

Titre: Title:	Exploration de la stimulation cérébrale et spinale non invasive : outils prometteurs pour la réadaptation des personnes avec déficits moteurs
Auteur: Author:	Héloïse Bourgeois
Date:	2024
Type:	Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis
Référence: Citation:	Bourgeois, H. (2024). Exploration de la stimulation cérébrale et spinale non invasive : outils prometteurs pour la réadaptation des personnes avec déficits moteurs [Mémoire de maîtrise, Polytechnique Montréal]. PolyPublie. https://publications.polymtl.ca/59199/

Document en libre accès dans PolyPublie

Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/59199/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Marco Bonizzato, Alexander G. Weil, & Dorothy Barthélemy
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

Affiliée à l’Université de Montréal

Exploration de la stimulation cérébrale et spinale non invasive : Outils prometteurs pour la réadaptation des personnes avec déficits moteurs

HÉLOÏSE BOURGEOIS

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l’obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie biomédical

Août 2024

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

Affiliée à l’Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

Exploration de la stimulation cérébrale et spinale non invasive : Outils prometteurs pour la réadaptation des personnes avec déficits moteurs

présenté par **Héloïse BOURGEOIS**

en vue de l’obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d’examen constitué de :

Abolfazl MOHEBBI, président

Marco BONIZZATO, membre et directeur de recherche

Dorothy BARTHÉLEMY, membre et codirectrice de recherche

Alexander G. WEIL, membre et codirecteur de recherche

Yosra CHERNI, membre

DÉDICACE

A mes collègues du bureau, Lison, Rose, Mehdi, Davide, Rima, Remianne...

A mes collègues de Bibliothèques, Antoine, Jana, Elisa

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Marco Bonizzato, Directeur de recherche, pour m'avoir donné l'opportunité de faire ce qui me plaisait et pour avoir écouté mes envies et préférences. Merci de m'avoir soutenue à chaque étape avec tolérance et patience, ainsi que pour l'équipe et la cohésion que tu as su créer et maintenir.

Je remercie également Dorothy Barthelemy, Co-directrice, pour m'avoir fait confiance, pour avoir compris que mon expérience était différente et pour m'avoir laissée faire les choses à ma manière. Je suis particulièrement reconnaissante pour le temps que tu as pris pour combler mes lacunes en neurosciences et m'expliquer les usages éthiques.

Un grand merci à Alexander Weil, Co-directeur, pour ton écoute et pour l'expérience précieuse que tu as partagée.

Je suis également reconnaissante envers le laboratoire SciNeurotech, notamment envers Rose pour m'avoir aidée à trouver mes marques à mon arrivée. Collaborer avec toi sur de nouveaux projets, de manière dynamique et moteur, a été à la fois agréable et stimulant. Je remercie également Rémi pour avoir été une stagiaire très polyvalente, autonome et efficace, ce qui m'a permis de consacrer du temps à l'écriture de ce mémoire.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude au laboratoire Neuromobility, notamment à Mehdi, pour ta sagesse, tes blagues, ton calme et ta capacité à m'expliquer les choses avec clarté.

RÉSUMÉ

La réadaptation est essentielle pour rétablir les capacités physiques et améliorer la qualité de vie des individus atteints de déficiences motrices. Ces individus ont une capacité de déplacement et d'indépendance restreinte. De nouvelles possibilités pour améliorer la réadaptation sont offertes grâce aux progrès récents en neurostimulation, notamment la stimulation transcutanée de la moelle épinière (transcutaneous Spinal Cord Stimulation, tSCS) et la stimulation magnétique transcrânienne (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS). Ce mémoire se focalise sur l'effet de la TMS et de la tSCS sur l'optimisation de la fonction motrice, notamment la marche.

Cette étude est organisée autour de deux projets majeurs. L'étude examine les effets de la TMS sur la démarche de personnes en bonne santé et avec des lésions médullaires. Le deuxième projet examine si la tSCS est sécuritaire et efficace pour les enfants atteints de différents problèmes moteurs. Grâce aux stimulations, nous améliorons notre connaissance du contrôle moteur volontaire et des mécanismes sous-jacents tels que l'excitabilité corticospinale et les modifications de plasticité neuronale.

Les conclusions du premier projet indiquent que le cortex moteur est essentiel dans le contrôle du dégagement du pied pendant la marche et que la TMS peut modifier le mouvement de la jambe. En pédiatrie, les premières observations sur la tSCS chez les enfants avec divers troubles moteurs offrent de nouvelles possibilités pour des maladies complexes comme la myélite.

Ces recherches enrichissent notre compréhension de l'utilisation de la neurostimulation en réadaptation, ouvrant de nouvelles voies pour améliorer les traitements et les résultats thérapeutiques.

ABSTRACT

Rehabilitation is essential to restore physical abilities and improve quality of life for people with motor impairments. These individuals have restricted mobility and independence. New possibilities for improving rehabilitation are offered by recent advances in neurostimulation, including transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS). This article focuses on the effect of TMS and tSCS on optimizing motor function, particularly walking.

The study is organized around two major projects. The first examines the effects of TMS on the gait of healthy people and those with spinal cord injuries. The second project examines whether tSCS is safe and effective for children with different motor problems. Through stimulation, we are improving our understanding of voluntary motor control and underlying mechanisms such as corticospinal excitability and changes in neuronal plasticity.

Findings from the first project indicate that the motor cortex is essential for controlling foot release during walking, and that TMS can modify leg movement. In pediatrics, the first observations of tSCS in children with various motor disorders offer new possibilities for complex diseases such as myelitis.

