. 229-32.
 71. Nathan PW, Smith MC. Long descending tracts in man. I. Review of present knowledge. *Brain J Neurol*. 1955;78(2):248-303.
 72. Engberg I, Lundberg A, Ryall RW. Reticulospinal inhibition of transmission in reflex pathways. *J Physiol*. janv 1968;194(1):201-23.
 73. Nathan PW, Smith M, Deacon P. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain*. 1996;119(6):1809-33.
 74. Manuel M, Zytnicki D. Alpha, beta and gamma motoneurons: functional diversity in the motor system's final pathway. *J Integr Neurosci*. sept 2011;10(3):243-76.
 75. Sebille A. La motricité. In: *Neurophysiologie: de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*.

Elsevier Masson; 2011. p. 119-22.

76. Liddell EGT, A M, Sherrington SCS, M O, S PR. Recruitment and some other features of reflex inhibition. *Proc R Soc Lond B*. 1 avr 1925;97(686):488-518.
77. Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain J Neurol*. mars 1968;91(1):15-36.
78. Langley JN. The nerve fibre constitution of peripheral nerves and of nerve roots. *J Physiol*. 21 juill 1922;56(5):382-396.1.
79. Rothwell JC. Proprioceptors in muscles, joints and skin. In: *Control of human voluntary movement*. 2. ed. London: Chapman & Hall; 1994. p. 86-126.
80. Hulliger M. The mammalian muscle spindle and its central control. In: *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 101* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 1984 [cité 9 avr 2018]. p. 1-110. (Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology). Disponible sur: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/BFb0027694>
81. Eccles JC, Eccles RM, Iggo A, Lundberg A. Electrophysiological studies on gamma motoneurons. *Acta Physiol Scand*. 30 sept 1960;50:32-40.
82. Baldissera F, Hultborn H, Illert M. Integration in Spinal Neuronal Systems. In: Terjung R, éditeur. *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011.
83. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. Monosynaptic Ia Excitation, Homosynaptic Depression and Transcortical Ia Excitation. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement*. Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 65-109.
84. Hoffmann P. Ueber die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. R. Oldenbourg; 1918.
85. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. General methodology. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement*. Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 1-64.
86. Lewis GN, McNair PJ. Heteronymous Ia-afferent connections in the upper limb following stroke. *Muscle Nerve*. janv 2010;41(1):71-7.
87. Lüscher H, Ruenzel PW, Henneman E. Effects of impulse frequency, PTP, and temperature on responses elicited in large populations of motoneurons by impulses in single Ia-fibers. *J Neurophysiol*. nov 1983;50(5):1045-58.
88. Hultborn H, Illert M, Nielsen J, Paul A, Ballegaard M, Wiese H. On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. *Exp Brain Res*. mars 1996;108(3):450-62.
89. Andrews JC, Stein RB, Roy FD. Reduced postactivation depression of soleus H reflex and root evoked potential after transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*. juill 2015;114(1):485-92.
90. Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, Lamantia, White. Plasticité synaptique. In: *Neurosciences*. Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2015. p. 163-5.
91. Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. *Exp Brain Res*. avr 1998;119(4):415-26.
92. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. Presynaptic Inhibition of Ia Terminals. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement*. Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 292-333.
93. Aimonetti J-M, Vedel J-P, Schmied A, Pagni S. Distribution of presynaptic inhibition on type-identified motoneurons in the extensor carpi radialis pool in man. *J Physiol*. 1 janv 2000;522(Pt 1):125-35.
94. Berardelli A, Day BL, Marsden CD, Rothwell JC. Evidence favouring presynaptic inhibition between antagonist muscle afferents in the human forearm. *J Physiol*. oct 1987;391:71-83.
95. Lamy J-C, Russmann H, Shamim EA, Meunier S, Hallett M. Paired Associative Stimulation Induces Change in Presynaptic Inhibition of Ia Terminals in Wrist Flexors in Humans. *J Neurophysiol*. août 2010;104(2):755-64.
96. Nitatori T. The fine structure of human Golgi tendon organs as studied by three-dimensional reconstruction. *J Neurocytol*. févr 1988;17(1):27-41.
97. Houk J, Henneman E. Responses of Golgi tendon organs to active contractions of the soleus muscle of the cat. *J Neurophysiol*. mai 1967;30(3):466-81.
98. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. Ib Pathways. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and*

