

Apprentissage moteur et plasticité cérébrale chez le patient hémiparétique après AVC

**L'apprentissage bimanuel est-il amélioré par dual-tDCS,
comparé à une stimulation placebo ?**

Mémoire de recherche clinique – Master en médecine

Réalisé et soutenu par : **Amélie Dindouve**

Promoteur : **Pr. Yves Vandermeeren**

Année académique 2017-2018

Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes remerciements pour toutes les personnes qui, chacune à leur façon, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude au professeur Yves Vandermeeren, promoteur de ce mémoire, pour m'avoir permis de participer à ce projet et pour m'avoir encadré et conseillé tout au long de sa construction. Je remercie également très chaleureusement Maral Yeganehdoost, pour sa patience, sa disponibilité, et ses conseils judicieux, qui ont grandement contribué à l'écriture de ce mémoire.

Mes remerciements vont aussi à mes amis et ma famille pour leur soutien moral et leurs encouragements. Merci de m'avoir redonné confiance dans les moments de doute, merci pour votre présence durant ce long parcours universitaire.

Résumé

Contexte : L'AVC est la 1^{ère} cause de handicap à long terme chez l'adulte et l'hémiplégie du membre supérieur contralatéral représente le déficit le plus fréquent. La neuroréhabilitation est essentielle pour permettre aux patients d'améliorer leur fonction motrice et de restaurer leur indépendance, mais son impact est néanmoins limité. De nouvelles stratégies thérapeutiques ont donc été développées afin de booster la neuroréhabilitation, notamment la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). Après un AVC, on retrouve une asymétrie au niveau des interactions interhémisphériques, avec une inhibition excessive de l'hémisphère sain sur l'hémisphère lésé qui limite la récupération motrice. L'approche standard de la stimulation cérébrale non-invasive consiste à diminuer l'excitabilité du cortex moteur sain et/ou à augmenter l'excitabilité du cortex moteur lésé afin d'augmenter la récupération fonctionnelle. Nous avons émis l'hypothèse que l'application bilatérale de la tDCS au niveau du cortex moteur primaire permettait d'améliorer l'apprentissage moteur chez des patients présentant une hémiplégie du membre supérieur, lors de la réalisation d'une tâche bimanuelle complexe.

Méthode : Vingt et un patients ont participé à une étude randomisée en double aveugle, contre placebo, en cross-over. A l'aide de deux souris d'ordinateur, les patients devaient déplacer un curseur à l'intérieur d'un circuit, le plus rapidement et le plus précisément possible. Afin de quantifier l'évolution de l'apprentissage moteur au cours du temps, un indice d'apprentissage a été calculé pour chaque phase, en utilisant deux paramètres : la vitesse et l'erreur.

Résultats : L'indice d'apprentissage augmente de manière plus importante après dual-tDCS (+64%) par rapport à la stimulation placebo (+48%), mais cette augmentation n'est pas significative ($p = 0.42619$).

Conclusion : L'approche standard de la stimulation cérébrale non-invasive ne semble pas s'appliquer à tous les patients. Les protocoles de stimulation cérébrale doivent tenir compte de l'intégrité du tractus corticospinal ipsilésionnel et donc du degré de contribution du cortex moteur contralésionnel dans le contrôle du membre parétique pour déterminer le type d'intervention le plus adéquat pour chaque patient. De nouveaux montages d'électrodes devront être investigués dans des études futures, notamment l'application de l'anode sur l'hémisphère sain.

Abstract

Background: Stroke is the leading cause of long term disability in adults and hemiparesis of the contralateral upper limb represents the most common deficit. Neurorehabilitation aims to improve residual motor function and restore independence, but its impact is still limited. To enhance neurorehabilitation, new strategies have been developed, including transcranial direct current stimulation (tDCS). After stroke, there is an asymmetry in interhemispheric inhibition, with excessive inhibition from the contralesional hemisphere, limiting functional recovery. The standard approach of noninvasive brain stimulation consists in reducing excitability in contralesional motor cortex and/or increasing excitability in ipsilesional motor cortex, to improve motor skill learning. We hypothesized that tDCS applied bilaterally over M1 improves motor skill learning in patients with upper limb hemiparesis, while they practice a complex bimanual task.

Methods: Twenty-one patients participated in this randomized, double blind, placebo-controlled, cross-over trial. By using two mouse devices, patients were asked to move a pointer in a circuit, as fast and as accurately as possible. To quantify evolution of motor skill learning over time, a learning index was calculated for each block, using two parameters: speed and error.

Results: The learning index increases more importantly after tDCS (+64%) compared to sham (+48%), but this increase was not significant ($p = 0.42619$).

Conclusion: The standard approach of noninvasive brain stimulation doesn't seem to apply to all patients. To define the most appropriate type of intervention for each patient, noninvasive brain stimulation protocols must consider the integrity of the corticospinal tract and, thus, the degree of contribution of the contralesional motor cortex in the control of the paretic limb. New electrode montages should be investigated in future studies, including anodal stimulation of the unaffected hemisphere.

Table des matières

I. Partie théorique	1
1. L'accident vasculaire cérébral	1
1.1. Définition	1
1.2. Causes	1
1.3. Présentation clinique.....	2
1.4. Diagnostic	2
1.5. Prise en charge.....	3
2. Neuroréhabilitation	5
2.1. Constraint-induced movement therapy	6
2.2. Initiation de la neuroréhabilitation	6
2.3. Nouvelles stratégies.....	7
3. Plasticité cérébrale	7
3.1. Définition	7
3.2. Neuroplasticité et apprentissage	8
3.3. Neuroplasticité après lésion cérébrale	9
4. Interactions interhémisphériques	12
5. tDCS	13
5.1. Effets de la tDCS	14
5.2. Avantages.....	15
5.3. Inconvénients	15
6. Hypothèse	16
II. Partie expérimentale	17
1. Méthodologie de l'expérience	17
1.1. Population	17
1.2. Study design.....	17
1.3. Dual-tDCS.....	20
1.4. Apprentissage moteur	20
1.5. Analyse statistique.....	22
2. Résultats	22
2.1. Régression linéaire mixte	22
2.2. Evolution du learning index	23

3. Discussion	25
3.1. Tâche unimanuelle vs bimanuelle.....	25
3.2. Rôle de l'hémisphère contralésionnel.....	26
3.3. Résolution spatiale de la tDCS.....	31
3.4. Variabilité de la récupération motrice	32
3.5. Limites de l'étude.....	32
III. Conclusions	33
IV. Références	34

I. Partie théorique

1. L'accident vasculaire cérébral

1.1. Définition

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie dévastatrice qui touche 1 personne sur 6 dans le monde (World Stroke Organization). L'AVC résulte de l'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, en général lorsqu'un vaisseau éclate (AVC hémorragique) ou est bloqué par un caillot (AVC ischémique). L'interruption du flux sanguin est responsable d'un infarctus du tissu cérébral qui induit un déficit persistant.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la 3^e cause de mortalité et la 1^{ère} cause d'handicap chez l'adulte. En Belgique, l'incidence est de 19.000 cas par an (World Stroke Organization, World Health Organization). Lorsqu'on survit à un AVC, on peut garder des séquelles qui vont affecter notre qualité de vie et limiter nos activités. Environ 30% des patients conservent un handicap sévère et 90% garderont un déficit résiduel. Le déficit le plus fréquent est l'hémiplégie du membre supérieur contralatéral. En effet, environ 80% des survivants présentent une hémiplégie du membre supérieur durant la phase aiguë et 40% de manière chronique (Hatem et al., 2016). Surmonter un AVC n'est pas chose aisée et une longue rééducation est souvent nécessaire.

La gravité des séquelles dépend notamment de la zone cérébrale atteinte et des fonctions qu'elle contrôle, de la taille de la zone lésée, et de l'efficacité des soins médicaux précoces (Alia et al., 2017 ; Albert & Kesselring, 2011). Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons uniquement aux séquelles motrices (hémiplégie) du membre supérieur. Nous verrons l'effet de l'apprentissage moteur sur la plasticité cérébrale et son utilisation potentielle en clinique.

1.2. Causes

Dans environ 80% des cas, l'AVC est secondaire à un accident ischémique, c'est-à-dire à l'occlusion d'un vaisseau par une plaque athéromateuse ou un embolie. Cette occlusion empêche l'arrivée de sang, ce qui prive les cellules d'oxygène et de glucose. En-dessous d'un débit de 10-15ml/min/100g de tissu, l'ischémie est irréversible, les cellules se nécrosent et on aura un déficit neurologique persistant.

Les conséquences de cette occlusion dépendent de différents facteurs : Siège de l'occlusion, qualité des réseaux de suppléance, efficacité du traitement institué à la phase aiguë. Parmi les causes d'AVC ischémique, on retrouve : Les cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, endocardite, ...), l'athéromatose extra- et intracrânienne, la maladie des petits vaisseaux, la dissection artérielle, ... (Cambier et al., 2012).

Dans environ 20% des cas, l'AVC est secondaire à une hémorragie cérébrale ou méningée, c'est-à-dire secondaire à la rupture spontanée d'un vaisseau artériel ou veineux. Parmi les causes d'hémorragie cérébrale, on retrouve : La maladie des petits vaisseaux, les malformations vasculaires, les anévrysmes, les maladies veineuses, les coagulopathies, ... (Cambier et al., 2012). Les AVC secondaires à une hémorragie sont généralement plus sévères et associés à un risque considérablement plus élevé de décès dans les 3 mois, comparés aux AVC ischémiques (Bhalla et al., 2013).

Dans un faible pourcentage de cas, l'AVC est secondaire à une thrombose veineuse cérébrale. L'âge, les facteurs épisodiques tels que : infection, chirurgie, grossesse, puerpérium, les contraceptifs oraux, ...accentuent le risque thrombotique (Rosendaal, 1999).

1.3. Présentation clinique

L'AVC est surtout caractérisé par un tableau clinique d'apparition brutale. Le patient présente un déficit neurologique plus ou moins focal avec éventuellement des signes accompagnateurs, tels que des céphalées et des crises épileptiques. A la différence de l'accident ischémique transitoire (AIT), les lésions ne sont pas réversibles. Le déficit neurologique est fonction de la localisation de l'atteinte : Déficit moteur, trouble sensitif, difficultés pour parler ou pour comprendre, troubles visuels, confusion, ...

L'infarctus du territoire de l'artère cérébrale moyenne (infarctus sylvien) est le plus fréquent (80%) des infarctus hémisphériques. On distingue l'infarctus sylvien profond, l'infarctus sylvien superficiel, et l'infarctus sylvien total (Cambier et al., 2012).

1.4. Diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant la constitution brutale d'un déficit neurologique focal dont la systématisation correspond à un territoire artériel. Il doit être complété par une imagerie obtenue en urgence (Cambier et al., 2012) :

- Le scanner sans injection de produit de contraste : Élimine une hémorragie cérébrale, montre des signes précoces d'ischémie.
- La résonance magnétique : Souvent examen de 1^{ère} intention, montre des signes précoces d'ischémie.

D'autres examens peuvent également être demandés afin de déterminer la cause de l'accident vasculaire cérébral :

- ECG : Infarctus myocardique, arythmie ?
- Echographie des carotides : Sténose carotidienne ?
- Echographie transthoracique/transœsophagienne : Foramen ovale ? Pathologie cardiaque emboligène ?
- Electroencéphalogramme (EEG) : Crise d'épilepsie ?

1.5. Prise en charge

L'objectif du traitement de la phase aiguë est d'éviter ou de limiter le plus possible l'évolution vers un infarctus constitué (Cambier et al., 2012). En cas d'AVC, les patients doivent être transportés aussi rapidement que possible vers un centre spécialisé ou Stroke Unit. En effet, la prise en charge doit être rapide et efficace, afin de réduire la mortalité et le handicap (Heuschling et al., 2013).

1.5.1. Mesures générales

Les mesures générales ont pour but de corriger tous les facteurs pouvant aggraver les conséquences de l'ischémie cérébrale. Parmi les facteurs aggravants, on retrouve : (Heuschling et al., 2013)

- **L'hypoxie** : Le patient bénéficiera du monitoring de l'oxymétrie afin de veiller au maintien d'une fonction respiratoire efficace. La survenue d'hypoxie est le plus fréquemment secondaire à une pneumopathie d'inhalation, une pathologie pulmonaire préexistante, une décompensation cardiaque, ou une atteinte centrale de la commande respiratoire. L'hypoxie sera traitée par la mise en place d'O₂ par voie nasale 2 à 4L/min.
- **L'hypertension artérielle** : Il est essentiel de respecter l'hypertension artérielle présente durant les premiers jours de l'AVC, car elle sert à maintenir un débit cérébral suffisant

dans la zone de pénombre. Un traitement est conseillé lorsque la pression artérielle systolique atteint 220mmHg ou la pression artérielle diastolique 120mmHg.

- L'**hyperglycémie** : La glycémie sera contrôlée régulièrement car elle peut s'avérer délétère pour la plasticité cérébrale lors de la phase aiguë de l'AVC lorsqu'elle est trop élevée. Il convient de maintenir la glycémie < 150mg/dl. Une insulinothérapie peut être introduite si nécessaire.
- La **fièvre** : La fièvre a un impact péjoratif sur le pronostic fonctionnel après l'AVC. Des antipyrétiques seront prescrits dès que la température dépasse 37.5°C et une antibiothérapie sera démarrée rapidement en cas de suspicion d'infection.
- Les **complications thromboemboliques** : La prévention des complications thromboemboliques doit être assurée par l'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive, la mobilisation précoce, et le port de bas de contention.