This research enriches our understanding of the use of neurostimulation in rehabilitation, opening up new avenues for improving treatments and therapeutic outcomes in the medical field.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ.....	v
ABSTRACT	vi
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES FIGURES	x
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xii
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
2.1 Application de neuromodulation pour a réadaptation de faiblesses motrices	3
2.2 Application de TMS chez les personnes ayant une lésion de la moelle épinière	4
2.3 Application de la tSCS chez les personnes ayant des faiblesses motrices	9
2.4 Application de la tSCS chez les enfants avec faiblesse motrice.....	10
CHAPITRE 3 DEMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE :	
ETUDE 1	13
3.1 Ensemble du projet	13
3.2 Objectifs de la recherche	13
3.3 Conception de l'étude	14
3.4 Recrutement participant.....	15
CHAPITRE 4 ARTICLE 1: MODULATION OF LEG TRAJECTORY BY TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION DURING WALKING.....	16
4.1 Title.....	16
4.2 Abstract.....	17
4.3 Background.....	17
4.4 Methods	18
4.5 Results	24
4.6 Discussion.....	30
4.7 Conclusion	33
4.8 Declaration.....	33
4.9 Additional figure.....	34

CHAPITRE 5	PARTICIPANT AVEC LESION DE LA MOELLE EPINIERE : ETUDE 1	36
5.1	Méthodes	36
5.2	Résultat.....	37
5.3	Conclusion.....	41
CHAPITRE 6	TSCS CHEZ LES ENFANTS AVEC FAIBLESSE MOTRICE : ETUDE 2	42
6.1	Justification de l'étude	42
6.2	Objectif de la recherche	42
6.3	Élaboration du Protocole de Recherche.....	42
6.4	Étude Pilote.....	42
6.5	Processus de Consentement Éclairé	43
6.6	Déroulement de l'Étude	43
6.7	Application de la stimulation.....	44
6.8	Analyse et Rapport des Données	45
6.9	Analyse statistique.....	46
6.10	Participant recruté.....	47
6.11	Different type de mouvement.....	47
6.12	Application de la stimulation.....	47
6.13	Résultats sécurités.....	48
6.14	Résultats efficacités	48
6.14.1	Hémiparésie	48
6.14.2	Myélite Transverse	52
6.15	Conclusion	55
CHAPITRE 7	DISCUSSION GENERALE.....	56
CHAPITRE 8	CONCLUSION.....	59
RÉFÉRENCES	60	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Guide de Positionnement des Électrodes : Segment Vertébral Optimal pour la Stimulation Musculaire ciblée de la jambe	44
Tableau 2: Guide de Positionnement des Électrodes : Segment Vertébral Optimal pour la Stimulation Musculaire ciblée du bras	45
Tableau 3: Guide de Positionnement des Électrodes : Segment Vertébral Optimal pour la Stimulation Musculaire ciblée du tronc	45
Tableau 4: Information sur les participant recrutés	47
Tableau 5: Mouvements étudiés et positionnement des électrodes pour le participant 1	48
Tableau 6: Mouvements étudiés et positionnement des électrodes pour le participant 2	50
Tableau 7: Mouvements étudiés et positionnement des électrodes pour le participant 3	52

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1: Différentes phases de la locomotion(Pontes, 2019).....	6
Figure 2.2: Principes neurophysiologiques de base de la stimulation magnétique transcrânienne(Chaves et al., 2021)	8
Figure 2.3: schéma d'application de la tSCS pour un participant avec élargissement lombo-sacré(Moon et al., 2021).....	10
Figure 4.1: Schematic representation of the experimental setup: As the participant walks on a treadmill, TMS is administered via a coil integrated into a helmet, which is weight-supported. Stimulation is triggered by swing detection through the pressure sensor after a randomized delay. Position markers allow for kinematic tracking.....	21
Figure 4.2: Stimulation labeling based on timing within the swing: Stimulation occurred during the third fifth of the participant's average swing duration. Consequently, this stimulation is categorized under Stim-Bin3 group. Tracing of the muscle activity of the SOL and TA, TMS stimulation, and the pressure under the heel and toe. The two stars represent toe-off and heel strike.	23
Figure 4.3: Toe position of a representative participant: (A) Average toe position in the vertical, lateral, and sagittal planes for stimulations in each Stim-Bin compared to the spontaneous cycle, (B) Average toe position in three dimensions for stimulations in each Stim-Bin and the spontaneous cycle. Arrow indicates displacement of the final foot positioning in Stim-Bin 1 and 2.	25
Figure 4.4: Analysis of leg joint positions for each type of stimulation : Average excursion of the position of the toe(A-B-C), knee (D-E-F) and hip(G-H-I) in the vertical, lateral and sagittal planes, respectively: *p<0.05, Dunnett's test.	26
Figure 4.5:For each participant, the difference between the toe position for cycles with stimulation and without stimulation : (A) in the vertical plane, (B) in the lateral plane, (C) in the sagittal plane. To calculate the displacement, the position of each spontaneous cycle is subtracted from every cycle with stimulation. Thus, the non-shaded portion of the graph represents the average impact of the stimulation immediately after it is delivered.	27
Figure 4.6:Angular analysis of leg joints for each type of stimulation in the sagittal plane during the swing phase: Average amplitude of the ankle (A), knee (B) and hip (C), *p<0.05, Dunnett's test.	28
Figure 4.7:Analysis of muscle activity for each type of stimulation: (A) Background EMG amplitudes before stimulation of the SOL, (B) MEP amplitude of the SOL, (C) Background EMG amplitudes before stimulation of the TA, (D) MEP amplitude of the TA. Iso corresponds to isotonic contraction, *p<0.05, Dunnett's test.	29
Figure 4.8:Additional Figure 1: Average excursion during the swing phase of the ankle, knee, and hip angle for each type of stimulation in the lateral plane.....	34
Figure 4.9:Additional Figure 2: Average excursion during the swing phase of the ankle, knee, and hip angle for each type of stimulation in the vertical plane	35
Figure 6.1: Angle de dorsiflexion de la cheville	49
Figure 6.2: Valeur maximale de l'angle β de la cheville dans différentes conditions : (A) stimulation par FES seule, (B) stimulation hybride, (C) stimulation tSCS. Les conditions sont : stimulation active, mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant. *p<0.05, t-test.....	50