- corticospinal mechanisms of movement. Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 214-48.
99. Laporte Y, Lloyd DPC. Nature and significance of the reflex connections established by large afferent fibers of muscular origin. *Am J Physiol.* juin 1952;169(3):609-21.
 100. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. Fusimotor Mechanisms, Muscle Spindles and Their Role in the Control of Movement. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement.* Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 110-37.
 101. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. Group II Pathways. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement.* Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 249-91.
 102. Marque P, Brassat D. Physiopathologie de la spasticité. *Revue Neurologique.* 19 juin 2012;168(S3):36-44.
 103. Simonetta-Moreau M, Marque P, Marchand-Pauvert V, Pierrot-Deseilligny E. The pattern of excitation of human lower limb motoneurons by probable group II muscle afferents. *J Physiol.* 15 mai 1999;517(Pt 1):287-300.
 104. Jankowska E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol.* 1 avr 1992;38(4):335-78.
 105. Marchand-Pauvert V, Simonetta-Moreau M, Pierrot-Deseilligny E. Cortical control of spinal pathways mediating group II excitation to human thigh motoneurons. *J Physiol.* 15 mai 1999;517(Pt 1):301-13.
 106. Katz R, Penicaud A, Rossi A. Reciprocal Ia inhibition between elbow flexors and extensors in the human. *J Physiol.* juin 1991;437:269-86.
 107. Baret M, Katz R, Lamy JC, Penicaud A, Wargon I. Evidence for recurrent inhibition of reciprocal inhibition from soleus to tibialis anterior in Man. *Exp Brain Res.* 1 sept 2003;152(1):133-6.
 108. Mazzocchio R, Rossi A, Rothwell JC. Depression of Renshaw recurrent inhibition by activation of corticospinal fibres in human upper and lower limb. *J Physiol.* 1 déc 1994;481(Pt 2):487-98.
 109. Barbeau H, Marchand-Pauvert V, Meunier S, Nicolas G, Pierrot-Deseilligny E. Posture-related changes in heteronymous recurrent inhibition from quadriceps to ankle muscles in humans. *Exp Brain Res.* févr 2000;130(3):345-61.
 110. Katz R, Mazzocchio R, Pénicaud A, Rossi A. Distribution of recurrent inhibition in the human upper limb. *Acta Physiol Scand.* oct 1993;149(2):183-98.
 111. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. Recurrent inhibition. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement.* Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 138-77.
 112. Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Facilitation of soleus-coupled Renshaw cells during voluntary contraction of pretibial flexor muscles in man. *J Physiol.* oct 1984;355:587-603.
 113. Nielsen J, Pierrot-Deseilligny E. Evidence of facilitation of soleus-coupled Renshaw cells during voluntary co-contraction of antagonistic ankle muscles in man. *J Physiol.* 1 juin 1996;493(Pt 2):603-11.
 114. Nielsen J, Petersen N, Deuschl G, Ballegaard M. Task-related changes in the effect of magnetic brain stimulation on spinal neurones in man. *J Physiol.* nov 1993;471:223-43.
 115. Iles JF, Pisini JV. Vestibular-evoked postural reactions in man and modulation of transmission in spinal reflex pathways. *J Physiol.* sept 1992;455:407-24.
 116. Crone C, Hultborn H, Jespersen B, Nielsen J. Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. *J Physiol.* août 1987;389:163-85.
 117. Pierrot-Deseilligny E, Burke DJ. Reciprocal Ia Inhibition. In: *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement.* Cambridge, England ; New York: Cambridge University Press; 2012. p. 178-213.
 118. Nielsen J, Kagamihara Y. The regulation of disynaptic reciprocal Ia inhibition during co-contraction of antagonistic muscles in man. *J Physiol.* oct 1992;456:373-91.
 119. Sherman SJ, Koshland GF, Laguna JF. Hyper-reflexia without spasticity after unilateral infarct of the medullary pyramid. *J Neurol Sci.* 15 avr 2000;175(2):145-55.
 120. Putnam TJ. Treatment of unilateral paralysis agitans by section of the lateral pyramidal tract. *Arch Neurol Psychiatry.* 1 nov 1940;44(5):950-76.