1.5.2. Traitement de recanalisation

Le **traitement thrombolytique** repose sur l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA) administré par voie intraveineuse. Il est nécessaire de respecter des recommandations très rigoureuses pour minimiser le risque de transformation hémorragique de l'infarctus : délai inférieur ou égal à 4h30, imagerie éliminant une hémorragie et ne montrant pas les signes précoces d'un infarctus cérébral étendu (Cambier et al., 2012).

La thérapie thrombolytique est associée à un bénéfice substantiel dans la réduction de l'invalidité qui fait suite à un AVC (Nudo, 2011). Cependant, la thrombolyse est également associée à une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne, une complication dévastatrice qui survient dans 0,2 à 1% des cas (Califf et al., 1992).

1.5.3. Prévention secondaire

Au décours de la phase aiguë, des mesures de prévention secondaire doivent être mises en œuvre chez les patients ayant eu un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral. Elles ont pour objectif de prévenir la constitution ou la récurrence d'un infarctus, ainsi que la survenue d'autres complications artérielles (Cambier et al., 2012).

La prévention secondaire passe par le **contrôle de facteurs de risque modifiables** :

- L'hypertension artérielle : Un traitement antihypertenseur est conseillé pour maintenir une tension artérielle $\leq 120/80$
- La consommation de tabac / d'alcool
- L'hyperlipidémie
- Le diabète
- Les contraceptifs oraux (déconseillés après AVC)

Un traitement antithrombotique est également nécessaire et repose sur l'administration de **médicaments antiplaquettaires**. Le traitement de référence est l'aspirine à la posologie de 75 à 100mg par jour. En présence d'une cardiopathie emboligène, il faut également instaurer un **traitement anticoagulant** (Cambier et al., 2012).

2. Neuroréhabilitation

La neuroréhabilitation constitue l'un des piliers du traitement des patients post-AVC. En effet, le bénéfice global des Stroke Units provient non seulement de la thrombolyse, mais aussi et surtout de la prise en charge multidisciplinaire, incluant une optimisation du traitement, une minimisation des complications, et une neuroréhabilitation précoce. La prise en charge multidisciplinaire (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychologues, logopèdes, ...) dans une Stroke Unit permet d'améliorer significativement les résultats des patients en réduisant le taux de décès et de dépendance (Albert & Kesselring, 2011).

Après un AVC, une diminution de la fonction motrice est souvent observée. Durant cette période, les patients ne peuvent pas utiliser leur membre parétique de manière efficace : les mouvements sont lents, difficiles à réaliser, ce qui peut causer de la frustration et encourager la non-utilisation du membre atteint. Les patients vont alors utiliser préférentiellement le membre non-parétique, c'est ce qu'on appelle le « learned nonuse ». Le déséquilibre entre la fréquence d'utilisation du membre supérieur sain et celle du membre supérieur parétique provoque une diminution de la représentation corticale du membre atteint et une augmentation de la représentation du membre sain (Liepert et al., 2000 ; Liepert et al., 1998). Cette non-utilisation a un impact important sur la qualité de vie des patients, étant donné que la majorité des activités quotidiennes nécessitent l'utilisation coordonnée des deux mains (Bailey et al, 2015).

2.1. Constraint-induced movement therapy

Une des techniques de rééducation les plus étudiées pour améliorer la récupération fonctionnelle du membre supérieur parétique est la thérapie par contrainte induite ou constraint-induced movement therapy (CIMT). La CIMT vise à réduire le déséquilibre au niveau de la fréquence d'utilisation des deux membres supérieurs. Pour cela, on utilise une écharpe ou une moufle pour restreindre l'utilisation du membre supérieur sain et forcer le patient à utiliser le plus possible le membre parétique, en réalisant différentes tâches de la vie quotidienne. La CIMT est une technique très intensive, puisqu'elle inclut une utilisation forcée et un entraînement de 6 heures par jour pendant 2 semaines, qui permettent de stimuler la neuroplasticité (Kwakkel et al., 2015). L'efficacité de cette technique est liée au fait qu'elle motive le patient à utiliser son bras parétique et permet donc de surmonter le « learned nonuse » chez les patients chroniques (Wolf et al., 1989). La pratique soutenue des mouvements fonctionnels du membre atteint permet d'induire une réorganisation corticale usage-dépendant, avec un élargissement de la représentation corticale du membre atteint, qui persiste dans le temps (Liepert et al., 2000). Néanmoins, bien que la CIMT permette de réduire les déficits moteurs de manière significative, celle-ci ne permet pas de restaurer complètement la fonction motrice, un déficit reste présent (Taub et al., 2002).

2.2. Initiation de la neuroréhabilitation

Le meilleur moment pour débiter la neuroréhabilitation après un AVC reste très controversé. Cependant, de nombreuses études cliniques s'accordent à dire qu'une thérapie débutée précocement est décisive pour des résultats favorables à long terme (Ottenbacher & Jannell, 1993 ; Cifu & Steward 1999 ; Paolucci et al., 2000 ; Novack et al., 1984). La plus grande récupération fonctionnelle a lieu durant les premières semaines après l'AVC, puis l'efficacité de la neuroréhabilitation diminue progressivement (Paolucci et al., 2000). Néanmoins, des études réalisées sur des modèles animaux montrent qu'une activité très précoce (réalisée dans les 24h) pourrait mener à un élargissement des lésions et/ou bloquer les effets bénéfiques de la plasticité cérébrale (Albert & Kesselring, 2011 ; Krakauer et al., 2012 ; Risedal et al., 1999 ; DeBow et al., 2004). En effet, une réhabilitation très précoce pourrait provoquer une augmentation du stress oxydatif et/ou métabolique au niveau des cellules plus vulnérables et provoquer la mort de celles-ci (Maulden et al., 2005). Cependant, selon d'autres études, les neurones éliminés sont des neurones dysfonctionnels qui seraient morts même sans neuroréhabilitation. De plus, cette mort cellulaire était associée à une amélioration des performances à long-terme (Krakauer et al., 2012).

Le meilleur moment pour débiter la thérapie n'est donc toujours pas clairement défini. L'intensité des thérapies possède également une grande importance. Une méta-analyse réalisée par Jette et al. (2005) montre qu'une thérapie intense est associée à une meilleure mobilité, une plus grande autonomie, un séjour plus court à l'hôpital, et une amélioration des fonctions exécutives.

2.3. Nouvelles stratégies

La neuroréhabilitation contribue de manière importante à la récupération fonctionnelle et à la réduction des séquelles à long terme (Beer et al., 2007). L'efficacité de la majorité des interventions repose sur l'apprentissage d'une tâche motrice spécifique et sur la répétition de cette tâche (Langhorne et al., 2009). Cependant, l'impact de la neuroréhabilitation reste limité et n'est pas suffisant pour normaliser la fonction motrice (Allred et al., 2014). En effet, au bout de quelques mois, de nombreux patients vont atteindre un plateau au niveau des bénéfices apportés par la neuroréhabilitation seule. Les patients gardent alors un certain degré d'incapacité résiduelle qui affecte leur vie quotidienne (Boddington & Reynolds, 2017). Grâce aux connaissances des mécanismes fondamentaux à l'origine de la plasticité « usage-dépendante » décrite au sein du cortex moteur primaire, il est possible de moduler la plasticité cérébrale afin d'amplifier ses effets bénéfiques et d'enrayer ses effets indésirables (Vandermeeren et al., 2003). Des stratégies innovantes pour améliorer la neuroadaptation ont été développées, notamment des techniques de stimulation cérébrale non invasive (NIBS – non invasive brain stimulation) comme la stimulation transcrânienne à courant direct (Hummel & Cohen, 2006 ; Madhavan & Shah, 2012), dont nous reparlerons par la suite.

3. Plasticité cérébrale

3.1. Définition

La **neuroplasticité** peut être définie comme étant la capacité du cerveau à changer, se remodeler, se réorganiser, dans le but de s'adapter à de nouvelles situations. Contrairement à ce qu'on pensait à l'époque, les réseaux neuronaux ne sont pas fixes, mais apparaissent et disparaissent dynamiquement en fonction des expériences vécues (Demarin et al., 2014).

Le cerveau est modelé par les changements et pressions de l'environnement, les modifications physiologiques et les expériences. La neuroplasticité n'est pas un état occasionnel du système nerveux, mais un état normal et permanent qui se poursuit tout au long de la vie (Pascual-Leone et al., 2005).

La neuroplasticité peut s'observer de diverses manières chez l'être humain (Atkinson-Clement et al., 2014). On retrouve ainsi :

- Une **plasticité fonctionnelle** : Le cerveau peut modifier son fonctionnement.
Exemple : Des études de Pascual-Leone et al. (1993, 1999) portant sur l'apprentissage du braille chez des personnes devenues aveugles ont permis de montrer que les aires cérébrales prenant en charge la lecture du braille n'étaient pas celles qui auraient pu s'en charger normalement (ex : le cortex sensorimoteur), mais celles qui étaient disponibles, en l'occurrence le cortex occipital, initialement impliqué dans la vision mais ici disponible.
- Une **plasticité structurelle** : Le cerveau peut modifier sa forme et donc son activité.
Exemple : Une étude de Draganski et al. (2004) réalisée sur des personnes apprenant à jongler pendant 3 mois montre que des structures cérébrales impliquées dans la coordination motrice et les capacités visuo-spatiales accroissaient leur volume.

3.2. Neuroplasticité et apprentissage

La neuroplasticité intervient lors de l'apprentissage, par exemple l'apprentissage d'un geste moteur. Par la répétition, nous sélectionnons et renforçons des connexions entre différents circuits du cortex et des structures sous-corticales. L'apprentissage moteur permet une meilleure sélection des actions et une amélioration de l'exécution de ces actions pour un mouvement donné (Zeiler & Krakauer, 2013). L'apprentissage d'un mouvement va entraîner des modifications au niveau du cortex moteur primaire (M1) et permettre l'acquisition d'un nouveau mouvement, ou une amélioration de ce mouvement, en termes de vitesse et de précision. Ces modifications au sein de M1 persistent plusieurs semaines après la période d'apprentissage, ce qui semble indiquer la contribution du cortex moteur primaire non seulement dans l'acquisition mais aussi dans la mémorisation d'actes moteurs (Karni et al., 1995 ; Karni et al., 1998 ; Hlustik et al., 2000 ; Krings et al., 2000). Plusieurs régions cérébrales sont impliquées dans le contrôle moteur du membre supérieur : Le cortex moteur primaire (M1) et les aires motrices non primaires, à savoir l'aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex prémoteur (PM) et le cortex cingulaire (CMA). Ensemble, ces aires

cérébrales constituent un vaste réseau au sein duquel la contribution de chacune d'entre elles serait fonction de la tâche à réaliser. L'apprentissage d'un geste entraîne des modifications au niveau des représentations motrices du cortex primaire, ainsi que des modifications au niveau des relations entre le cortex primaire et les aires motrices non primaires (Vandermeeren et al., 2003). Ces modifications ont pu être mises en évidence grâce à des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale (Karni et al., 1995 ; Karni et al., 1998).

Les circuits neuronaux sont façonnés via des mécanismes de compétition entre les synapses. Ainsi, les connexions neuronales les plus efficacement activées sont entretenues et menées à maturation, tandis que les connexions moins bien activées sont éliminées (Jones et al., 1998). En effet, le cerveau fonctionne sur le principe utilitaire « use it or lose it ». Cette phrase véhicule l'idée que les réseaux neuronaux non utilisés sont remplacés par des réseaux cérébraux qui seront eux utilisés (Atkinson-Clement et al., 2014). Le principe le plus fondamental de l'apprentissage moteur est que le degré d'amélioration des performances motrices dépend de la quantité d'entraînement (Krakauer, 2006).

Il est raisonnable de penser que, si un cerveau sain est capable de modifier sa fonction et sa structure lors de l'apprentissage d'un mouvement, un cerveau lésé pourrait également récupérer sa fonction en utilisant des mécanismes similaires dans les tissus épargnés (Nudo, 2011). Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons surtout à la plasticité cérébrale lors d'une lésion centrale post-AVC.

3.3. Neuroplasticité après lésion cérébrale

3.3.1. Récupération spontanée

La récupération spontanée est liée à plusieurs mécanismes, notamment la récupération fonctionnelle de la pénombre ischémique et la levée du diaschisis. La pénombre ischémique correspond au tissu bordant la zone cérébrale infarctée. Il s'agit d'une région structurellement intacte où le flux sanguin est réduit (Murphy & Corbett, 2009). Au niveau de la zone péri-lésionnelle, l'ischémie cérébrale stimule la plasticité cérébrale et permet ainsi un certain degré de récupération spontanée. En effet, elle provoque une augmentation de l'expression de gènes intervenant dans la croissance neuronale, le développement dendritique, la synaptogenèse, ... (Zeiler & Krakauer, 2013). Le diaschisis correspond à une baisse de l'excitabilité de zones cérébrales intactes, normalement activées par la zone lésée, et situées à distance de celle-ci. La reprise fonctionnelle de ces zones cérébrales permet une partie de

la récupération fonctionnelle. La récupération spontanée est donc liée à des phénomènes de régénération, mais également à des phénomènes de réorganisation du tissu cérébral, à la fois dans l'hémisphère sain et l'hémisphère lésé (Loubinoux et al., 2003). Il est important de noter que la restauration fonctionnelle ne peut être attribuée exclusivement à des mécanismes neuronaux. En effet, une partie de la récupération spontanée post-AVC repose sur une régression des lésions : Résorption de l'œdème, diminution de la réaction inflammatoire, ... (Chollet et al., 1991).