Figure 6.3 : Valeur maximale de l'angle β de la cheville dans différentes conditions : (A) stimulation tSCS à 5,5 mA avec la cathode en T11, (B) stimulation tSCS à 9 mA avec la cathode en T11, (C) stimulation tSCS à 9 mA avec la cathode en T12. Les conditions sont : stimulation active, mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant.....	51
Figure 6.4: Force de préhension du participant 2 dans différentes conditions : Les conditions sont : mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant	52
Figure 6.4 : Force de préhension du participant 2 dans différentes conditions : Les conditions sont : mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant	Erreur ! Signet non défini.
Figure 6.5 : Valeur maximale de l'angle β de la cheville gauche dans différentes conditions : (A) stimulation par FES seule, (B) stimulation hybride. Les conditions sont : stimulation active, mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant. *p<0.05, t-test.....	53
Figure 6.6 : Valeur maximale de l'angle du genou dans différentes conditions : Les conditions sont : stimulation tSCS active, mouvement du participant, et stimulation tSCS active combinée avec le mouvement du participant. *p<0.05, t-test	54

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Sigle/Abréviation	Signification
tSCS	Stimulation transcutanée de la moelle épinière
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
SCI	Lésions de la moelle épinière
ASIA	American Spinal Injury Association
CST	Tractus Corticospinal Latéral
rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
ABNT	Thérapie basée sur l'activité
TENS	Stimulation électrique transcutanée des nerfs
EMG	Electromyographic
MEP	Motor Evoked Potential
TA	Tibialis Anterior
Sol	Soleus
3D	Three-dimensional
VL	Vastus Lateralis
RF	Rectus Femoris
FES	Functional Electrical Stimulation

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

La réadaptation a pour but de restaurer la fonction motrice des personnes à mobilité réduite dû à des traumatismes ou à des conditions médicales. Elle contribue à améliorer leur qualité de vie en améliorant leur autonomie. Des progrès récents dans le domaine de la neurostimulation ouvrent de nouvelles perspectives pour optimiser les résultats de la réadaptation. Parmi celle-ci, la stimulation spinale transcutanée (transcutaneous Spinal Cord Stimulation, tSCS) et de la stimulation magnétique transcrânienne (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) sont des techniques prometteuses afin d'améliorer la fonction motrice chez les individus ayant divers troubles neurologiques. La tSCS est une méthode non invasive où des électrodes sur la peau stimulent la moelle épinière, activant les circuits neuronaux. Cela peut améliorer la communication neuronale et favoriser la récupération fonctionnelle, notamment chez les patients souffrant de SCI en améliorant leurs fonctions motrices et sensorielles (Gerasimenko et al., 2015). D'autre part, la TMS est une technique non invasive sécuritaire (Rossi et al., 2009) qui utilise une bobine électromagnétique pour stimuler le cortex cérébral, activant les neurones et favorisant la récupération fonctionnelle par exemple après des lésions neurologiques.

Ce mémoire évalue les effets et l'applicabilité de la TMS et de la tSCS sur des personnes ayant des faiblesses motrices dans deux projets distincts. Dans le premier projet, nous avons évalué l'impact de la TMS sur l'amélioration de la marche. Des recherches ont appliqué la stimulation magnétique transcrânienne combinée à la locomotion pour explorer son impact sur la marche et l'excitabilité corticospinale. Certaines études ont utilisé la TMS pour évaluer l'excitabilité des voies corticales et corticospinales, montrant comment la stimulation peut moduler les réponses musculaires pendant la locomotion (Barthelemy et al., 2010; Nielsen, 2003; Petersen et al., 2001). D'autres recherches ont démontré que la répétition de la TMS (rTMS) améliore l'excitabilité du tractus corticospinal Latéral (CST) et la marche chez les patients avec des lésions médullaires incomplètes, avec des améliorations significatives des mesures d'évaluation de la marche (Benito et al., 2012; Krogh et al., 2022). En outre, une étude récente a observé une réorganisation des voies réflexes spinales lorsque la TMS est administrée pendant la marche assistée par robot, suggérant des ajustements potentiellement bénéfiques au niveau de la marche artificielle (Pulverenti et al., 2022). Cependant, l'effet immédiat de la TMS sur la cinématique de la marche n'a pas encore été suffisamment analysé. L'objectif principal de notre premier projet est donc d'évaluer l'impact à court de cette stimulation sur l'excitabilité corticospinale et la cinématique de la marche chez les personnes saines et chez les personnes atteintes de lésions médullaires. Nous formulons l'hypothèse que stimuler le cortex moteur durant la marche, favorisera une amélioration immédiate de l'élévation des membres inférieurs pendant la phase d'oscillation de la marche, basés sur des résultats prometteurs observés dans des études fondamentales (Bonizzato & Martinez, 2021).

Dans un second projet, nous avons évalué la sécurité et l'efficacité de la tSCS sur une population pédiatrique présentant divers troubles moteurs, tout en approfondissant notre compréhension du contrôle moteur volontaire et des mécanismes sous-jacents. De nombreuses études ont déjà exploré

l'utilisation de tSCS chez les enfants présentant des lésions de la moelle, et ont montré des résultats prometteurs(Solopova et al., 2017; Motavalli et al., 2019; Gad et al., 2021; Hastings et al., 2022). Cependant, malgré ces avancées, des lacunes subsistent dans notre compréhension de l'efficacité et de la sécurité de la tSCS dans l'ensemble de la population pédiatrique. L'objectif de cette étude donc est d'étudier la sécurité et les effets de la tSCS sur une population pédiatrique plus large, y compris les participants ayant subi des hémisphérectomies. Au vu des effets de la tSCS sur les participants ayant des lésions de moelle épinière, l'hypothèse de cette étude est que l'activation de la tSCS a un impact immédiat sur l'amplitude d'un mouvement déficitaire. En plus de contribuer à l'expansion des connaissances sur l'utilisation de la tSCS dans les cas de lésions médullaires chez les enfants, cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour d'autres pathologies nécessitant une intervention de réadaptation.