121. Bucy PC. Studies on the human neuromuscular mechanism: ii. effect of ventromedial chordotomy on muscular spasticity in man. *Arch Neurol Psychiatry*. 1 oct 1938;40(4):639-62.
122. Nielsen J, Hultborn H. Spinal Pathophysiology: Animal Models. In: Spasticity: mechanisms and management. Place of publication not identified: Springer; 2012. p. 177-238.
123. Kernell D, Hultborn H. Synaptic effects on recruitment gain: a mechanism of importance for the input-output relations of motoneurone pools? *Brain Res*. 15 janv 1990;507(1):176-9.
124. Powers RK, Rymer WZ. Effects of acute dorsal spinal hemisection on motoneuron discharge in the medial gastrocnemius of the decerebrate cat. *J Neurophysiol*. mai 1988;59(5):1540-56.
125. Heckman CJ, Gorassini MA, Bennett DJ. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: Implications for motor output. *Muscle Nerve*. 1 févr 2005;31(2):135-56.
126. Bennett DJ, Li Y, Siu M. Plateau potentials in sacrocaudal motoneurons of chronic spinal rats, recorded in vitro. *J Neurophysiol*. oct 2001;86(4):1955-71.
127. Hultborn H, Brownstone RB, Toth TI, Gossard J-P. Key mechanisms for setting the input-output gain across the motoneuron pool. *Prog Brain Res*. 2004;143:77-95.
128. Wilson LR, Gandevia SC, Inglis JT, Gracies J, Burke D. Muscle spindle activity in the affected upper limb after a unilateral stroke. *Brain J Neurol*. nov 1999;122 (Pt 11):2079-88.
129. Hagbarth KE, Wallin G, Löfstedt L. Muscle spindle responses to stretch in normal and spastic subjects. *Scand J Rehabil Med*. 1973;5(4):156-9.
130. Maier A, Eldred E, Edgerton VR. The effects on spindles of muscle atrophy and hypertrophy. *Exp Neurol*. 1 oct 1972;37(1):100-23.
131. Lamy J-C, Wargon I, Mazevet D, Ghanim Z, Pradat-Diehl P, Katz R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. *Brain J Neurol*. mars 2009;132(Pt 3):734-48.
132. Schindler-Ivens S, Shields RK. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury. *Exp Brain Res*. juill 2000;133(2):233-41.
133. Grey MJ, Klinge K, Crone C, Lorentzen J, Biering-Sørensen F, Ravnborg M, et al. Post-activation depression of soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans. *Exp Brain Res*. févr 2008;185(2):189-97.
134. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity – from a basic science point of view. *Acta Physiol*. 1 févr 2007;189(2):171-80.
135. Delwaide PJ, Oliver E. Short-latency autogenic inhibition (IB inhibition) in human spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 1988;51(12):1546-50.
136. Marque P, Simonetta-Moreau M, Maupas E, Roques C. Facilitation of transmission in heteronymous group II pathways in spastic hemiplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2001;70(1):36-42.
137. Dewald JP, Pope PS, Given JD, Buchanan TS, Rymer WZ. Abnormal muscle coactivation patterns during isometric torque generation at the elbow and shoulder in hemiparetic subjects. *Brain J Neurol*. avr 1995;118 (Pt 2):495-510.
138. Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions. *Brain J Neurol*. mars 1982;105(Pt 1):103-24.
139. Fedina L, Hultborn H, Illert M. Facilitation from contralateral primary afferents of interneuronal transmission in the Ia inhibitory pathway to motoneurons. *Acta Physiol Scand*. juin 1975;94(2):198-221.
140. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain J Neurol*. juin 1989;112 (Pt 3):681-97.
141. Morita H, Crone C, Christenhuis D, Petersen NT, Nielsen JB. Modulation of presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal Ia inhibition during voluntary movement in spasticity. *Brain J Neurol*. avr 2001;124(Pt 4):826-37.
142. Okuma Y, Lee RG. Reciprocal inhibition in hemiplegia: correlation with clinical features and recovery. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. févr 1996;23(1):15-23.
143. Rosenkranz K, Williamon A, Rothwell JC. Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 9 mai 2007;27(19):5200-6.
144. Felling RJ, Song H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery. *Exp Neurol*. juin 2015;268:37-45.