Bien qu'on puisse observer une récupération spontanée considérable durant les premières semaines après un AVC, cette récupération reste limitée (Nudo, 2011). La rééducation motrice va permettre de modifier et de booster cette plasticité (Hara, 2015). La récupération spontanée, liée à des processus biologiques, semble améliorer les performances d'une large gamme de tâches, alors que la récupération liée à l'apprentissage moteur est spécifique à une tâche motrice (Zeiler & Krakauer, 2013).

Après un AVC, les déficits moteurs peuvent être améliorés via deux mécanismes distincts : La compensation et la récupération fonctionnelle.

- La **compensation** consiste à utiliser des mouvements alternatifs pour accomplir une tâche motrice (par exemple : utiliser des groupes musculaires différents) ou à utiliser préférentiellement le membre non parétique (Zeiler & Krakauer, 2013). La compensation par l'utilisation du membre non parétique exacerbe les déficiences du membre parétique en encourageant sa non-utilisation (Taub et al., 2006).
- La **récupération fonctionnelle** après un AVC repose entre autres sur deux processus :
 - 1) Une réorganisation des représentations au sein du cortex moteur primaire et non-primaire, 2) une suppléance de la fonction déficiente par les autres aires (pré-) motrices. (Vandermeeren et al., 2003)

Le principal phénomène à l'origine de la restauration fonctionnelle après atteinte du système corticospinal reste la suppléance exercée par les autres aires motrices ipsi- et/ou contralésionnelles (Vandermeeren et al., 2003). C'est ce qu'on appelle la vicariance fonctionnelle. Grâce à des techniques d'imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle, tomographie à émission de positons), un élargissement et/ou un déplacement de la représentation de la main vers les autres aires motrices ont pu être observés chez des patients hémiparétiques (Chollet et al., 1991). Le recrutement des aires motrices secondaires s'observe à la fois dans la phase aiguë et dans la phase chronique post-AVC (Ward et al., 2003).

Des études réalisées sur les singes ont montré que les aires motrices secondaires (aire motrice supplémentaire, cortex prémoteur) envoient des projections directement sur les motoneurones de la moelle épinière, mais ces projections sont moins nombreuses et moins excitables que les projections venant de M1. Ainsi, bien que ces projections participent à la récupération motrice, elles ne permettent pas de remplacer complètement les projections de M1 (Nick et al., 2004). Certaines aires motrices secondaires semblent également acquérir de nouvelles fonctions après récupération fonctionnelle. Les résultats peuvent être limités chez certains patients par l'étendue des lésions au niveau des projections corticospinales directes, mais le recrutement et l'adaptation des aires motrices secondaires conservées dans les deux hémisphères permettent d'aider les patients à atteindre de meilleurs résultats (Fridman et al., 2004 ; Johansen-Berg et al., 2002).

3.3.2. Récupération liée à l'entraînement moteur

Après un AVC, l'entraînement moteur permet de promouvoir à la fois la récupération fonctionnelle et la compensation (Zeiler & Krakauer, 2013).

Des études réalisées sur modèles humains et animaux montrent que la plus grande partie de la récupération motrice se fait durant les 3 premiers mois après un AVC. Durant cette fenêtre de temps, la plasticité cérébrale est augmentée et la récupération spontanée et interventionnelle est maximale (Zeiler & Krakauer, 2013 ; Krakauer et al., 2012). Au-delà de cette période, la capacité de l'entraînement moteur à induire une récupération fonctionnelle est réduite, et les améliorations observées au niveau des déficits moteurs sont essentiellement liées à un mécanisme de compensation (Zeiler & Krakauer, 2013). Néanmoins, d'autres études montrent que même un an après l'AVC, les patients qui bénéficient d'un programme de neuroréhabilitation impliquant la répétition de tâches spécifiques peuvent encore améliorer considérablement leurs performances motrices (Smith et al., 1999 ; Whitall et al., 2000).

D'autres études ont été menées sur les effets de la réorganisation de la représentation de la main au sein de M1 suite à une lésion corticale. Nous en retiendrons ceci :

- 1) Le fait de ne pas utiliser le membre parétique est associé à une réduction de sa représentation corticale (Nudo et al., 1996 ; Liepert et al., 1995).
- 2) Au contraire, la rééducation régulière du membre atteint est associée à une augmentation de la représentation corticale, qui deviendra plus similaire entre les deux hémisphères à long terme (Liepert et al., 2000).

- 3) Par contre, une utilisation trop intensive ou trop précoce pourrait avoir l'effet inverse et aggraver les conséquences fonctionnelles de la lésion (étude réalisée sur un modèle animal) (Kozlowski et al., 1996 ; Humm et al., 1998 ; Nudo, 1999).

Cette réorganisation permettrait donc une récupération fonctionnelle après lésion corticale et sous-corticale.

4. Interactions interhémisphériques

La majorité des mouvements réalisés au quotidien nécessitent une coordination précise des deux mains. Par exemple : Lacer ses chaussures, taper à l'ordinateur, faire à manger, jouer d'un instrument de musique, etc... (Rose & Winstein, 2004). La coordination des deux côtés du corps est possible grâce au corps calleux, une structure constituée de fibres de substance blanche qui relie les aires homologues et non homologues des deux hémisphères cérébraux (Wahl & Ziemann, 2008 ; Van der Knaap & Van der Ham, 2011). En effet, les aires motrices des deux hémisphères sont connectées entre elles et interagissent pour permettre l'exécution de tâches motrices (Bueteftisch, 2015).

Le corps calleux possède 2 rôles :

- Un **rôle excitateur** qui permet l'échange et l'intégration des informations entre les deux hémisphères (Bloom & Hynd, 2005). Lors de la réalisation d'un mouvement volontaire, l'effet excitateur permet de soutenir l'exécution de ce mouvement (Liuzzi et al., 2010).
- Un **rôle inhibiteur** qui intervient dans la réalisation de mouvements unimanuels en permettant à chaque hémisphère de traiter des informations, sans interférences venant de l'hémisphère contralatéral (Bloom & Hynd, 2005). Le rôle inhibiteur du corps calleux permet également le développement de la latéralisation cérébrale (Van der Knaap & Van der Ham, 2011).

Chez les sujets sains, il existe un équilibre entre l'effet inhibiteur et l'effet excitateur du corps calleux. En situation normale, on observe une augmentation de l'inhibition du cortex moteur contralatéral sur le cortex moteur ipsilatéral lors de la contraction volontaire d'une main. Il s'agit d'un mécanisme important permettant d'éviter une coactivation du cortex moteur ipsilatéral et donc d'éviter la réalisation de mouvements en miroir (Wahl & Ziemann, 2008). Par contre, après un AVC, l'effet inhibiteur de l'hémisphère lésé sur l'hémisphère sain est réduit, ce qui entraîne une asymétrie au niveau des interactions interhémisphériques.

L'hémisphère sain est moins inhibé, ce qui entraîne une augmentation de son excitabilité et donc une augmentation de son effet inhibiteur sur l'hémisphère contralatéral. Il en résulte une inhibition excessive du cortex lésé via le corps calleux, ce qui altère la neuroplasticité de la pénombre ischémique, limite la récupération fonctionnelle maximale et contribue à l'incapacité motrice résiduelle (Boddington & Reynolds, 2017).

Des études utilisant des modèles animaux ont mis en évidence que, durant la première semaine après un AVC, l'excitabilité du cortex atteint est réduite, tandis que le cortex contralatéral devient hyperexcitable (Boddington & Reynolds, 2017). Durant la phase aiguë d'un AVC, l'augmentation de l'inhibition de l'hémisphère sain sur l'hémisphère lésé est considérée par certains comme une tentative pour contrôler l'activité des neurones situés autour de la lésion, réduire les demandes en glucose et en oxygène dans la zone de pénombre, et ainsi limiter l'extension de la lésion (Pascual-Leone et al., 2005). Avec le temps, avec ou sans intervention, l'excitabilité de l'hémisphère sain se normalise (Jablonka et al., 2010).

Etant donné que l'inhibition excessive de l'hémisphère lésé altère la neuroplasticité et limite la récupération motrice, moduler l'excitabilité cérébrale permettrait d'accélérer et d'améliorer la récupération fonctionnelle. Cette modulation peut se faire via des techniques de stimulation non-invasive, comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation) ou la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS – transcranial direct current stimulation) (Boddington & Reynolds, 2017). Ce type de stimulation permet d'augmenter les effets bénéfiques de l'apprentissage moteur sur la plasticité corticale (Buetefisch et al., 2004). Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons surtout à la tDCS.

5. tDCS

La **stimulation transcrânienne à courant direct** (tCDS) est une technique de stimulation cérébrale non-invasive capable de moduler l'excitabilité des neurones en modifiant leur potentiel de membrane (Nitsche et al., 2005). C'est un outil thérapeutique qui suscite un intérêt croissant en neuroréadaptation puisqu'il permet de promouvoir la plasticité fonctionnelle et donc d'augmenter les effets bénéfiques de la neuroréhabilitation (Stagg et al., 2011).

5.1. Effets de la tDCS

Les effets de la tDCS dépendent de différents facteurs : La taille, la polarité, et la position des électrodes, l'intensité du courant appliqué, la durée de stimulation, les propriétés du tissu de la zone stimulée (Medeiros et al., 2012). En fonction de la polarité du courant appliqué au niveau du scalp, la tDCS permet soit d'augmenter ou de diminuer l'excitabilité neuronale. Ainsi, l'électrode positive (anode) augmente l'excitabilité des neurones corticaux en dépolarisant les membranes, tandis que l'électrode négative (cathode) diminue l'excitabilité des neurones corticaux en hyperpolarisant les membranes (Madhavan & Shah, 2012 ; Nitsche & Paulus, 2000).

Les changements de polarité induits par la tDCS sont médiés par l'activité des canaux sodiques et calciques des membranes neuronales et par l'efficacité des récepteurs NMDA (Liebetanz et al., 2002 ; Nitsche et al., 2003a). Lorsque la stimulation dure suffisamment longtemps, c'est-à-dire 10 à 30 minutes, les effets peuvent persister pendant plusieurs heures (Nitsche & Paulus, 2000). Les effets observés après stimulation (after-effects) seraient dus non seulement à un effet prolongé sur le potentiel de membrane, mais également à des mécanismes similaires à la potentialisation à long terme (augmentation de la force synaptique) et à la dépression à long terme (diminution de la force synaptique) (Nitsche & Paulus, 2000 ; Nitsche et al., 2003b). Ces mécanismes sont liés à une modulation des récepteurs NMDA. En effet, l'activation des récepteurs NMDA provoque une augmentation du calcium intracellulaire dans le neurone post-synaptique. Une faible élévation du taux de calcium intracellulaire entraîne une dépression à long terme, tandis qu'une élévation importante du taux de calcium intracellulaire entraîne une potentialisation à long terme (Lisman, 2001). Des synapses GABAergiques inhibitrices seraient également impliquées dans les after-effects. En effet, une diminution significative de la concentration en GABA est observée lors de l'application de l'anode (Madhavan & Shah, 2012).

Après un AVC, il existe donc une inhibition excessive du cortex contralésionnel sur le cortex ipsilésionnel, responsable d'une détérioration de la fonction motrice du membre parétique (Nowak et al., 2009). Pour corriger l'équilibre interhémisphérique, et donc améliorer la fonction motrice, trois stratégies de neuromodulation peuvent être appliquées (Figure 1) : 1) Appliquer l'anode sur l'hémisphère lésé pour augmenter l'excitabilité du tissu péri-lésionnel, 2) Appliquer la cathode sur l'hémisphère sain pour diminuer son excitabilité et ainsi diminuer son effet inhibiteur sur l'hémisphère lésé, 3) Combiner les deux électrodes (dual-tDCS). (Vandermeeren & Lefebvre, 2015).

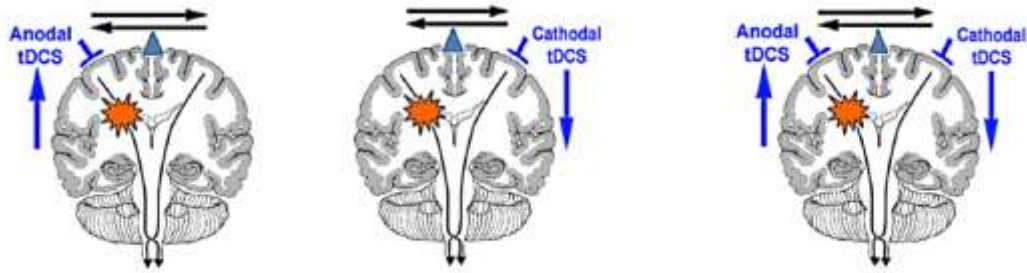


Figure 1| Stratégies de neuromodulation. A. L'anode (électrode positive) augmente l'excitabilité du cortex atteint. B. La cathode (électrode négative) diminue l'excitabilité du cortex atteint. C. Combinaison des deux électrodes.