En résumé, l'objectifs générales de notre travail est d'élargir les connaissances sur l'utilisation de la neurostimulation dans la réadaptation, en examinant ses effets sur la fonction motrice chez deux populations distinctes. Ces recherches offrent des perspectives prometteuses pour améliorer la réadaptation et la qualité de vie des individus touchés par des affections neurologiques.

CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

La revue explore diverses applications de la neuromodulation dans la réhabilitation des faiblesses motrices. Elle débute par une analyse des différentes approches non exhaustives de neurostimulation disponibles, mettant en avant les spécificités et les avantages des diverses méthodes. Ensuite, elle se concentre sur l'utilisation de la TMS pour les personnes ayant une lésion de la moelle épinière, soulignant l'intérêt de la première étude de ce mémoire. La revue aborde ensuite la tSCS comme traitement des faiblesses motrices, en évaluant ses effets et ses bénéfices. Enfin, elle examine l'application de la tSCS chez les enfants souffrant de faiblesses motrices, mettant en avant l'importance de la deuxième étude de ce mémoire.

2.1 Application de neuromodulation pour a réadaptation de faiblesses motrices

La neuromodulation est une technique modifiant l'activité neuronale afin de traiter divers troubles neurologiques. Ces interventions agissent directement sur les circuits nerveux pour restaurer ou améliorer leurs fonctions. Il existe différentes méthodes de neuromodulation, elles peuvent être appliquées de manière invasive ou non invasive. La neuromodulation invasive comprend des méthodes comme :

- la stimulation cérébrale profonde, qui implique l'implantation d'électrodes dans des zones spécifiques du cerveau pour délivrer des impulsions électriques,
- la stimulation du nerf vague, où un dispositif implanté applique un courant électrique sur le nerf vague pour moduler les circuits neuronaux.

En revanche, les techniques non invasives incluent :

- la stimulation transcrânienne à courant direct, qui utilise des courants électriques faibles appliqués à travers le cuir chevelu pour influencer l'excitabilité des neurones.
- la TMS, qui génère un champ magnétique pour induire un courant électrique dans le cerveau et activer les circuits neuronaux du cortex moteur.
- la stimulation électrique fonctionnelle, qui applique un courant à travers des électrodes placées sur la peau pour provoquer des contractions musculaires.
- la stimulation par ultrasons focalisés, qui modifie l'activité neuronale à l'aide d'ondes ultrasonores sans nécessiter d'intervention invasive.

Tous ces stimulations ont un potentiel pour améliorer la réadaptation des personnes ayant des diverses troubles neurologiques.

La neuromodulation peut permettre de diminuer les déficits moteurs et de soulager les symptômes invalidants. En effet, la neuromodulation améliore la plasticité neuronale et la

restauration de la fonction en augmentant l'excitabilité des neurones(Fregni & Pascual-Leone, 2007). Elle renforce les connexions entre les neurones. En remaniant les connexions neuronales, elle assiste le cerveau dans la compensation des régions endommagées en réassignant les fonctions motrices à des régions non touchées. La stimulation directe des muscles paralysés, la neuromodulation aide aussi à leur réadaptation. De plus, lorsque la stimulation est combinée avec la physiothérapie, les avantages fonctionnels sont plus élevé et la récupération motrice est plus rapide (Hummel & Cohen, 2006).

Pour diverse pathologie, la neuromodulation a beaucoup applications cliniques et en recherche. Afin de traiter les tremblement de personne souffrant de la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde est appliquée sur le noyau sous thalamique (Bucur & Papagno, 2023). D'autre part, la stimulation transcrânienne à courant direct améliore significativement les fonctions motrices après un AVC (Lüdemann-Podubecká et al., 2014). Lorsque la rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) est délivré quotidiennement en ciblant le cortex préfrontal gauche, cela a des effets antidépresseurs statistiquement significatifs(George et al., 2010). La stimulation électrique fonctionnelle est utilisé pour améliorer la récupération de la force et de la mobilité et diminuant les douleurs dans les muscles diminuer après des lésions médullaires ou des AVC (Allen et al., 2023).

Les techniques actuelles de neuromodulation présentent des limites importantes. Les techniques invasives sont souvent limitées par le risque de complications chirurgicales, les infections potentielles et les effets secondaires liés aux implants, ce qui nécessite un suivi clinique approfondi (Jung et al., 2022), et elles sont généralement assez coûteuses. En comparaison, les techniques non invasives, moins coûteuses, sont limitées par une efficacité variable selon les individus et la difficulté à cibler précisément certaines zones du cerveau. Cette diversité complique la mise en place de protocoles de stimulation uniformes et efficaces. De nombreuses recherches doivent être menées pour définir les méthodes les plus efficaces et adéquates.

Dans ce mémoire, nous allons nous concentrer sur les stimulations non invasives, car elles permettent de mettre en avant les mécanismes neuronaux sous-jacents, sont plus accessibles, moins onéreuses et plus sûres.

2.2 Application de TMS chez les personnes ayant une lésion de la moelle épinière

Les SCI ont des déficits moteurs, d'équilibre et de locomotion, ce qui impact leur qualité de vie. Au Canada, plus de 86 000 personnes vivent avec une lésion de la moelle épinière dont 30 000 sont dû à un accident traumatique (Praxis Spinal Cord Institute, 2021). D'après Organisation Mondiale de la santé, environ 15,4 millions de personnes vivent avec une lésion médullaire dans le monde, en faisant la deuxième cause de paralysie après l'accident vasculaire cérébral (AVC). Les SCI sont souvent incomplètes, laisse des connexions résiduelles dans la moelle épinière qui ne sont pas présentes dans les lésions complètes. Ces connexions résiduelles peuvent permettre la préservation de certaines fonctions motrices et sensorielles. Les déficits varient en fonction de la

localisation, lésion cervicale, thoracique, lombaire ou sacrée. Les déficits dépendent également de la gravité de la blessure, rendant chaque lésion différente. Pour standardiser l'évaluation des lésions médullaires, l'American Spinal Injury Association (ASIA) a développé une classification en 1982. L'échelle de classification va de A à D : A désigne une atteinte complète des fonctions motrices et sensorielles, B indique une atteinte motrice incomplète avec préservation des fonctions sensorielles, et C/D représentent des atteintes partielles des fonctions motrices et sensorielles, avec C étant plus sévère que D. Cette classification ASIA est utilisée comme référence mondiale pour caractériser les lésions médullaires. Même avec une SCI incomplète, les déficits persistent, réduisant la productivité et la participation sociale ce qui peut conduire à l'isolement, la dépression et une mauvaise qualité de vie. Il est donc déterminant de développer des protocoles de réadaptation efficace pour améliorer la mobilité après une SCI incomplète.