145. Baker SN, Zaami B, Fisher KM, Edgley SA, Soteropoulos DS. Pathways mediating functional recovery. *Prog Brain Res.* 2015;218:389-412.
146. Dancause N, Nudo RJ. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res.* 2011;192:273-95.
147. Liu Y, Rouiller EM. Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res.* sept 1999;128(1-2):149-59.
148. Wessel MJ, Hummel FC. Non-invasive Cerebellar Stimulation: a Promising Approach for Stroke Recovery? *Cerebellum Lond Engl.* 14 déc 2017;
149. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453:525.
150. Buetefisch CM. Role of the Contralesional Hemisphere in Post-Stroke Recovery of Upper Extremity Motor Function. *Front Neurol [Internet].* 16 oct 2015 [cité 29 déc 2016];6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607877/>
151. Schaechter JD, Perdue KL. Enhanced cortical activation in the contralesional hemisphere of chronic stroke patients in response to motor skill challenge. *Cereb Cortex N Y N 1991.* mars 2008;18(3):638-47.
152. Allred RP, Cappellini CH, Jones TA. The “good” limb makes the “bad” limb worse: Experience-dependent interhemispheric disruption of functional outcome after cortical infarcts in rats. *Behav Neurosci.* févr 2010;124(1):124-32.
153. Simonetta, Moreau. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med.* nov 2014;57(8):530-42.
154. Stevenson VL, Jarrett L. Physical management of spasticity. In: *Spasticity management: a practical multidisciplinary guide.* Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2006. p. 37-58.
155. Budini F, Tilp M. Changes in H-reflex amplitude to muscle stretch and lengthening in humans. *Rev Neurosci.* 01 2016;27(5):511-22.
156. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 janv 2017;
157. Harris JE, Eng JJ. Strength Training Improves Upper-Limb Function in Individuals With Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke.* 1 janv 2010;41(1):136-40.
158. Diserens K, Perret N, Chatelain S, Bashir S, Ruegg D, Vuadens P, et al. The effect of repetitive arm cycling on post stroke spasticity and motor control: repetitive arm cycling and spasticity. *J Neurol Sci.* 15 févr 2007;253(1-2):18-24.
159. Javan B, Zehr EP. Short-term plasticity of spinal reflex excitability induced by rhythmic arm movement. *J Neurophysiol.* avr 2008;99(4):2000-5.
160. Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. *Brain.* 1 mai 2008;131(5):1381-90.
161. Rousseaux M, Launay MJ, Kozlowski O. Hémiplégie vasculaire : intérêt de l’injection de toxine botulique au membre supérieur. *Ann Réadapt Médecine Phys.* juill 2003;46(6):286-95.
162. Huynh W, Krishnan AV, Lin CS-Y, Vucic S, Katrak P, Hornberger M, et al. Botulinum toxin modulates cortical maladaptation in post-stroke spasticity: Botulinum Toxin in Post-Stroke Spasticity. *Muscle Nerve.* juill 2013;48(1):93-9.
163. Maupas E, Marque P, Roques C, Simonetta-Moreau M. Modulation of the transmission in group II heteronymous pathways by tizanidine in spastic hemiplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2004;75(1):130-5.
164. Furr-Stimming E, Boyle AM, Schiess MC. Spasticity and intrathecal baclofen. *Semin Neurol.* nov 2014;34(5):591-6.
165. Karakoyun A, Boyraz İ, Gunduz R, Karamercan A, Ozgirgin N. Electrophysiological and clinical evaluation of the effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on the spasticity in the hemiplegic stroke patients. *J Phys Ther Sci.* nov 2015;27(11):3407-11.
166. Poenaru D, Cinteza D, Petrusca I, Cioc L, Dumitrascu D. Local Application of Vibration in Motor Rehabilitation – Scientific and Practical Considerations. *Mædica.* sept 2016;11(3):227-31.
167. Beaulieu L-D, Massé-Alarie H, Camiré-Bernier S, Ribot-Ciscar É, Schneider C. After-effects of peripheral neurostimulation on brain plasticity and ankle function in chronic stroke: The role of afferents recruited. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* sept 2017;47(4):275-91.

168. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Cossu E, Zilioli R, Simonini M, et al. Postactivation depression changes after robotic-assisted gait training in hemiplegic stroke patients. *Gait Posture*. sept 2013;38(4):729-33.
169. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 11 mai 1985;325(8437):1106-7.
170. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. avr 1990;75(4):350-7.
171. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2011;167(4):291-316.
172. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 19 juill 2007;55(2):187-99.
173. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. avr 1997;114(2):329-38.
174. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. juin 2015;126(6):1071-107.
175. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Boffa L, Rimano A, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 1 févr 2010;17(2):295-300.
176. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*. 20 janv 2005;45(2):201-6.
177. Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 mars 2007;68(13):1045-50.
178. Kandel M, Beis J-M, Le Chapelain L, Guesdon H, Paysant J. Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: A review. *Ann Phys Rehabil Med*. déc 2012;55(9-10):657-80.
179. Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Dileone M, Oliviero A, Ziemann U. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. avr 2010;121(4):464-73.
180. Valero-Cabré A, Oliveri M, Gangitano M, Pascual-Leone A. Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. *Neuroreport*. 4 déc 2001;12(17):3845-8.
181. Kudina L, Ashby P, Downes L. Effects of cortical stimulation on reciprocal inhibition in humans. *Exp Brain Res*. 1993;94(3):533-8.
182. Mori F, Koch G, Foti C, Bernardi G, Centonze D. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. *Prog Brain Res*. 2009;175:429-39.
183. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*. 9 août 2005;65(3):466-8.
184. 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*. 1 déc 2005;36(12):2681-6.
185. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 1 déc 2009;16(12):1323-30.
186. Málly J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Res Bull*. 1 juill 2008;76(4):388-95.
187. Korzhova J, Sinityn D, Chervyakov A, Poydasheva A, Zakharova M, Suponeva N, et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity. A literature review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 22 déc 2016;
188. Kim DH, Shin JC, Jung S, Jung T-M, Kim DY. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity after stroke. *Neuroreport*. 8 juill 2015;26(10):561-6.