Nitsche et al. (2003b) ont étudié les effets de la tDCS sur l'apprentissage moteur chez les humains en analysant les performances motrices de la main durant une série de tâches. On a pu mettre en évidence une diminution du temps de réaction des différentes tâches lorsqu'on stimule l'aire motrice primaire avec une anode, en comparaison avec une stimulation placebo et une stimulation avec l'électrode négative. Cette stimulation positive provoque une augmentation de l'excitabilité de M1 et résulte en l'amélioration de l'apprentissage moteur. Grâce à l'utilisation de la tDCS (et de la TMS) chez les patients post-AVC, des études montrent une amélioration fonctionnelle de 10% après une session unique et de 20-30% après de multiples sessions (Albert & Kesselring, 2011).

5.2. Avantages

Etant donné que la tDCS n'implique pas d'électrode entrant directement en contact avec le cerveau et utilise des courants de faible intensité, elle peut être utilisée en toute sécurité (Madhavan & Shah, 2012). En effet, la tDCS est une technique de stimulation non-invasive, indolore, facile d'utilisation, peu coûteuse, avec peu d'effets secondaires, ce qui rend son utilisation idéale en neuroréadaptation (Kidgell et al., 2013).

5.3. Inconvénients

Cette technique de stimulation est limitée par sa pauvre résolution spatiale. En effet, le courant électrique est capable de diffuser dans le cortex et de stimuler d'autres aires cérébrales (Schlaug et al., 2009). Des travaux récents ont tenté d'améliorer la résolution spatiale en utilisant une nouvelle technique appelée high-definition tDCS (HD-tDCS), qui

utilise un réseau d'électrodes plus petites au niveau du scalp (Datta et al., 2009 ; Caparelli-Daquer et al., 2012 ; Dmochowski et al., 2011).

On retrouve également des variations individuelles qui interfèrent avec la transmission du courant au travers du scalp, comme la composition osseuse du crâne, les cheveux, ... (Schlaug et al., 2009). La fiabilité de cette technique est aussi très variable. En effet, certaines études rapportent plus de 50% de patients qui ne montrent pas une modification de l'excitabilité corticale après stimulation (Villamar et al., 2013 ; Liew et al., 2014).

Les effets à long terme de la tDCS ne sont pas connus et des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'effet bénéfique à long terme et optimiser les protocoles (Albert & Kesselring, 2011).

6. Hypothèse

Dans le cadre de ce mémoire, nous allons tester l'hypothèse suivante : L'apprentissage bimanuel post-AVC est amélioré par la dual-tDCS, comparé à une stimulation placebo, lors de la réalisation d'une tâche bimanuelle complexe.

II. Partie expérimentale

1. Méthodologie de l'expérience

1.1. Population

Après avoir obtenu l'accord du Comité d'Ethique hospitalo-facultaire et de la Commission d'Ethique Médicale du CHU UCL Namur (site Mont-Godinne), 31 patients présentant un déficit moteur chronique du membre supérieur (parésie) ont signé un consentement écrit et ont été intégrés dans l'étude. Les critères d'inclusion étaient : (1) Etre un patient chronique (AVC survenu > 6 mois), (2) être âgé de plus de 18 ans, (3) présenter un déficit moteur chronique au niveau du membre supérieur, (4) avoir une lésion cérébrale vasculaire mise en évidence par imagerie cérébrale. Afin d'éviter des inconvénients potentiels liés aux expériences, des critères d'exclusion ont été préalablement établis. Ainsi, ont été exclu de l'expérimentation les sujets : (1) qui ont eu plusieurs AVC importants, (2) qui sont incapables de comprendre ou de réaliser les tests, (3) qui souffrent de problèmes de santé graves tels qu'une insuffisance cardiaque ou rénale, un diabète mal équilibré, ..., (4) qui font des crises d'épilepsie non-contrôlées, (5) qui ont été opéré de la tête, ont eu une fracture du crâne, (6) les femmes enceintes.

Sur les 31 patients, 10 ont dû sortir de l'étude : 5 patients n'étaient pas capables de réaliser la tâche, 2 patients ne souhaitaient plus participer à l'étude, 1 patient était douloureux et présentait des troubles visuels, et 2 patients ont été exclu de l'étude. Les caractéristiques des 21 patients ayant participé à l'entièreté de l'étude sont repris dans les Tableaux 1 et 2.

1.2. Study design

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo (RCT), en cross-over, chez des patients présentant un déficit moteur du membre supérieur. L'expérience est divisée en 2 séries comprenant chacune 2 sessions (Figure 2).

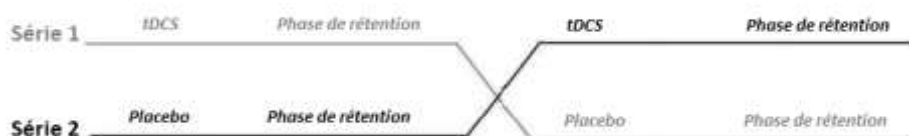


Figure 2| Etude en cross-over. Tous les patients reçoivent une stimulation tDCS réelle et placebo.

Tableau 1 | Caractéristiques de la population étudiée

Sexe		
Masculin	16 patients	76%
Féminin	5 patients	24%
Age		
18-50 ans	2 patients	9.5%
50-70 ans	11 patients	52.5%
> 70 ans	8 patients	38%
Temps écoulé depuis AVC		
6-12 mois	5 patients	23.8%
1-3 ans	3 patients	14.3%
> 3 ans	13 patients	61.9%
Localisation de l'AVC		
Cortical	9 patients	42.8%
Sous-cortical	12 patients	57.2%
Latéralité de l'AVC		
Membre dominant	7 patients	33.3%
Membre non-dominant	14 patients	66.7%
Déficit moteur initial du membre supérieur		
Fonction quasi-normale	11 patients	52.4%
Main utilisable	7 patients	33.3%
Main non-utilisable	3 patients	14.3%

Tableau 2 | Caractéristiques de base des patients (n = 21)

Patients	Sexe	Age	Temps écoulé depuis AVC	Localisation AVC	Fonction du membre supérieur	Latéralité AVC
1	M	62 ans	1-3 ans	C	(Quasi-) normale	ND
2	F	52 ans	6-12 mois	C	Main inutilisable	D
3	F	73 ans	1-3 ans	SC	Main inutilisable	ND
4	M	62 ans	> 3 ans	SC	(Quasi-) normale	ND
5	M	76 ans	> 3 ans	SC	Main utilisable	D
6	M	63 ans	> 3 ans	C	Main utilisable	D
7	M	66 ans	> 3 ans	SC	(Quasi-) normale	D
8	M	69 ans	> 3 ans	SC	Main utilisable	ND
9	M	70 ans	> 3 ans	C	(Quasi-) normale	ND
10	M	71 ans	> 3 ans	C	(Quasi-) normale	ND
11	F	62 ans	6-12 mois	SC	Main inutilisable	ND
12	M	76 ans	> 3 ans	SC	(Quasi-) normale	ND
13	M	80 ans	1-3 ans	SC	(Quasi-) normale	ND
14	M	77 ans	> 3 ans	C	(Quasi-) normale	D
15	M	62 ans	> 3 ans	C	(Quasi-) normale	ND
16	F	75 ans	> 3 ans	C	(Quasi-) normale	ND
17	M	78 ans	6-12 mois	SC	(Quasi-) normale	ND
18	M	61 ans	> 3 ans	SC	Main utilisable	ND
19	M	61 ans	> 3 ans	C	Main utilisable	ND
20	F	45 ans	6-12 mois	SC	Main utilisable	D
21	M	47 ans	6-12 mois	SC	Main utilisable	D

M = masculin ; F = féminin ; C = cortical ; SC = sous-cortical ; ND = non-dominant ; D = dominant.

Durant l'expérience, les patients sont confortablement installés devant un écran d'ordinateur et tiennent une souris d'ordinateur dans chaque main. Durant la 1^{ère} session, une stimulation par dual-tDCS ou placebo est appliquée pendant que les patients réalisent une tâche motrice bimanuelle complexe. Lors de cette tâche, les patients doivent bouger un curseur à travers un circuit à l'aide des deux souris d'ordinateur, l'une se déplaçant verticalement, l'autre horizontalement. Cette tâche doit être réalisée le plus vite possible, c'est-à-dire en réalisant le plus de tours de circuit possible durant le temps imparti, et le plus précisément possible, c'est-à-dire sans dépasser les contours du circuit. La 2^e session se déroule une semaine plus tard et correspond à une phase de rétention. Durant cette session, les patients réalisent à nouveau la tâche apprise avec le même type de stimulation. La deuxième série se déroule de la même manière, mais avec l'autre type de stimulation. Ainsi, les patients ayant reçu une stimulation placebo lors de la première série recevaient la dual-tDCS lors de la seconde série, et inversement.

La première session de chaque série est divisée en six phases successives :

- (1) La phase de **familiarisation** permet aux patients de s'entraîner pendant 1min sur une version simple de la tâche motrice à réaliser (forme simple du circuit – Figure 3A).
- (2) La phase « **baseline** » consiste à réaliser une tâche motrice complexe durant 3 blocks de 1 minute, avec 30 secondes de repos entre chaque block. A partir de cette phase, les circuits utilisés sont plus complexes (Figure 3B).
- (3) Lors de la phase « **training** », les patients réalisent la tâche motrice pendant 30 minutes, avec 30 secondes de repos toutes les minutes. Durant cette phase, les patients reçoivent soit une stimulation placebo, soit la dual-tDCS.
- (4) La phase « **after** » est réalisée tout de suite après la phase d'entraînement et consiste à performer la même tâche durant 3 blocks de 1 minute, avec 30 secondes de repos entre chaque block.
- (5) La phase « **after 30** » est réalisée 30 minutes après la phase « training ». Durant cette phase, les patients réalisent la même tâche durant 3 blocks de 1 minute, avec 30 secondes de repos entre chaque block.
- (6) La phase « **after 60** » est identique à la phase « after 30 » et est réalisée 60 minutes après la phase « training ».

Les phases after 0, 30 et 60 correspondent à des phases de rétention précoce.

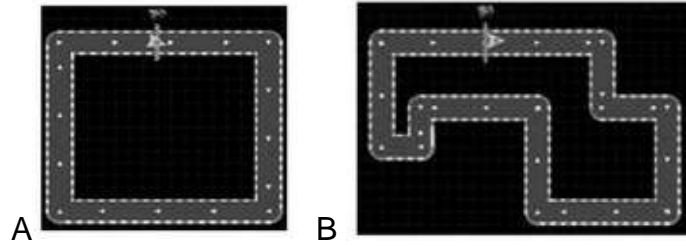


Figure 3 / A. Circuit simplifié utilisé durant la phase de familiarisation. B. Circuit plus complexe utilisé durant les phases baseline, training, after, after 30, after 60, rétention 1 et rétention 2.

La deuxième session de chaque série est divisée en trois phases successives :

- (1) Les phases « **rétention 1** » et (2) « **rétention 2** » correspondent à des phases de rétention tardive et sont identiques aux phases « after 30 » et « after 60 ».
- (3) Après une courte pause de 7-8 minutes, les patients passent à la phase « **nouveau circuit** », qui consiste à réaliser une version alternative de l'exercice afin de tester l'effet de généralisation sur un circuit inconnu. Ce circuit possède la même longueur et le même niveau de difficulté que les circuits connus.

1.3. Dual-tDCS

La tDCS délivre un courant direct de basse intensité entre deux électrodes de 5cm sur 7cm. Ces électrodes sont contenues dans des éponges qui sont typiquement humidifiées avec une solution de NaCl 0.9%, puis placées sur le scalp au niveau des zones C3 ou C4 du Système International 10-20, correspondant à M1. L'électrode positive (anode) est positionnée sur l'aire motrice primaire (M1) ipsilésionnelle et l'électrode négative (cathode) est positionnée sur M1 contralésionnelle, le but étant d'augmenter l'excitabilité de l'hémisphère lésé et de diminuer celle de l'hémisphère sain. La stimulation transcrânienne à courant direct est appliquée durant la phase training, c'est-à-dire durant 30 minutes, à une intensité de 1mA. Lors de la stimulation, les patients peuvent ressentir une sensation de chatouillement au niveau du scalp durant quelques secondes.

1.4. Apprentissage moteur

L'apprentissage moteur est défini comme une amélioration des performances motrices liée à l'entraînement et se traduit par une amélioration à long terme de la vitesse et de la précision des mouvements, ou de l'amélioration d'un des deux paramètres sans aggravation

simultanée du second paramètre (Lefebvre et al., 2013). En effet, selon la loi de Fitts, il existe un compromis entre vitesse et précision (« **speed/accuracy tradeoff** » ou SAT) lors de la réalisation d'un mouvement. Ainsi, lorsqu'un mouvement est réalisé plus rapidement, le nombre d'erreurs a tendance à être plus important. De même, lorsqu'on cherche à réaliser un mouvement de manière plus précise, on a tendance à l'effectuer plus lentement (Heitz, 2014). Avec de l'entraînement, les mouvements d'une tâche spécifique deviennent à la fois plus rapides et plus précis, ce qui se traduit par un shift du SAT (**Figure 4**).

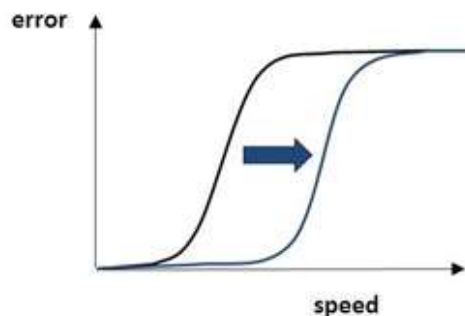


Figure 4 | L'apprentissage moteur se traduit par un shift vers la droite du speed/accuracy tradeoff (SAT).