Une lésion de la moelle épinière peut entraîner de nombreux déficits de marche, tels que des problèmes d'équilibre, une faiblesse musculaire et le syndrome du pied tombant, une condition où une personne a du mal à lever l'avant du pied. Les personnes atteintes de pied tombant traînent souvent leurs orteils en marchant, ce qui peut provoquer des chutes et des blessures. Les traitements de ce syndrome incluent des appareils orthopédiques, des exercices de réadaptation et parfois une intervention chirurgicale.

La locomotion humaine, est un processus complexe qui implique la coordination des membres inférieurs(Pontes, 2019). Elle se divise en deux phases principales : la phase d'appui (stance phase) et la phase d'oscillation (swing phase). La phase d'appui commence lorsque le talon touche le sol, se stabilise et porte le poids du corps, puis se termine lorsque le talon quitte le sol. La phase d'oscillation débute lorsque le pied quitte le sol, et se termine quand le pied se repose sur le sol. Ces deux phases se succèdent alternativement entre les jambes, permettant une marche fluide et continue. Une coordination précise entre ces phases est essentielle pour une marche efficace. Des troubles dans l'une ou l'autre des phases, comme le pied tombant, peuvent compromettre la fluidité et la sécurité de la démarche.

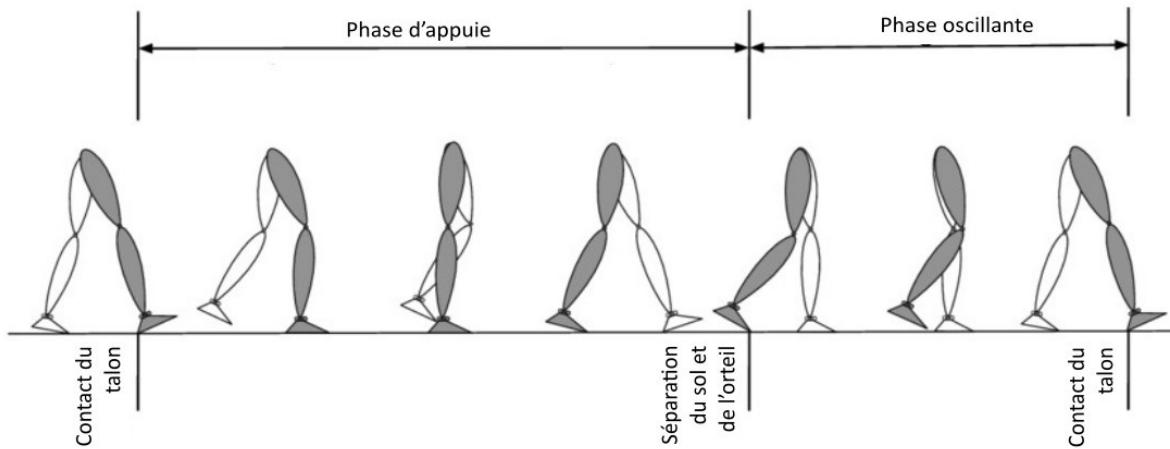


Figure 2.1: Différentes phases de la locomotion(Pontes, 2019)

La locomotion rythmique est essentiellement un processus spinal, permettant des mouvements automatiques même sans contrôle conscient(Grillner, 2003). Le démarrage, la régulation et l'ajustement de la marche sont le résultat d'une interaction complexe entre les retours sensoriels, les réflexes posturaux et les signaux provenant des régions supérieures du système nerveux(Dietz et al., 2002). Les circuits corticaux peuvent moduler l'activité spinale pendant la marche, ce qui est crucial pour le contrôle précis des muscles. Le rôle du tractus corticospinal dans la locomotion et la récupération de la marche a été largement étudié, notamment grâce à la TMS, une technique non invasive qui utilise des champs magnétiques pour évaluer l'excitabilité des voies corticales et corticospinales(Barthélemy et al., 2010).

Pour améliorer les approches de réadaptation, une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents des déficits moteurs est nécessaire, ainsi que la conception de nouvelles thérapies ciblées. Des études chez l'homme et l'animal mettent en lumière le rôle crucial du CST dans la locomotion normale et la récupération de la marche grâce à l'utilisation de la TMS (Nielsen, 2003; Barthélemy et al., 2011). Le CST, composé de projections directes du cortex moteur à la moelle épinière, contrôle les mouvements et semble influencer les réseaux locomoteurs, en particulier pendant la phase de d'oscillation. Chez les rats, les SCI entraînent des déficits locomoteurs spécifiques tels que le glissement de la patte (Bieler et al., 2018; Brown & Martinez, 2021). De plus, la TMS a permis de montrer que l'activité dans le cortex moteur est directement impliquée dans le contrôle des muscles des jambes et des bras pendant la marche (Rothwell, 1997). Ces découvertes ouvrent la voie à des approches de réadaptation combinant la neurostimulation et la formation à la marche pour améliorer la transmission du CST et favoriser une récupération fonctionnelle de la locomotion après une lésion médullaire.