189. Barros Galvão SC, Borba Costa dos Santos R, Borba dos Santos P, Cabral ME, Monte-Silva K. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* févr 2014;95(2):222-9.
190. Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, et al. θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology.* 3 janv 2012;78(1):24-30.
191. Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil.* 15 août 2006;28(15):899-907.
192. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *The Practitioner.* avr 1964;192:540-2.
193. Lacôte M. Troisième partie : évaluation de la fonction motrice dans les atteintes centrales. In: *Evaluation clinique de la fonction musculaire.* Paris: Maloine; 2011.
194. Sanford J, Moreland J, Swanson LR, Stratford PW, Gowland C. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther.* juill 1993;73(7):447-54.
195. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* oct 2000;10(5):361-74.
196. Duchêne J, Goubel F. Surface electromyogram during voluntary contraction: processing tools and relation to physiological events. *Crit Rev Biomed Eng.* 1993;21(4):313-97.
197. Vinti M, Couillandre A, Hausselle J, Bayle N, Primerano A, Merlo A, et al. Influence of effort intensity and gastrocnemius stretch on co-contraction and torque production in the healthy and paretic ankle. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mars 2013;124(3):528-35.
198. Gracies J-M, Lugassy M, Weisz DJ, Vecchio M, Flanagan S, Simpson DM. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* janv 2009;90(1):9-16.e2.
199. Schieppati M. The Hoffmann reflex: A means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog Neurobiol.* 1987;28(4):345-76.
200. Stowe AM, Hughes-Zahner L, Stylianou AP, Schindler-Ivens S, Quaney BM. Between-day reliability of upper extremity H-reflexes. *J Neurosci Methods.* 30 mai 2008;170(2):317-23.
201. Jaberzadeh S, Scutter S, Warden-Flood A, Nazeran H. Between-days reliability of H-reflexes in human flexor carpi radialis. *Arch Phys Med Rehabil.* juill 2004;85(7):1168-73.
202. Basaran A, Emre U, Karadavut KI, Balbaloglu O, Bulmus N. Hand splinting for poststroke spasticity: a randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil.* août 2012;19(4):329-37.
203. Sindou MP, Abbott IR, Keravel Y, éditeurs. *Neurosurgery for Spasticity [Internet].* Vienna: Springer Vienna; 1991 [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-6708-3>
204. Phadke CP, Robertson CT, Condliffe EG, Patten C. Upper-extremity H-reflex measurement post-stroke: Reliability and inter-limb differences. *Clin Neurophysiol.* août 2012;123(8):1606-15.
205. Suzuki M, Kirimoto H, Onishi H, Yamada S, Tamaki H, Maruyama A, et al. Reciprocal changes in input-output curves of motor evoked potentials while learning motor skills. *Brain Res.* 14 sept 2012;1473:114-23.
206. Suppa A, Huang Y-Z, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, et al. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulat.* juin 2016;9(3):323-35.
207. Knikou M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods.* 15 juin 2008;171(1):1-12.
208. Busse ME, Wiles CM, van Deursen RWM. Muscle co-activation in neurological conditions. *Phys Ther Rev.* déc 2005;10(4):247-53.
209. Kido A, Tanaka N, Stein RB. Spinal excitation and inhibition decrease as humans age. *Can J Physiol Pharmacol.* avr 2004;82(4):238-48.
210. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric Competition After Stroke: Brain Stimulation to Enhance Recovery of Function of the Affected Hand. *Neurorehabil Neural Repair.* 9 janv 2009;23(7):641-56.
211. Leonard CT, Gardipee KA, Koontz JR, Anderson J-H, Wilkins SA. Correlation between impairment

and motor performance during reaching tasks in subjects with spastic hemiparesis. J Rehabil Med. juill 2006;38(4):243-9.

7 Annexes

7.1 Échelle de Held et Pierrot Deseilligny

Cotation	Force
0	Absence de contraction
1	Contraction perceptible sans déplacement du segment
2	Contraction entraînant un déplacement quel que soit l'angle parcouru
3	Le déplacement peut s'effectuer contre une légère résistance
4	Le déplacement s'effectue contre une résistance plus importante
5	Le mouvement est d'une force identique au côté sain

D'après Lacôte et al., *Évaluation clinique de la fonction musculaire - 6ème édition, Maloine, 2011.*

7.2 Échelle d'Ashworth

Cotation	Tonus
1	Tonus musculaire normal
2	Augmentation discrète du tonus musculaire
3	Augmentation modérée mais aisément perceptible
4	Augmentation considérable du tonus
5	Spasticité permanente en flexion ou en extension

D'après Ashworth B., *Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis, Practitioner, 1964.*

7.3 Critères de cotation de l'échelle de spasticité de Tardieu

Échelle de la spasticité de Tardieu, modifiée par Held et Pierrot-Deseilligny

- A la même heure du jour ;
- Dans la même position du corps, y compris du cou et des segments proximaux pour une articulation donnée ;

Trois vitesses d'étirement sont définies :

- V1 : vitesse aussi lente que possible ;
- V2 : vitesse de la chute du segment de membre sous l'influence de la gravité ;
- V3 : vitesse aussi rapide que possible (plus rapide que la chute du segment de membre sous l'influence de la gravité).