Pour pouvoir évaluer les performances motrices des patients, deux paramètres ont donc été mesurés : La vitesse et l'erreur, où l'erreur est définie comme la surface entre la trajectoire du curseur et le milieu du circuit. Pour chaque phase, la moyenne de la vitesse et la moyenne de l'erreur ont été calculées. Sur base de ces données, nous avons pu calculer le SAT de chaque phase de chaque série en utilisant la formule : $SAT = \text{vitesse}/\text{erreur}$. Les valeurs obtenues sont ensuite utilisées pour calculer l'indice d'apprentissage.

L'**indice d'apprentissage** (learning index ou LI) permet d'apprécier l'évolution des performances motrices des patients au cours du temps et se calcule sur base de la formule : $\text{Learning index} = [(\text{SAT phase} - \text{SAT baseline})/\text{SAT baseline}] \times 100$. Le LI est calculé pour chaque phase (training, after, after 30, after 60, rétention 1, rétention 2) et le pourcentage obtenu représente l'évolution des performances motrices par rapport à la baseline pour une phase donnée. Une augmentation du learning index au cours du temps reflète donc une amélioration de l'apprentissage moteur par rapport à la phase baseline.

Les résultats sont repris dans le Tableau 4 et sous forme de graphique (Graphique 1).

1.5. Analyse statistique

L'hypothèse a été testée au moyen d'une analyse de **régression linéaire mixte**. Le modèle linéaire permet de décrire la relation entre une variable dépendante et plusieurs variables indépendantes, et de déterminer la force de cette relation. Dans ce cas-ci, la variable indépendante correspond à l'individu et traduit la variabilité liée à chaque sujet. La variable dépendante correspond à ce que l'on mesure, c'est-à-dire le SAT. Ce modèle statistique permet de prendre en compte plusieurs mesures par patient ainsi que le temps qui passe, ce qui lui offre un avantage par rapport à d'autres tests statistiques (ex : rmANOVA).

Les résultats de la régression linéaire mixte sont repris dans le Tableau 3.

2. Résultats

Tous les patients intégrés à l'étude ont participé aux 2 sessions de chaque série. Aucun effet secondaire notable n'a été observé durant l'étude.

2.1. Régression linéaire mixte

Tableau 3 Résultats de la régression linéaire mixte comparant la progression baseline – rétention entre les stimulations placebo et réelle

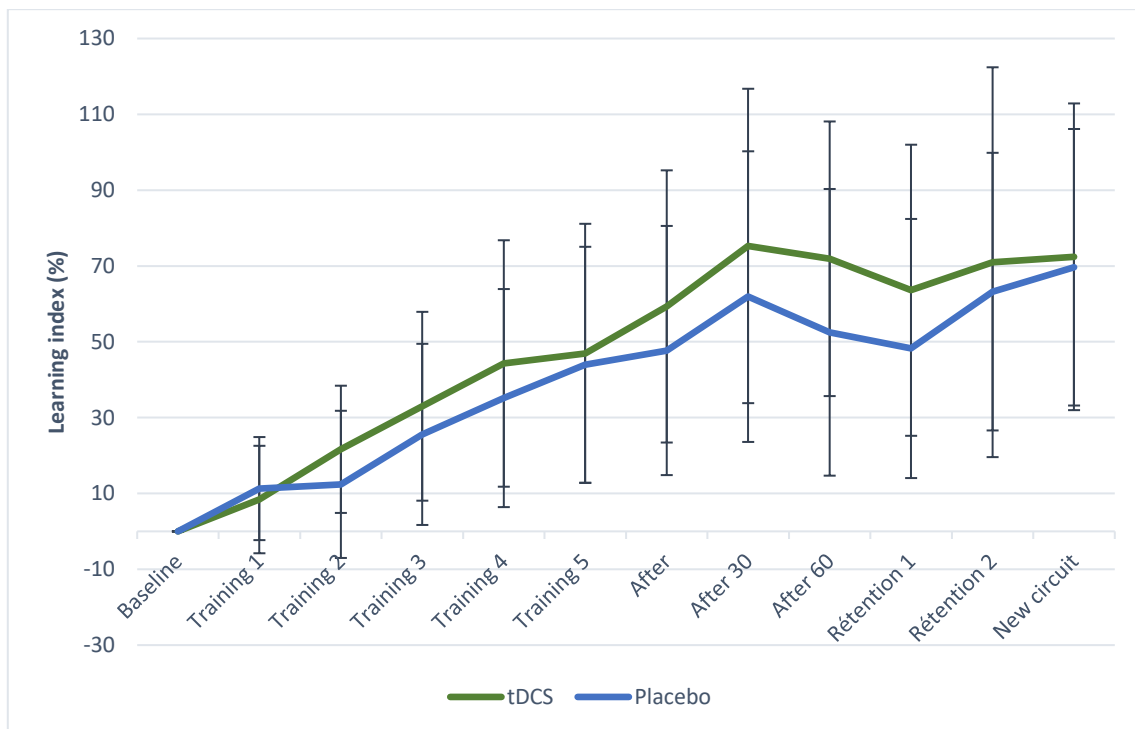
	Value	Erreur standard	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-0.790	0.124	61	-6.35	0.00000
Rétention	0.558	0.068	61	8.25	0.00000
Rétention : stimulationR	0.063	0.078	61	0.80	0.42619

La régression linéaire mixte ne montre pas d'effet significatif de la dual-tDCS sur l'amélioration de l'apprentissage moteur, par rapport à la stimulation placebo ($p = 0.42619$). Il y a par contre un apprentissage bimanuel clair dans les deux conditions de stimulation (réelle et placebo).

La *p-value* mesure la puissance de la preuve vis-à-vis de l'hypothèse nulle, c'est-à-dire l'hypothèse que la tDCS n'améliore pas l'apprentissage moteur par rapport à une stimulation placebo lors de la réalisation d'une tâche motrice bimanuelle. La *p-value* correspond à une probabilité. On considère qu'un résultat est significatif lorsque la *p-value* est < 0.05 .

2.2. Evolution du learning index

Une semaine après la phase Training, c'est-à-dire lors de la phase Rétention 1, le learning index (LI) augmente de manière importante après la dual-tDCS ($63\% \pm 38$; moyenne \pm écart-type), mais pas de manière significative par rapport à la stimulation placebo ($48\% \pm 34$; $p = 0,2440$) (Graphique 1). A la phase de Rétention 1, une dégradation du LI n'a été observé que chez un seul patient suite à la stimulation placebo (Tableau 4). Lors de la phase Rétention 2, le même type de résultats est retrouvé (dual-tDCS : $71\% \pm 51$; placebo : $63\% \pm 36$; $p = 0,576$). Néanmoins, l'augmentation des performances entre les phases Rétention 1 et Rétention 2 est un peu plus importante lors de la stimulation placebo (+ 15%) que lors de l'application de la dual-tDCS (+7%).



Graphique 1| Evolution de l'apprentissage moteur bimanuel lors d'une stimulation placebo et dual-tDCS. Le graphique montre l'évolution du LI durant la phase d'intervention (baseline, training, after, after 30, after 60) et une semaine plus tard durant la phase de rétention (recall 1, recall 2, new circuit).

Entre la phase de Training et la phase de Rétention 1, on observe une diminution du learning index. Cette diminution est plus importante après la dual-tDCS ($-5\% \pm 12$) qu'après la stimulation placebo ($-0.5\% \pm 20$), mais ces résultats ne sont pas significatifs ($p = 0.38$).

Learning index (%)											
	Training 1	Training 2	Training 3	Training 4	Training 5	After	After 30	After 60	Rétention 1	Rétention 2	New circuit
Placebo											
1	27	37	30	68	88	47	101	97	94	117	117
2	7	31	53	54	30	74	74	89	64	52	95
3	9	16	21	23	20	37	70	70	38	64	66
4	13	20	25	38	45	61	91	59	69	87	92
5	-3	-3	-5	-10	-14	-0,2	-7	-2	5	7	14
6	26	8	24	32	37	30	1,4	5,6	40	60	35
7	12	2	16	47	60	73	126	130	136	158	157
8	23	10	9	26	68	35	80	62	23	74	66
9	5	-3	5	25	34	23	40	49	34	38	40
10	13	13	28	25	49	64	76	69	26	57	52
11	20	0,4	30	31	39	59	52	50	31	34	54
12	-3	16	43	49	60	40	94	21	83	75	69
13	25	8	18	28	25	16	24	41	5	51	76
14	-6	-5	0,2	0,3	-2	5	17	-8	-4	-7	18
15	21	27	62	89	77	97	112	100	75	71	94
16	-15	-27	-25	-28	-20	-11	3	3	37	32	26
17	-16	-14	9	35	47	45	42	32	36	62	68
18	9	4	25	8	54	53	67	40	57	84	87
19	26	28	48	53	56	55	76	38	37	53	54
20	16	32	41	61	66	68	54	49	34	47	52
21	28	60	80	84	104	131	107	108	93	112	131
Moyenne	11	12	25	35	44	8	62	53	48	63	70
Ecart-type	14	19	24	29	31	33	38	38	34	37	36
tDCS											
1	-1	8	26	55	73	101	109	105	105	219	155
2	5	-9	-5	-2	10	63	32	39	29	35	7
3	-6	23	30	52	41	74	109	89	57	66	60
4	24	34	53	61	79	104	97	102	79	65	94
5	18	17	-7	36	18	37	38	26	56	46	37
6	7	9	26	16	11	9	-1	16	5	24	20
7	24	36	44	45	50	37	44	40	37	72	80
8	18	29	28	53	42	60	101	79	60	62	88
9	13	4	26	36	24	30	75	60	31	36	44
10	22	41	47	49	71	72	86	87	88	84	99
11	6	13	13	23	26	55	71	60	36	24	36
12	20	56	103	92	109	103	103	116	143	161	143
13	-29	26	56	137	135	136	179	130	130	163	134
14	-2	3	21	-6	5	11	9	6	22	48	33
15	-0,7	0,5	30	32	40	33	72	37	37	38	70
16	-8	7	12	6	30	18	32	88		19	48
17	9	27	17	59	22	36	57	53	32	57	44
18	1	34	27	37	46	58	80	59	24	44	56
19	5	22	26	34	28	35	68	98	103	75	83
20	35	49	71	83	89	119	119	130	95	101	114
21	16	25	49	32	37	55	101	90	64	52	76
Moyenne	8	22	33	44	47	59	75	72	64	71	72
Ecart-type	14	17	25	33	34	6	41	36	38	51	40

Tableau 4| Evolution du LI, exprimé en pourcentage, lors d'une dual-tDCS réelle et placebo. Les patients sont numérotés de 1 à 21 en suivant le même ordre que le Tableau 2.

Après avoir réalisé les phases de Rétention 1 et 2, les patients ont été confronté à un nouveau circuit afin de mettre en évidence un éventuel effet de généralisation. Les résultats montrent une augmentation très similaire du LI lors d'une stimulation placebo ($5\% \pm 11$) par rapport à la dual-tDCS ($3\% \pm 13$). Cette augmentation n'est de nouveau pas significative ($p = 0.5922$).

3. Discussion

Nous avons émis l'hypothèse que l'application bilatérale de la tDCS au niveau de M1 chez des patients en phase chronique de l'AVC réalisant une tâche bimanuelle complexe permettait d'améliorer l'apprentissage moteur bimanuel. Les résultats montrent une amélioration plus importante de l'apprentissage moteur avec la dual-tDCS réelle (+64%) par rapport à la placebo (+48%), mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,42619$).

Ces résultats contrastent avec une étude antérieure (Figure 5), réalisée par Lefebvre et al. (2013) sur 18 patients post-AVC pour étudier l'impact de la tDCS, cette fois-ci lors de la réalisation d'une tâche unimanuelle n'utilisant que le membre parétique. Cette étude montre que, lorsqu'on applique la dual-tDCS pendant 30 minutes sur les aires motrices primaires chez des patients AVC chroniques pendant qu'ils réalisent une tâche complexe avec le membre parétique, on observe : 1) Une amélioration rapide et significative de l'apprentissage moteur, 2) Une augmentation de la qualité de l'apprentissage moteur, par augmentation du SAT, 3) Une rétention à long terme des compétences motrices, 4) Une généralisation de l'amélioration des performances à des tâches non réalisées.

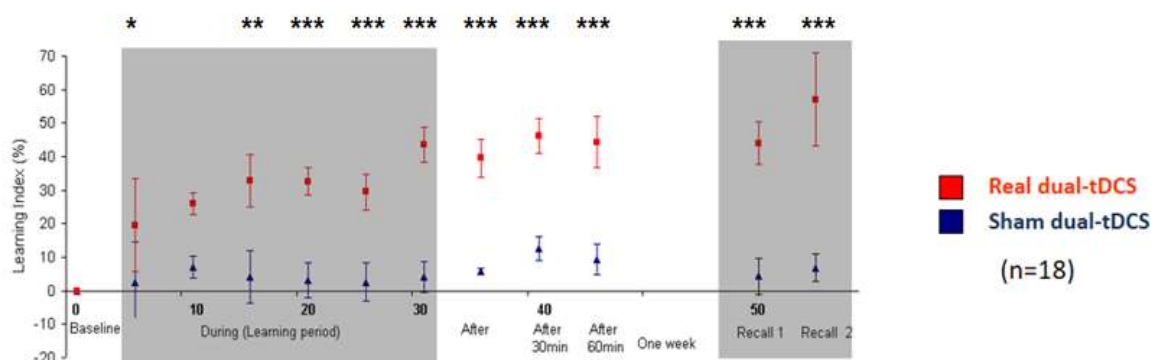


Figure 5| Evolution de l'apprentissage moteur lors de l'application de la dual-tDCS et d'une stimulation placebo. Le LI est amélioré de manière significative lors de l'application de la dual-tDCS par rapport à la stimulation placebo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.001$. (Lefebvre et al., 2013).