La stimulation corticale invasive, telle que la stimulation électrique du cortex, combiné à un entraînement locomoteur représente une approche prometteuse dans le domaine de la réadaptation suite à des lésions médullaires, comme le montrent plusieurs études menées sur des

rats (Bonizzato & Martinez, 2021; Duguay et al., 2023). En ciblant directement les circuits corticaux responsables du contrôle moteur, ces techniques permettent une modulation précise de l'activité neuronale, favorisant ainsi la récupération fonctionnelle et l'amélioration du contrôle des membres. Cependant, aucune étude n'a encore démontré des effets similaires chez l'humain. Bien qu'il soit pertinent d'explorer cette perspective, cette technique reste difficilement applicable chez l'homme en raison de la nature invasive de la stimulation.

En revanche, bien que moins invasive que les techniques précédentes, l'utilisation de la stimulation transcutanée demeure une option attrayante dans la réadaptation motrice. Cette méthode ne nécessitant pas de procédures chirurgicales, peut également moduler l'activité neuronale. Bien que son effet puisse être moins spécifique que les approches invasives, elle contribue néanmoins à la réadaptation en offrant une option plus accessible et pratique pour les patients, ce qui peut améliorer leur engagement dans le processus de réadaptation. La stimulation corticale avec TMS est une méthode sûre et non invasive pour stimuler le cortex cérébral (Rossi et al., 2009) utilisée pour stimuler le cortex cérébral. Elle utilise une bobine électromagnétique placée sur le cuir chevelu pour générer un champ magnétique. Ce champ magnétique induit un courant électrique dans les neurones corticaux sous-jacents, provoquant leur dépolarisation. Ce processus active les circuits neuronaux du cortex moteur, afin d'étudier la fonction, l'excitabilité du cortex et son influence sur les motoneurones spinaux. Cela permet d'améliorer la plasticité cérébrale et de faciliter la récupération fonctionnelle après des lésions neurologiques en modulant l'activité des circuits neuronaux du cortex cérébral. Plus spécifiquement, plusieurs recherches ont investigué l'effet de la rTMS appliquée sur le cortex moteur dans le contexte des SCI. Une revue de littérature montré que la rTMS présente un potentiel thérapeutique significatif, notamment en améliorant l'excitabilité corticospinale, en réduisant la spasticité et en modulant la marche chez les individus atteints de SCI (Brihmat et al., 2022). D'autres études ont confirmé que la rTMS peut augmenter l'excitabilité corticospinale chez les patients SCI, contribuant à une amélioration de la fonction motrice, à réduire la spasticité, mais aussi améliorer le modèle de marche chez ces patients (Benito et al., 2012; Ellaway et al., 2011).

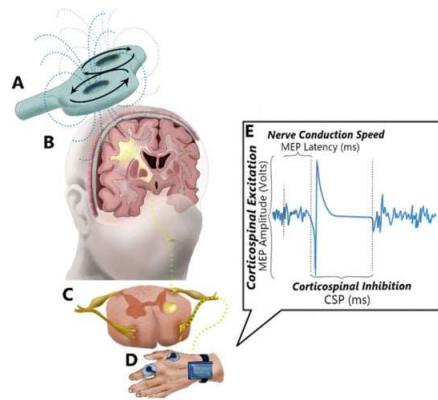


Figure 2.2: Principes neurophysiologiques de base de la stimulation magnétique transcrânienne(Chaves et al., 2021)

Comme l'activité des réseaux neuronaux est dépendante de la tâche, les effets de la TMS pourraient être améliorés si la stimulation était appliquée dans un contexte de thérapie basée sur l'activité (ABT). La ABT, telle que l'entraînement locomoteur sur tapis roulant, vise à promouvoir les changements neuromusculaires grâce à l'activation répétée des réseaux neuronaux situés au-dessus et au-dessous de la lésion. Peu d'études électrophysiologiques récentes chez l'homme présentant une SCI incomplète chronique montrent les effets de la combinaison de l'ABT et de la stimulation du tractus corticospinal qui semble pourtant prometteur (Thomas & Gorassini, 2005).

Des recherches ont exploré l'effet de la TMS combinée à la locomotion sur la marche et l'excitabilité corticospinale. Certaines études(Barthelemy et al., 2010; Nielsen, 2003; Petersen et al., 2001) ont utilisé la TMS pour évaluer l'excitabilité des voies corticales et corticospinales, montrant que la stimulation peut influencer les réponses musculaires pendant la marche. D'autres travaux(Benito et al., 2012; Krogh et al., 2022) ont démontré que la rTMS pouvait améliorer l'excitabilité du CST et la performance de la marche chez des patients atteints de lésions médullaires incomplètes, avec des améliorations significatives sur des mesures comme le LEMS, le MAS, le 10MWT, la cadence, la longueur de pas et le TUG. De plus, une étude récente(Pulverenti et al., 2022) a révélé une réorganisation des voies réflexes spinales lorsque la TMS est appliquée pendant la marche assistée par robot, suggérant des ajustements potentiellement bénéfiques pour la marche. Cependant, l'impact immédiat de la TMS sur la cinématique de la marche reste encore insuffisamment exploré.

Dans ce contexte, notre première étude vise à explorer l'impact de la TMS sur la locomotion, et comment les réseaux corticaux impactent la trajectoire des membres pendant la phase de d'oscillation chez l'homme sain et avec lésion de la moelle épinière. Nous cherchons à déterminer si des effets similaires à ceux observés dans les modèles animaux pouvaient être obtenus en appliquant la TMS. Notre hypothèse principale est que la stimulation de la zone des jambes du

cortex moteur primaire favorisera l'élévation des membres inférieurs pendant la phase d'oscillation de la marche. Cette élévation pourrait être particulièrement bénéfique pour les personnes souffrant de pied tombant, en facilitant le mouvement du pied et en améliorant la sécurité et l'efficacité de leur démarche.