Pour chaque groupe musculaire, l'examineur choisit pour vitesse rapide soit V2 soit V3 et conserve ce choix lors des examens suivants.

La cotation fait intervenir deux paramètres :

1. X ou type de la réaction musculaire :

0 : pas de résistance tout au long du mouvement passif ;

1 : faible résistance pendant le mouvement passif sans arrêt net à un angle précis ;

2 : arrêt net interrompant le mouvement passif à un angle précis, suivi par un relâchement ;

3 : clonus inépuisable (moins de 10 s pression maintenue) apparaissant à un angle précis ;

4 : clonus inépuisable (plus de 10 s pression maintenue) apparaissant à un angle précis.

2. Y ou angle de la réaction musculaire :

- Mesuré par rapport à la position d'étirement minimal du groupe musculaire, correspondant à l'angle 0 ;
- L'angle obtenu en utilisant V1 mesure l'amplitude du mouvement passif ;

La différence entre l'amplitude du mouvement passif mesurée à vitesse V1 et l'angle obtenu en utilisant V2 ou V3 mesure la spasticité.

D'après Haugh et al., A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity, Disability and Rehabilitation, 2006

7.4 Échelle de Fuyl Meyer

FUGL-MEYER

		ergo			
A / Epaule / coude / avant bras		date	date	date	date
réflexes :					
	bicipital				
	tricipital				
	total				
motricité volontaire en synergie					
synergie en flexion					
épaule	rétropulsion				
	élévation				
	abduction				
	rotation externe				
coude	flexion				
avant-bras	supination				
synergie en extension					
épaule	abduction/rot.interne				
coude	extension				
avant-bras	pronation				
	total				
motricité volontaire mixte					
	main lombes				
	flexion d'épaule de 0 à 90 °				
	prono-supination				
	total				
motricité volontaire avec peu ou pas de synergies					
	abduction d'épaule de 0 à 90 °				
	flexion d'épaule de 90 à 180 °				
	prono-supination de l'avant bras				
	total				
intensité des réflexes					
	total				
B / Poignet					
	stabilité du poignet				
	flexion/extension du poignet				
	stabilité du poignet				
	flexion/extension du poignet				
	circumduction				
	total				
C / Main					
	flexion globale				
	extension globale				
	préhension en crochet				
	préhension sub-termino-latérale				
	préhension bidigitale				
	préhension palmaire				
	préhension sphérique				
	total				
D / Coordination/vitesse					
	tremblement				
	dysmétrie				
	vitesse				
	total				
total membre supérieur					

7.5 Modèle de fiche d'évaluation pour une visite principale

Nom :	Visite principale	
Prénom :	J0 [] J15 [] M1 []	
Date de naissance :		
Étiologie :	Main dominante :	
Date de survenue :		
Évaluation clinique		
Spasticité		
Tardieu fléchisseurs doigts	YV1 =	XV1 =
	YV3 =	YV3 =
Tardieu extenseurs doigts	YV1 =	XV1 =
	YV3 =	YV3 =
Tardieu fléchisseurs poignet	YV1 =	XV1 =
	YV3 =	YV3 =
Tardieu extenseurs poignet	YV1 =	XV1 =
	YV3 =	YV3 =
Tardieu fléchisseurs coude	YV1 =	XV1 =
	YV3 =	YV3 =
Tardieu extenseurs coude	YV1 =	XV1 =
	YV3 =	YV3 =
Ashworth fléchisseurs doigts		
Ashworth extenseurs doigts		
Ashworth fléchisseurs poignet		
Ashworth extenseurs poignet		
Ashworth fléchisseurs coude		
Ashworth extenseurs coude		
Force musculaire		
Fléchisseurs doigts		
Extenseurs doigts		
Fléchisseurs poignet		
Extenseurs poignet		
Fléchisseurs coude		
Extenseurs coude		
Fugl Meyer		
Évaluation électrophysiologique		
Seuil moteur (%)		
Note sur tolérance		