3.1. Tâche unimanuelle vs bimanuelle

Chez les individus sains, la majorité des activités quotidiennes impliquent l'utilisation coordonnée des deux mains (Bailey et al., 2015). Pendant longtemps, les cliniciens ont considéré la coordination bimanuelle comme une simple addition de deux mouvements unimanuels, or le fait de travailler chaque bras individuellement ne revient pas à effectuer le même mouvement dans des conditions bimanuelles (McCombe & Whitall, 2008).

Les mouvements coopératifs des mains sont des mouvements bimanuels complexes qui font intervenir un mécanisme appelé couplage neuronal, qui est spécifique à une tâche et permet la coordination entre les deux membres (Swinnen, 2002). De nombreuses régions cérébrales sont connectées entre elles par l'intermédiaire du corps calleux et contrôlent les mouvements bimanuels des membres supérieurs. La CIMT est la technique de rééducation la plus étudiée pour améliorer la récupération fonctionnelle du membre parétique, or cette méthode n'utilise pas le concept de couplage inter-membres et ne permet qu'une amélioration limitée des mouvements coopératifs des mains (Dietz & Schrafl-Altarmatt, 2016). Un réentraînement bimanuel est donc nécessaire pour induire le couplage inter-membres et améliorer les performances motrices d'une tâche bimanuelle (McCombe & Whittall, 2008). Après un AVC, le couplage neuronal est préservé, mais l'inhibition excessive de l'hémisphère lésé provoque un déficit dans la réalisation de tâches bimanuelles, qui se présente sous la forme d'une asymétrie et d'une diminution de la coordination (Dietz, 2011 ; Arya & Pandian, 2014). L'entraînement bimanuel permet de faciliter l'activation de la voie corticospinale ipsilatérale et permet donc à l'hémisphère contralésionnel d'améliorer la fonction du membre parétique (Mudie & Matyas, 2000).

Le corps calleux est une structure essentielle pour la communication interhémisphérique qui possède un rôle excitateur et inhibiteur (Bloom and Hynd, 2005). Lors de la réalisation de mouvements unimanuels, l'hémisphère contralatéral est activé et inhibe l'hémisphère ipsilatéral pour empêcher la production de mouvements en miroir (Murase et al., 2004). Grâce à l'effet inhibiteur du corps calleux, seul l'hémisphère contralatéral est activé. Par contre, lors de la réalisation de mouvements bimanuels, les deux hémisphères sont activés et des interactions à la fois inhibitrices et excitatrices entre les hémisphères sont nécessaires pour produire les mouvements (Liuzzi et al., 2011). L'application de la cathode sur l'hémisphère ipsilésionnel interfère donc avec la coordination des mouvements bimanuels, puisque les deux hémisphères ne sont plus activés ensemble. Cette interférence pourrait expliquer les discordances entre les résultats de l'étude unimanuelle de Lefebvre et al. (2013) et la nôtre.

3.2. Rôle de l'hémisphère contralésionnel

Bien que la tDCS semble être une technique de neuroréhabilitation prometteuse, on observe des résultats très discordants selon les études, notamment en ce qui concerne l'inhibition de l'hémisphère sain. En effet, certaines études montrent des effets plutôt positifs sur la fonction du membre supérieur (Fregni et al., 2005 ; Boggio et al., 2007 ; Grefkes et al., 2010 ; Kim et

al. 2010), tandis que d'autres montrent des effets délétères (Johansen-Berg et al., 2002 ; Murase et al., 2004 ; Lotze et al. 2006 ; Ackerley et al., 2010 ; Bestmann et al., 2010), voire pas d'effet du tout (Talelli et al., 2006). Les différences au niveau de la contribution de l'hémisphère sain dans le contrôle du membre parétique pourraient expliquer la discordance de ces résultats (Bradnam et al., 2012).

3.2.1. Activation bilatérale lors des mouvements unimanuels

La voie corticospinale prend son origine dans le cortex moteur prérolandique et se termine sur les interneurons de la moelle et, pour un petit nombre de fibres, directement sur les motoneurons de la corne antérieure (Cambier et al., 2012). La majorité des fibres corticospinales croisent la ligne médiane au niveau de la pyramide bulbair, mais environ 10-20% des fibres ne décussent pas et forment la voie corticospinale ipsilatérale (Chollet et al., 1991). Le membre supérieur est donc innervé par des projections venant du cortex moteur contralatéral, essentiellement, ainsi que du cortex moteur ipsilatéral.

Les mouvements sont soumis à un contrôle contralatéral, ce qui signifie que les mouvements de la main droite sont associés à une activation du cortex moteur gauche et les mouvements de la main gauche sont associés à une activation du cortex moteur droit (Verstynen et al., 2004). Néanmoins, chez les individus sains, les projections ipsilatérales semblent également avoir un rôle fonctionnel lors de la réalisation de mouvements unimanuels complexes (Verstynen et al., 2004 ; Hummel et al., 2003). Des études montrent que l'application de la TMS au niveau du cortex moteur permet d'obtenir des potentiels évoqués moteurs non seulement dans les muscles du membre contralatéral, mais également au niveau du membre ipsilatéral (Tinazzi & Zanette, 1998). L'implication de l'hémisphère ipsilatéral dans les mouvements unimanuels a également été mise en évidence dans une étude de Cramer et al. en utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale (Cramer et al., 1999). Sur base de cette observation, Di Pino et al (Di Pino et al., 2014) ont émis l'hypothèse que le cerveau de patients victimes d'un AVC pouvait traiter les mouvements du membre parétique de la même manière que les mouvements unimanuels complexes, c'est-à-dire en recrutant des aires motrices « additionnelles ». En effet, les mouvements du membre parétique peuvent s'accompagner d'une activation étendue de l'hémisphère sain, qui surpasse l'activation que l'on peut observer chez des individus sains qui réalisent les mêmes mouvements (Maganotti et al., 2002 ; Cicinelli et al., 2003 ; Shimizu et al., 2002).

3.2.2. Réserve fonctionnelle

La réserve fonctionnelle fait référence aux circuits neuronaux qui ont été épargnés lors de l'AVC et qui contribuent à la récupération fonctionnelle. Les structures les plus importantes pour la récupération fonctionnelle sont les aires motrices corticales et la voie corticospinale de l'hémisphère lésé (Di Pino et al., 2014). Schaechter et Perdue ont démontré l'existence d'une relation linéaire entre l'étendue des lésions des fibres corticospinales de l'hémisphère ipsilésionnel et l'augmentation de l'activité de l'hémisphère contralésionnel lors de l'utilisation de la main parétique (Schaechter & Perdue, 2008). En effet, on remarque que plus la lésion ischémique est importante, plus est important le recrutement des aires (pré-)motrices et de la voie corticospinale contralésionnelles (Figure 5).

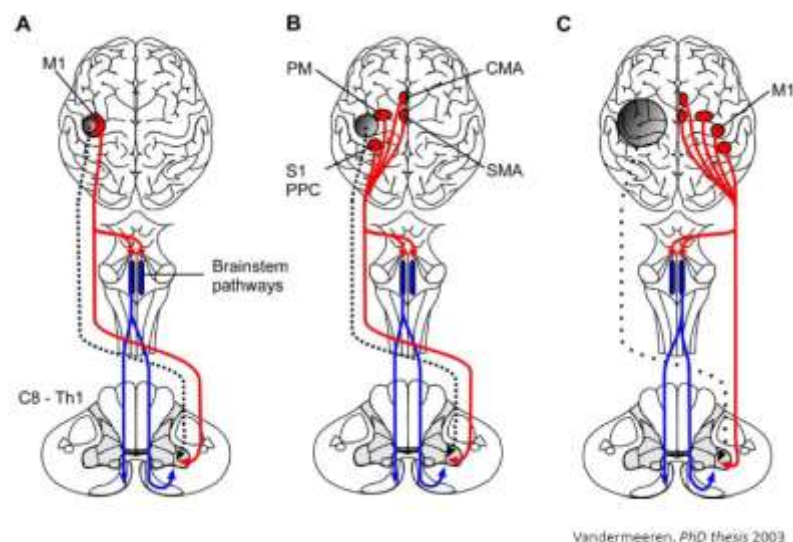


Figure 6 | A. Une lésion de petite taille entraîne essentiellement un recrutement du cortex moteur péri-lésionnel. B. Une lésion plus grande nécessite le recrutement des aires motrices secondaires ipsilésionnelles. C. Une lésion très importante entraîne le recrutement d'aires motrices, primaires et secondaires, au niveau de l'hémisphère contralésionnel.

Après un AVC, lorsque la zone infarctée est de petite taille (5-15% de l'hémisphère), la récupération motrice provient essentiellement d'un remaniement du tissu péri-lésionnel. Par contre, lorsque la lésion est plus importante, les voies corticospinales sont plus endommagées et la récupération motrice est surtout liée au recrutement des aires (pré-) motrices secondaires, voire de régions situées dans l'hémisphère contralésionnel, si la lésion est très importante (Brown et al., 2009).

3.2.3. Modèles de récupération fonctionnelle

L'approche standard de la stimulation cérébrale non-invasive se base sur le **modèle de compétition interhémisphérique** et consiste à augmenter l'excitabilité du cortex moteur ipsilésionnel et/ou diminuer l'excitabilité du cortex moteur contralésionnel. Néanmoins, il s'agit d'une approche très simplifiée qui ne s'applique pas à tous les patients post-AVC (Di Pino et al., 2014). En effet, si l'inhibition du cortex moteur sain permet d'améliorer la fonction du membre parétique chez les patients présentant un déficit léger, cette inhibition semble au contraire avoir un effet délétère sur la fonction motrice des patients présentant un déficit modéré à sévère (Bradnam et al, 2012 ; Sankarasubramanian et al., 2017).

Alors que le modèle de compétition interhémisphérique suggère que l'hémisphère sain augmente les déficits moteurs en inhibant de manière excessive l'hémisphère lésé, le **modèle de la vicariance** suggère tout à fait l'opposé. Selon ce dernier, les circuits neuronaux épargnés par l'ischémie peuvent suppléer aux fonctions des aires cérébrales qui ont été endommagées et cela passe également par un recrutement de l'hémisphère contralésionnel. Ce modèle permet de comprendre pourquoi l'application de la cathode sur l'hémisphère sain peut entraîner un effet délétère lorsque la lésion est modérée à sévère (Di Pino et al., 2014 ; Bradnam et al., 2012). Chez ces patients, la récupération motrice repose davantage sur l'activité de l'hémisphère sain et le fait de l'inhiber serait donc contre-productif (Di Pino et al., 2014).

Etant donné que la localisation des lésions, la taille des lésions, la quantité de tissu fonctionnel résiduel, varient chez tous les patients, il n'est pas possible de définir un modèle unique de récupération fonctionnelle. En effet, lorsque la réserve fonctionnelle est importante, le modèle de compétition interhémisphérique sera plus adapté pour prédire la récupération, alors que si la réserve fonctionnelle est faible, on se basera plutôt sur le modèle de la vicariance. Il faut donc combiner ces deux modèles pour former un nouveau modèle, appelé modèle bimodal. Selon Di Pino *et al*, les protocoles de stimulation cérébrale non-invasive devraient se baser sur la réserve fonctionnelle, le type d'AVC (ischémique ou hémorragique), et la phase de l'AVC (aiguë, subaiguë, ou chronique) (Di Pino et al., 2014).

3.2.4. Application de l'anode sur le cortex cérébral sain

Puisque les patients qui présentent une lésion modérée à sévère reposent davantage sur le cortex moteur sain pour soutenir la fonction du membre parétique, on peut supposer que la stimulation du cortex moteur primaire (M1) contralésionnel serait plus bénéfique pour ces patients.

En se basant sur le modèle bimodal, Bradnam et al. (2012) ont émis l'hypothèse que les effets liés à la suppression de l'excitabilité de M1 contralésionnel dépendent de l'intégrité du tractus corticospinal venant de l'hémisphère lésé. Les résultats de cette étude montrent une amélioration de la fonction motrice du membre supérieur chez les patients avec un déficit léger lors de l'inhibition de M1 contralésionnel et, au contraire, un effet délétère chez les patients présentant un déficit modéré à sévère.

Une étude plus récente, réalisée par Sankarasubramanian et al. (2017), montre également un effet bénéfique de l'approche standard (inhibition de M1 contralésionnelle) chez les patients avec un déficit léger et un effet bénéfique de la facilitation du cortex prémoteur dorsal contralésionnel (cPMd) chez les patients avec un déficit modéré à sévère. Le tractus corticospinal reçoit les fibres du cortex moteur primaire, principalement, mais également les fibres du cortex prémoteur ventral, du cortex prémoteur dorsal, et de l'aire motrice supplémentaire (Schulz et al., 2012). Selon différentes études, la stimulation du cPMd contribue, plus que toute autre région contralésionnelle, à la récupération fonctionnelle du membre parétique, surtout quand le déficit est important (Ward et al., 2003 ; Sankarasubramanian et al., 2017 ; Bestmann et al., 2010 ; Lotze et al. 2006).