2.3 Application de la tSCS chez les personnes ayant des faiblesses motrices

La stimulation électrique spinale, via des électrodes épидurales ou de surface, a été utilisée avec succès pour favoriser la récupération motrice chez des individus atteints de diverses déficiences neurologiques, y compris la SCI. Cette stimulation peut augmenter l'amplitude des mouvements volontaires dans les membres paralysés et réduire la spasticité chez les patients avec une SCI incomplète(Harkema et al., 2011; Angeli et al., 2014; Powell et al., 2016) et la sclérose en plaques(Cook, 1976). De plus plusieurs études ont montré que cette stimulation déclenche des schémas musculaires rythmiques, augmentant ainsi la contraction volontaire et réduisant la spasticité sur des modèles animaux atteints de lésions médullaires (Wenger et al., 2014; Lavrov et al., 2015; Capogrosso et al., 2016). La stimulation de la moelle épinière est une méthode largement utilisée pour soulager la douleur chronique en envoyant des impulsions électriques aux fibres nerveuses de la moelle épinière(Vannemreddy & Slavin, 2011).

Cette approche est freinée dans sa diffusion clinique en raison de son caractère invasif et coûteux. C'est pourquoi on s'intéresse à la tSCS, qui est une technique non invasive qui utilise des électrodes placées sur la peau. Les électrodes sont généralement au-dessus du segment de la colonne vertébrale visée et permet de délivrer un courant électrique. Ce courant traverse la peau et les tissus sous-jacents pour atteindre la moelle épinière, activant les circuits neuronaux en recrutant des fibres afférentes dans les racines dorsales et augmentant leur excitabilité. Cela peut améliorer la communication neuronale et favoriser la récupération fonctionnelle, notamment chez les patients souffrant de SCI en améliorant leurs fonctions motrices et sensorielles (Gerasimenko et al., 2015). La tSCS peut améliorer la fonction motrice au fil des séances, avec peu d'effets secondaires notables. Bien que les mécanismes d'action de la tSCS ne soient pas entièrement élucidés, il est supposé que cette stimulation puisse abaisser le seuil d'activation de l'ensemble moteur, facilitant ainsi l'intégration des entrées spinales et supra spinales au niveau spinal (Dimitrijevic et al., 1986; Megia Garcia et al., 2020). De plus de nombreuses recherches ont été menées sur ce sujet, mettant en évidence que l'utilisation de la stimulation non invasive de la moelle épinière peut favoriser la connectivité neuronale dans les régions déficientes(McHugh et al., 2020).

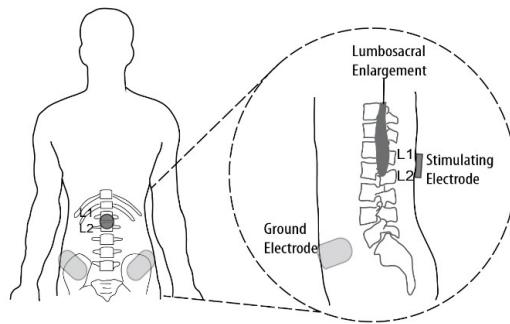


Figure 2.3: schéma d'application de la tSCS pour un participant avec élargissement lombo-sacré(Moon et al., 2021)

La tSCS est également prometteuse pour traiter les déficits et les pathologies médullaires conduisant à une faiblesse motrice, complétant ainsi les traitements existants. Des études combinant un entraînement locomoteur et l'application de la tSCS (McHugh et al., 2020; Estes et al., 2021), on montrait que cette technique permet améliorer significativement la vitesse, la qualité et l'endurance de marche de personne avec des SCI incomplète. De plus l'application de la tSCS associées à une thérapie physique a montré une amélioration de la station debout chez les patients atteints de lésions médullaires complètes et incomplètes(Sayenko et al., 2019). Chez les patients atteints de sclérose en plaques, la tSCS a permis de réduire les spasmes musculaires et la durée des clonus, et d'améliorer l'hypertonie musculaire(Hofstoetter et al., 2021).

La tSCS a également été explorée comme option de traitement pour la gestion de la dysfonction de la vessie et des intestins. Auparavant, diverses techniques de stimulation, telles que la stimulation magnétique, la stimulation du nerf génital dorsal, la stimulation du nerf sacré, la stimulation électrique fonctionnelle et la stimulation électrique interférentielle transcutanée, avaient été utilisées pour traiter les maladies de la vessie neurogène(Deng et al., 2018; Parittotokkaporn et al., 2020). Ces problèmes sont fréquents chez les patients atteints de lésions médullaires et d'autres affections affectant la moelle épinière.

Pour parvenir à des conclusions plus définitives sur la tSCS, des études plus vastes et mieux contrôlées sont nécessaires, afin de connaître les paramètres optimaux ainsi que les populations pour lesquelles cela peut être bénéfique.

2.4 Application de la tSCS chez les enfants avec faiblesse motrice

Les troubles moteurs chez les enfants représentent un défi majeur en termes d'incapacité, avec la paralysie cérébrale, l'un des troubles moteurs les plus courants, estimée entre 2 et 9 enfants sur 1000 à l'échelle mondiale(Olusanya et al., 2023). Ces troubles, caractérisés par une altération du contrôle musculaire normal, peuvent avoir diverses causes sous-jacentes, telles que la paralysie cérébrale, les malformations congénitales, les retards de développement, les troubles génétiques et les traumatismes neurologiques. Ils entraînent une altération des fonctions corporelles, incluant la

force musculaire, l'équilibre et la coordination, affectant ainsi des activités essentielles de la vie quotidienne telles que la marche, la communication, et l'autonomie dans les soins personnels.

Les traitements standard pour les personnes avec des déficits moteurs visent à améliorer la mobilité, la force et l'indépendance des enfants, ainsi que leur qualité de vie globale. Ces traitements incluent généralement l'ABT, des exercices orthopédiques directs et l'encouragement de la participation à des activités physiques. L'ABT est adaptée aux besoins spécifiques de chaque enfant et comprend une variété d'activités telles que le jeu, le sport et les tâches quotidiennes. Bien que supervisée par des professionnels, cette thérapie est souvent mise en œuvre par les parents ou les aidants. Cela souligne l'importance de fournir des outils simples pour permettre une intervention continue, comme la stimulation électrique transcutanée des nerfs (TENS), qui est déjà utilisée par les clients eux-mêmes, abordable et disponible sans ordonnance médicale. La tSCS pourrait répondre à ces critères, offrant ainsi une nouvelle avenue potentiellement efficace pour la réadaptation continue des patients atteints de lésion médullaire.