AUTEUR : Nom : PRADEAU

Prénom : CHARLES

Date de Soutenance : 15/06/2018

Titre de la Thèse : Apport de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans la prise en charge du membre supérieur spastique à la phase chronique post-AVC : mise en place d'un protocole

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : *Médecine*

DES + spécialité : *Médecine physique et réadaptation*

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral à la phase chronique, motricité, membre supérieur, spasticité, Tardieu, rTMS, réflexe H, cocontractions, excitabilité corticale.

Résumé :

Contexte : l'atteinte de la fonction du membre supérieur est un facteur qui limite de manière importante le niveau d'autonomie et d'indépendance des patients après accident vasculaire cérébral. Les phénomènes d'hypertonie spastique et de cocontractions sont reconnus pour faire partie des troubles neuromoteurs les plus invalidants. Il est indispensable pour le médecin rééducateur d'essayer de faire évoluer les protocoles de rééducation pour favoriser une récupération de la fonction motrice. Nous avons essayé de comprendre les différents mécanismes pouvant être à l'origine de la spasticité au cours des lésions du système nerveux central. Notre objectif principal était d'élaborer à partir des données de la littérature un protocole de rTMS, outil non invasif et indolore, et d'évaluer son efficacité sur les troubles du tonus chez les patients présentant un AVC à la phase chronique à partir de données cliniques et neurophysiologique.

Méthode : nous avons choisi un mode *Theta Burst continu* (cTBS) dans le but d'inhiber l'hémisphère non lésé. Les stimuli sont délivrés par trains de 3 à 50Hz répétés toutes les 200ms (fréquence de répétition des triplets de 5 Hz), à 80% du seuil moteur de repos. Concernant les paramètres cliniques nous avons sélectionné l'échelle de Tardieu et d'Ashworth pour l'évaluation de la spasticité et l'échelle de Held et Pierrot-Deseilligny pour l'évaluation de la force motrice. Nous évaluerons l'atteinte globale du membre supérieur par l'échelle de Fugl Meyer. Concernant les paramètres électrophysiologiques nous avons sélectionné le réflexe H, l'indice de cocontraction sur le membre parétique et les courbes entrée/sortie pour mesurer l'excitabilité corticale sur l'hémisphère non lésé.

Résultats : ce travail nous a permis de démontrer la faisabilité du protocole et d'en améliorer la méthodologie en réalisant des tests sur deux volontaires sains. Il nous a également permis d'affiner l'interprétation et le traitement des paramètres sélectionnés en réalisant des tests chez un patient hémiparétique. Les premiers résultats obtenus chez ce sujet paraissent encourageants et vont dans le sens de l'efficacité de la rTMS. Nous pourrions donc l'utiliser pour réaliser une étude pilote randomisée en simple aveugle et contre placebo qui fera directement suite à ce travail. La méthodologie décrite dans ce manuscrit devra être scrupuleusement respectée.

Conclusion : la spasticité est un symptôme clé, fréquent, faisant partie de l'ensemble des troubles neuromoteurs. Lorsqu'il touche les patients hémiparétiques suite à un AVC, il est source d'altération de la fonction du membre supérieur. Nous avons pu par ce travail valider la faisabilité d'un protocole de rTMS, avec utilisation de paramètres cliniques et électrophysiologiques dans le but de prouver son efficacité.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur André THEVENON

Assesseurs :

Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER

Monsieur le Docteur Arnaud DELVAL

Monsieur Hervé DEVANNE

Monsieur le Docteur Etienne ALLART