3.2.5. Evaluation de l'intégrité du tractus corticospinal de l'hémisphère lésé

Afin de déterminer le type d'intervention le plus optimal pour chaque patient, les protocoles de stimulation cérébrale non-invasive doivent tenir compte de l'intégrité du tractus corticospinal de l'hémisphère lésé et du degré de contribution de l'hémisphère contralésionnel dans le contrôle du membre parétique. L'intégrité du tractus corticospinal peut être évaluée d'un point de vue structurelle en utilisant l'IRM par tenseur de diffusion (DTI, diffusion tensor imaging). La séquence de diffusion est sensible aux mouvements des molécules d'eau au niveau des cellules cérébrales. Lorsque ces cellules meurent, les mouvements des molécules d'eau sont altérés et on peut alors observer une zone hyperintense à l'imagerie (Mullins et al., 2002). La DTI peut quantifier l'intégrité du tractus corticospinal en calculant l'anisotropie fractionnelle d'une zone d'intérêt. Le bras postérieur de la capsule interne représente une région intéressante à étudier car c'est à cet endroit que convergent les fibres du tractus corticospinal du membre supérieur (Stinear et al., 2007). L'intégrité du tractus corticospinal peut également être évaluée d'un point de vue physiologique en mesurant les potentiels évoqués moteurs au niveau du membre parétique suite à l'application de la TMS. L'électroencéphalogramme (EEG) pourrait également aider à sélectionner les protocoles de stimulation en évaluant l'état des aires cérébrales restantes (Di Pino et al., 2014).

3.3. Résolution spatiale de la tDCS

L'application des électrodes se base sur le Système International 10-20, également utilisé lors de la réalisation d'un électroencéphalogramme. Les électrodes sont appliquées sur les zones C3 et C4, qui correspondent normalement aux aires motrices primaires des membres supérieurs. Or, les patients étudiés sont des patients chroniques chez qui on retrouve une réorganisation corticale et donc une représentation différente du membre parétique, ce qui rend cette méthode d'application beaucoup moins précise (Sankarasubramanian et al., 2017). De plus, la tDCS utilise des électrodes relativement larges qui ont tendance à recouvrir une région cérébrale assez importante, qui n'implique pas seulement le cortex moteur primaire (M1) mais également des aires motrices secondaires ou encore le cortex somatosensoriel primaire (S1) (Schlaug et al., 2009). Il est donc difficile de pouvoir stimuler les aires cérébrales d'intérêt « focalement » sans stimuler des régions voisines. Cette pauvre résolution spatiale contribue à la variabilité des résultats observés lors des études utilisant la tDCS, mais elle pourrait également être intéressante dans le cadre de la neurorevalidation du système prémoteur-moteur-somatosensoriel, pour améliorer la motricité du membre parétique.

La tDCS module l'activité d'un réseau d'aires cérébrales interconnectées et n'est donc pas une méthode de stimulation focale (Vandermeeren et al., 2003). Pour augmenter la résolution spatiale, une nouvelle technique de stimulation cérébrale a été développée : La high-definition tDCS (HD-tDCS), qui permet de délivrer le courant électrique de manière plus précise grâce à l'utilisation de réseaux d'électrodes « high-definition » plus petites (Figure 7) (Villamar et al., 2013).

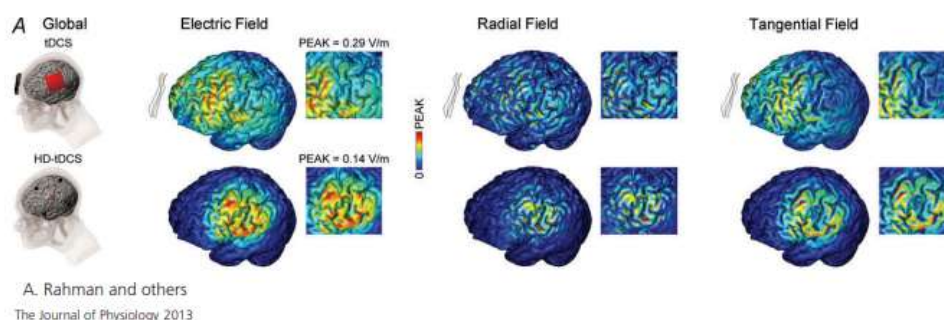


Figure 7| Comparaison de la surface de stimulation de la tDCS et de la HD-tDCS. HD-tDCS permet une stimulation plus focale des aires cérébrales. On retrouve également une différence concernant la direction du courant électrique. En effet, avec la tDCS, la direction du courant est plutôt tangentielle, c'est-à-dire parallèle au cortex moteur, alors qu'avec la HD-tDCS, la direction du courant est plus radiale, c'est-à-dire parallèle aux axes somatodendritiques.

3.4. Variabilité de la récupération motrice

La variabilité des effets de la tDCS peut être liée à l'hétérogénéité de la population étudiée. En effet, de nombreux facteurs contribuent à la variabilité de la récupération motrice, spontanée et facilitée, notamment : l'hémisphère atteint (gauche/droit, dominant/non-dominant), la sévérité initiale du déficit, le site de la lésion (cortical, sous-cortical, lésions profondes de la matière blanche), l'intégrité de la voie pyramidale, l'âge, le sexe, les facteurs génétiques (niveau de BDNF), le temps écoulé depuis l'AVC, ... (Schlaug et al., 2009).

3.5. Limites de l'étude

Cette étude présente certaines limites, notamment la petite taille de l'échantillon. L'échantillonnage est essentiel, puisqu'il n'est pas possible d'étudier tous les patients post-AVC présentant une hémiparésie du membre supérieur, mais il peut favoriser une sous- ou sur-représentation de certaines catégories de la population. Il est donc difficile de généraliser les résultats obtenus à une large population. L'échantillon étudié était également relativement hétérogène en termes de localisation de l'AVC, temps écoulé depuis l'AVC, hémisphère atteint, sévérité du déficit moteur, ... Néanmoins, cette hétérogénéité permet de mieux représenter la population générale, ce qui représente un avantage puisque l'utilisation de la tDCS en neuroréhabilitation clinique concerne une grande diversité de patients.

On retrouve également une grande variabilité concernant le temps écoulé entre la lésion et l'introduction des patients dans l'étude. Comme dit précédemment, la récupération fonctionnelle a surtout lieu durant la phase aiguë de l'AVC, or 66% des patients étudiés ont fait leur AVC plus d'1 an avant le début de l'étude. D'un point de vue pratique, il est compréhensible d'intégrer des patients AVC chroniques dans les études car ces patients sont plus simples à recruter et ont une baseline plus stable, ce qui permet d'attribuer les changements observés aux expériences réalisées (Wolf et al., 1989 ; Krakauer et al., 2012). En effet, durant la phase aiguë de l'AVC, une partie non négligeable de la récupération fonctionnelle a lieu de manière spontanée, il est donc difficile de savoir quel est le véritable impact d'une intervention thérapeutique durant cette phase précoce.

III. Conclusions

Nos résultats montrent que l'approche standard de la dual-tDCS, basé sur le modèle de compétition interhémisphérique, n'a pas d'effet significatif sur l'apprentissage moteur lors de la réalisation d'une tâche bimanuelle. Ces résultats contrastent avec d'autres résultats observés dans la littérature pour des tâches unimanuelles, ce qui confirme l'hypothèse qu'il n'existe pas un modèle de stimulation unique s'appliquant à tous les patients.

Le modèle de compétition interhémisphérique et le modèle de la vicariance fonctionnelle sont des modèles de réorganisation très simplifiés, opposés, qui ne doivent pas être utilisés seuls pour déterminer le type de stimulation à appliquer. Pour déterminer l'approche la plus adéquate, il est nécessaire de prendre en compte l'intégrité du tractus corticospinal et donc le degré de dépendance au cortex moteur contralésionnel. La DTI et la TMS sont deux techniques capables d'évaluer l'intégrité des fibres corticospinales de l'hémisphère lésé et de nous guider dans le choix des protocoles.

De nouveaux montages d'électrodes devront également être investigués dans les études futures, notamment l'application de l'anode au niveau de l'hémisphère sain, étant donné le rôle important que celui-ci peut avoir dans la récupération fonctionnelle du membre parétique.

La tDCS classique n'est pas une méthode de stimulation focale, puisqu'elle module l'excitabilité d'un réseau d'aires interconnectées. Une manière d'augmenter la résolution spatiale de la stimulation est l'utilisation de la high-definition tDCS (HD-tDCS).

Un apprentissage moteur a été clairement observé dans les deux conditions de stimulation. L'entraînement bimanuel devrait donc être inclus dans les programmes de neurorevalidation afin de faciliter la coordination inter-membre et d'améliorer la restauration de la fonction du membre supérieur.

IV. Références

- Ackerley S.J., Stinear C.M., Barber P.A., Byblow W.D. (2010). Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. *Stroke*, 41, 1568-1572.
- Albert S.J., Kesselring J. (2011). Neurorehabilitation of stroke. *J. Neurol.*, 259, 817–832.
- Alia C., Spalletti C., Lai S., Panarese A., Lamola G., Bertolucci F., et al. (2017). Neuroplastic changes following brain ischemia and their contribution to stroke recovery: Novel approaches in neurorehabilitation. *Front. Cell. Neurosci.*, 11, 76.
- Allred R.P., Young Kim S., Jones T.A. (2014). Use it and/or lose it – experience effects on brain remodeling across time after stroke. *Frontiers in Human Neurosc.*, 8(379).
- Antal A., Nitsche M.A., Kincses T.Z., Kruse W., Hoffmann K-P, Paulus W. (2014). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur. J. Neurosci.*, 19, 2888–2892.
- Arya K., Pandian S. (2014). Interlimb neural coupling: implications for post-stroke hemiparesis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 57, 696-713.
- Atkinson-Clement C., Eusebio A., Pinto S. (2014). Apprentissage du cerveau : Une approche appliquée de la neuroplasticité. *Orthomalin*, 2.
- Bailey R.R., Klaesner J.W., Lang C.E. (2015). Quantifying real-world upper-limb activity in nondisabled adults and adults with chronic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(10), 969-978.
- Beer S., Clarke S., Diserens K., Engelter S., Müri R., Schnider A., Urscheler N. (2007). Neuroréhabilitation après un accident vasculaire cérébral. *Forum Med Suisse*, 7, 294-297.
- Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F., Ruff C.C., Teo J., Weiskopf N., et al. (2010). The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci.*, 30(36), 11926-11937.
- Bhalla A., Wang Y., Rudd A, Wofle CD. (2013). Differences in outcome and predictors between ischemic and intracerebral hemorrhage: the South London Stroke Register. *Stroke*, 44, 2174-2181.
- Bloom J.S, Hynd G.W. (2005). The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology Review*, 15(2), 59-71.
- Boddington L.J., Reynolds J.N.J. (2017). Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation. *Brain Stimulation*, 10(2), 214-222.

- Boggio P.S., Nunes A., Rigonatti S.P., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Fregni F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.*, 25, 123-129.
- Bradnam L.V., Stinear C.M., Barber P.A., Byblow W.D. (2012). Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cerebral Cortex*, 22, 2662-2671.
- Brown C.E., Aminoltejari K., Erb H., Winship I.R., Murphy T.H. (2009). In vivo voltage-sensitive dye imaging in adult mice reveals that somatosensory maps lost to stroke are replaced over weeks by new structural and functional circuits with prolonged modes of activation within both the peri-infarct zone and distant sites. *J. Neurosci.* 29, 1719–1734.
- Buetefisch C.M., Khurana V., Kopylev L., Cohen L.G. (2004). Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol*, 91, 2110-2116.
- Buetefisch C.M. (2015). Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. *Frontiers in Neurology*, 6(214).
- Califf R.M., Fortin D.F., Tenaglia A.N., Sane D.C. (1992). Clinical risks of thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*, 69(2), 12A-20A.
- Cambier, J. et al. (2012). *Abrégés : Neurologie*, 13^e éd. Paris : Elsevier Masson, 539 pages.
- Caparelli-Daquer E.M., Zimmermann T.J., Mooshagian E., Parra L.C., Rice J.K., Datta A., et al. (2012). A pilot study on effects of 4x1 high-definition tDCS on motor cortex excitability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 735–8.
- Chollet F., Dipiero V., Wise R.J.S., Brooks D.J., Dolan R.J., Frackowiak R.S.J. (1991). The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: A study with positron emission tomography. *Ann Neurology*, 29, 63-71.
- Cicinelli P. et al. (2003). Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke*, 34, 2653-2658.
- Cifu D.X., Steward D.G. (1999). Factors affecting functional outcome after stroke: a critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil*, 80, S35-39.
- Coupar F., Pollock A., Rowe P., Weir C., Langhorne P. (2012). Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rehabil*, 22, 64-71.
- Cramer S.C., Finklestein S.P., Schaechter J.D., Bush G., and Rosen B.R. (1999). Activation of distinct motor cortex regions during ipsilateral and contralateral finger movements. *J Neurophysiol.*, 81, 383–387.
- Datta A., Bansal V., Diaz J., Patel J., Reato D., Bikson M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul*, 2(4), 201–7,7e1.

- DeBow S.B., McKenna J.E., Kolb B., Colbourne F. (2004). Immediate constraint-induced movement therapy causes exacerbates cerebral cortical injury in rats. *Can J Physiol Pharmacol.*, 82, 231-237.
- Demarin V., Morovic S., Béné R. (2014). Neuroplasticity. *Period Biol*, 116 (2), 209-211.
- Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G., Capone F., Ferreri F., Formica D., et al. (2014). Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat. Rev. Neurol.*, 10(10):597-608.
- Dietz V. (2011). Quadrupedal coordination of bipedal gait: implications for movement disorders. *J Neurol* 258, 1406–12.
- Dietz V., Schrafl-Altermatt M. (2016). Control of functional movements in healthy and post-stroke subjects: Rôle of neural interlimb coupling. *Clinical Neurophysiology*. 127, 2286-2293.
- Dmochowski J.P., Datta A., Bikson M., Su Y., Parra L.C. (2011). Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *J Neural Eng*, 8(4), 046011.
- Draganski B., Gaser C., Busch V., Schuierer G., Bogdahn U. May A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 310-312.
- Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G., Wagner T., Ferreira M.J., Lima M.C. et al. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport.*, 16, 1551-1555.
- Fridman E.A., Hanakawa T., Chung M., Hummel F., Leiguarda R.C., Cohen L.G. (2004). Reorganization of human premotor cortex after stroke recovery. *Brain*, 127, 747-758.
- Grefkes C., Nowak D.A., Wang L.E., Dafotakis M., Eickhoff S.B., Fink G.R. (2010). Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal remodeling. *Neuroimage*. 50, 233-242.
- Hara Y. (2015). Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *J Nippon Med Sch*, 82(1).
- Hatem S.M, Saussez G., della Faille M., Prist V., Zhang X., Dispa D., Bleyenheuft Y. (2016). Rehabilitation of motor function after stroke: A multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Front. Hum. Neurosci*, 10, 442.
- Heitz R.P. (2014). The speed-accuracy tradeoff: History, physiology, methodology, and behavior. *Frontiers in Neurosci.*, 8(150).
- Heuschling A., Gazagnes M.D., Hatem S.M. (2013). Accident vasculaire cérébral : de la prise en charge précoce à la rééducation. *Rev. Med. Brux*, 34, 205-10.
- Hlustik P., Solodkin A., Gullapalli R., Noll D., Small S. (2000). Hand motor skill learning generalizes anatomically and behaviorally. *NeuroImage*, 11, S866.

- Humm J.L., Kozlowski D.A., James D.C., Gotts J.E., Schallert T. (1998). Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res*, 783, 286-292.
- Hummel F.C., Cohen L.G. (2006). Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.*, 5 (8), 708-712.
- Hummel F., Kirsammer R., Gerloff C. (2003). Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty or memory load? *Clin. Neurophys.*, 114, 605-613.
- Jablonka J.A., Burnat K., Witte O.W., Kossut M. (2010). Remapping of the somatosensory cortex after a photothrombotic stroke; dynamics of the compensatory reorganization. *Neuroscience*, 165(1), 90-100.
- Jette D.U., Warren R.L., Wirtalla C. (2005) The relation between therapy intensity and outcomes of rehabilitation in skilled nursing facilities. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 86, 373-379.
- Johansen-Berg H., Rushworth M.F., Bogdanovic M.D., Kischka U., Wimalaratna S., Matthews P.M. (2002). The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 14518-14523.
- Jones T.A., Hawrylak N., Klintsova A.Y., Greenough W.T. (1998). Brain damage, behavior, rehabilitation, recovery, and brain plasticity. *Ment. Retard. Dev. D. R.* 4, 231-237.
- Karni A., Meyer G., Jezard P., Adams M., Turner R., Ungerleider L.G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Science*, 377,155-158.
- Karni A., Meyer G., Rey-Hippolito C., Jezard P., Adams M., Turner R., Ungerleider L.G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *PNAS*, 95, 861-868.
- Kidgell D.J., Goodwill A.M., Frazer A.K., Daly R.M. (2013). Induction of cortical plasticity and improved motor performance following unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex. *BMC Neuroscience*, 14, 64.
- Kim D.Y., Lim J.Y., Kang E.K., You D.S., Oh M.K., Oh M.B. Paik N.J. (2010). Effects of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 89, 879-886.
- Kozlowski D.A., James D.C., Schallert T. (1996). Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci*, 16, 4776-4786.
- Krakauer J.W., Carmichael S.T., Corbett D., Wittenberg G.F. (2012). Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? Neurorehabilitation and neural repair.

- Krakauer J.W. (2006). Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Current Opinion in Neurology*, 19, 84-90.
- Krings T., Töpper R., Foltys H., Erberich S., Sparing R., Willmes K., Thron A. (2000). Cortical activation patterns during complex motor tasks in piano players and control subjects. A functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 278, 189-193.
- Kwakkel G., Veerbeek J.M., van Wegen E.E.H., Wolf S.L. (2015). Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol.*, 14(2), 224-234.
- Langhorne P., Coupar F., Pollock A. (2009). Motor recovery after stroke : a systematic review. *Lancet Neurol.*, 8(8), 741-754.
- Lefebvre S., Laloux P., Peeters A., Desfontaines P., Jamart J., Vandermeeren Y. (2013). Dual-tDCS enhances online motor skill learning and long-term retention in chronic stroke patients. *Front in Neurosci.*, 6(343).
- Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F., Paulus W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238-2247.
- Liepert J., Bauder H., Wolfgang H.R., Miltner W.H., Taub E., Weiller C. (2000). Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 31, 1210-1216.
- Liepert J. *et al.* (1998). Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in chronic stroke patients. *Neurosci. Lett*, 250, 5-8.
- Liepert J., Tegenthoff M., Malin J.P. (1995). Changes of cortical motor area size during immobilization. *EEG Clin Neurophysiol*, 97, 382-386.
- Liew S.L., Santarnecchi E., Buch E.R., Cohen L.G. (2014). Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci*, 8, 378.
- Lisman J. E. (2001). Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. *J. Physiol. (Lond.)*, 532, 285–285.
- Liuzzi G., Hörniß V., Hoppe J. *et al.* (2010). Distinct temporospatial interhemispheric interactions in the human primary and premotor cortex during movement preparation. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1323–1331.
- Liuzzi G., Hörnib V., Zimerman M., Gerloff C., Hummel F.C. (2011). Coordination of uncoupled bimanual movements by strictly timed interhemispheric connectivity. *J Neurosci.*, 31, 9111–9117.
- Lotze M., Markert J., Sauseng P., Hoppe J., Plewnia C., Gerloff C. (2006). The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci.*, 26, 6096–6102.

- Loubinoux I., Carel C., Pariente J., Dechaumont S. et al. (2003). Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage*, 20(4), 2166-2180.
- Madhavan S., Shah B. (2012). Enhancing motor skill learning with transcranial direct current stimulation – a concise review with applications to stroke. *Frontiers in psychiatry*, 3 (66).
- Maganotti P. et al. (2002). Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin. Neurophysiol.*, 113, 936-943.
- Maulden S.A., Gassaway J., Horn S., Smout R.J., DeJong G. (2005). Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.*, 86, S34-40.
- Medeiros L.F., de Souza I.C.C, Vidor L.P, de Souza A., Deitos A., Volz M.S. et al. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in psychiatry*, 3, 1-11.
- Mudie M.H., Matyas T.A. (2000). Can simultaneous bilateral movement involve the undamaged hemisphere in reconstruction of neural networks damaged by stroke? *Disabil Rehabil*, 22(1-2), 23-37
- Mullins M.E., Schaefer P.W., Sorensen A.G., Halpern E.F., Ay H., He J., Koroshetz W.J., Gonzalez R.G. (2002). CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 224(2), 353-360.
- Murase N., Duque J., Mazzochio R., Cohen L.G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 55, 400-409.
- Murphy T.H., Corbett D. (2009). Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Reviews*, 10, 861-872.
- Nick S., Ward M.D., Leonardo G. Cohen. (2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol.*, 61, 1844-1848.
- Nitsche M.A., Paulus W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 527.3, 633-639.
- Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U., Schlitterlau A., Liebetanz D., Lang N., et al. (2003a). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC-stimulation. *J. Physiol-London*, 553, 293-301.
- Nitsche M.A., Schauenburg A., Lang N., Liebetanz D., Exner C., Paulus W., Tergau F. (2003b). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J. Cogn. Neurosci.*, 15(4), 619-26.

- Nitsche M.A., Seeber A., Frommann K., Klein C.C., Rochford C., Nitsche M.S. et al. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 568, 291-303.
- Novack T.A., Satterfield W.T., Lyins K., Kolski G., Hackmeyer L., Connor M. (1984). Stroke onset and rehabilitation: time lag as a factor in treatment outcome. *Arch Phys Med Rehabil*, 65, 316-319.
- Nowak D.A., Grefkes C., Ameli, M., Fink G.R. (2009). Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(7), 641–656.
- Nudo R.J. (2011). Neural bases of recovery after brain injury. *J Commun Disord*, 44(5), 515-520.
- Nudo R.J., Wise B.M., Sifuentes F., Milliken G.W. (1996). Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272, 1791-1794.
- Nudo R.J. (1999). Recovery after damage to motor cortical areas. *Curr Opin Neurobiol*, 9, 740-747.
- Ottenbacher K.J., Jannell S. (1993). The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. *Arch Neurol*, 50, 37-44.
- Paolucci S. Antonucci G., Grasso M.G., et al. (2000). Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil*, 81, 695-700.
- Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F., Merabet L.B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu. Rev. Neurosci*, 28, 377-401.
- Pascual-Leone A., Torres F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116, 39-56.
- Pascual-Leone A., Hamilton R., Tormos J.M., Keenan J.P., Catala M.D. (1999). Neuroplasticity in the adjustment to blindness. In Grafman J. & Christen Y., eds, *Neuronal Plasticity: Building a bridge from the laboratory to the clinic*. New York, Springer-Verlag, 94-108.
- Prabhakaran S., Zarah E., Riley C., Speizer A., Chong J.Y., Lazar R.M., et al. (2008). Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 22, 64-71.
- Rahman A., Reato D., Arlotti M., Gasca F., Datta A., Parra L.C., Bikson M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol*. 591.10, 2563-2578.

Risedal A., Zeng J., Johansson B.B. (1999). Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 19, 997-1003.

Rose D.K., Winstein C.J. (2004). Bimanual training after stroke: Are two hands better than one? *Top Stroke Rehabil*, 11(4), 20-30.

Rosendaal F.R. (1999). Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, 353: 1167-1173.

Sankarasubramanian V., Machado A.G., Conforto A.B., Potter-Baker K.A., Cunningham D.A., Varnerin N.M., et al. (2017). Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 128, 892-902.

Schaechter J.D., Perdue K.L. (2008). Enhanced cortical activation in the contralesional hemisphere of chronic stroke patients in response to motor skill challenge. *Cereb Cortex*, 18, 638-647.

Schlaug G., Renga V., Nair D. (2009). Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol.*, 65(12), 1571-1576.

Schulz R., Park C-H, Boudrias M-H, Gerloff C., Hummel F.C., Ward N.S. (2012). Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke. *Stroke*, 43(8), 2248-2251.

Shelton F., Reding M.J. (2001). Effect of lesion localization on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke*, 32, 107-112.

Shimizu T. et al. (2002). Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain*, 125, 1896-1907.

Singer B. & Garcia-Vega J. (2017). The Fugl-Meyer Upper Extremity Scale. *Journal of physiotherapy*, 63, 53.

Smith G.V., Silver K.H., Goldberg A.P., Macko R.F. (1999). "Task-oriented" exercise improves hamstring strength and spastic reflexes in chronic stroke patients. *Stroke*, 30(10), 2112-8.

Stagg C.J., Jayaram G., Pastor D., Kincses Z.T., Matthews P.M., Johansen-Berg H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5), 800-804.

Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R., Coxon J.P., Fleming M.K., Byblow W.D. (2006). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity.

Talelli P., Greenwood R.J., Rothwell J.C. (2006). Exploring Theta Burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*, 118, 333-342.

Taub E., Uswatte G., Elbert T. (2002). New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Reviews*, 3, 228-236.

Taub E., Uswatte G., Mark V.W., Morris D.M. (2006). The learned nonuse phenomenon: Implications for rehabilitation. *Eura. Medicophys.* 42, 241-256.

Tinazzi M., Zanette G. (1998). Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neurosci. Lett.*, 244(3):121-124.

Van der Knaap L.J, Van der Ham I.J. (2011). How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural Brain Research*, 223(1), 211-221.

Vandermeeren Y., Bastings E., Good D., Rouiller E., Olivier E. (2003). Plasticité des aires motrices corticales : progrès récents et perspectives thérapeutiques. *Rev Neurol.*,159, 259-275.

Vandermeeren Y., Lefebvre S. (2015). Combining motor learning and brain stimulation to enhance post-stroke neurorehabilitation. *Neural Regen Res.*, 10(8), 1218-1220.

Villamar M.F., Volz M.S., Bikson M., Datta A., Dasilva A.F., Fregni F. (2013). Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *J Vis Exp*, 77:e50309.

Verstynen T., Diedrichsen J., Albert N., Aparicio P., Ivry R.B. (2004). Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *J Neurophysiol.*, 93: 1209-1222.

Wahl M. and Ziemann U. (2008). The human motor corpus callosum. *Reviews in the Neurosciences*, 9(6), 451-466.

Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. (2003). Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*, 126, 2476- 2496.

Whitall J., McCombe W.S., Silver K.H., Maco R.F. (2000). Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke*, 31(10), 2390-5.

Wolf S.L., Lecraw D.E., Barton L.A., Jann B.B. (1989). Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol.*, 104, 125-132.

Zeiler S.R., Krakauer J.W. (2013). The interaction between training and plasticity in poststroke brain. *Current opinion*, 26, 1-6.