De plus la tSCS montre des promesses pour la restauration motrice chez les enfants, bien que des études à long terme soient nécessaires pour confirmer ces résultats. Plusieurs recherches ont été menées pour évaluer l'utilisation de la tSCS chez les enfants souffrant de troubles moteurs :

Dans une étude dirigée par Solopova et son équipe, deux groupes d'enfants atteints de paralysie cérébrale ont suivi un entraînement locomoteur sur un tapis roulant. Dans l'un des groupes, cet entraînement a été associé à une stimulation de la moelle épinière à l'aide d'électrodes placées sur les segments T11 et L2. Les résultats ont montré une amélioration de la fonction locomotrice chez les enfants ayant reçu cette stimulation par rapport au enfant faisant partie du groupe contrôle (Solopova et al., 2017)

Dans une autre étude menée par Gad et ses collègues, les effets de la neuromodulation électrique transcutanée de la moelle épinière ont été évalués chez des personnes atteintes de paralysie cérébrale. Les résultats ont révélé une amélioration significative des capacités posturales et locomotrices chez la plupart des participants, notamment chez les plus jeunes (Gad et al., 2021).

Hastings et son équipe ont entraîné 16 enfants atteints de paralysie cérébrale deux fois par semaine pendant 8 semaines. Le programme d'entraînement combinait deux approches : la technique de neuromodulation spinale non invasive et l'ABNT. Les résultats ont montré une nette amélioration du score GMFM 88 des enfants, ainsi qu'une réduction du nombre d'enfants non ambulatoires(Hastings et al., 2022).

Enfin, Motavalli et son équipe ont mené une étude sur un enfant atteint d'une Spina Bifida. Pendant un an, l'enfant a reçu une stimulation électrique quotidienne, ce qui a entraîné diverses améliorations, notamment au niveau de la sensibilité, de la circulation et de la force musculaire. Cependant, il reste à déterminer si les contractions musculaires observées en dehors de la stimulation étaient fonctionnelles ou spastiques(Motavalli et al., 2019) .

La littérature existante a théorisé que la tSCS peut avoir à la fois des effets immédiats sur les sorties de la moelle épinière et, lorsqu'elle est appliquée pendant l'entraînement en réadaptation, des effets à long terme sur la neuroplasticité et la récupération motrice(Inanici et al., 2021). La tSCS vient améliorer les mouvements volontaires de cette population. Le contrôle du mouvement volontaire commence par la planification et l'envoi des commandes motrices par le cortex moteur, via le tractus corticospinal, vers les muscles. Le cervelet et les ganglions de la base jouent un rôle crucial en ajustant la coordination et en optimisant les mouvements en fonction des retours sensoriels(Shadmehr & Krakauer, 2008). Ces structures permettent au corps de s'adapter et de corriger les mouvements en temps réel, assurant précision et fluidité(Wolpert & Ghahramani, 2000). Cependant, cette hypothèse n'a été testée que sur une population spécifique de blessés médullaires ou paralysie cérébrale. Notre étude a pour but de combler cette lacune, c'est-à-dire, de tester la sécurité et l'efficacité de la tSCS sur des populations pédiatriques diverses.

Un cas particulier de troubles moteurs chez les enfants est celui résultant d'une hémisphérectomie, une intervention chirurgicale où une moitié du cerveau est retirée. Bien que cette opération puisse être nécessaire pour traiter une épilepsie sévère réfractaire aux traitements conventionnels, elle entraîne également des déficits moteurs importants en raison de la perte de tissu cérébral associée au contrôle des mouvements.

Les enfants ayant subi une hémisphérectomie peuvent présenter des déficiences motrices unilatérales, ainsi que des problèmes d'équilibre et de coordination, ce qui peut compromettre leur capacité à réaliser des tâches simples de la vie quotidienne, telles que marcher ou écrire. Cette population nécessite souvent des dispositifs d'assistance, tels que des fauteuils roulants ou des aides à la marche, pour compenser les déficits de fonction et de mobilité.

Dans ce contexte, notre deuxième étude vise à explorer les possibilités d'amélioration du contrôle moteur chez les enfants avec des troubles moteurs diverses incluant les enfants ayant subi une hémisphérectomie, en utilisant la tSCS. Cette recherche est particulièrement pertinente étant donné le manque d'approches thérapeutiques efficaces pour la population des enfants ayant subi une hémisphérectomie, ainsi que l'absence d'études antérieures examinant l'utilisation de la tSCS sur une population pédiatrique varié.

CHAPITRE 3 DEMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE : ETUDE 1

3.1 Ensemble du projet

Le projet de recherche se déroule en trois étapes distinctes, chacune ayant un objectif spécifique en termes de modulation de la locomotion humaine. Dans la première étape, nous cherchons à déterminer les effets immédiats de la combinaison de la TMS et de la tSCS sur la locomotion chez des participants en bonne santé. La deuxième étape vise à évaluer les effets immédiats de cette même combinaison de TMS et tSCS sur la locomotion chez des participants atteints de SCI classées AIS D. Enfin, la troisième étape consiste à examiner les effets à long terme d'un entraînement locomoteur combiné avec TMS et tSCS pour moduler la locomotion chez un participant ayant subi une lésion de la moelle épinière. Ces étapes permettront de comprendre non seulement les effets immédiats mais aussi le potentiel thérapeutique à long terme de ces techniques de stimulation pour améliorer la mobilité chez les personnes en bonne santé et celles souffrant de lésions médullaires.

La tSCS est une technique douloureuse pour les patients sains, donc nous explorons tout d'abord l'utilisation de la TMS sur des sujets ayant un bon retour sensoriel pendant la marche, une étape importante pour comprendre les mécanismes et les effets potentiels de la stimulation cérébrale sur la locomotion. Durant la maîtrise, nous avons évalué les effets immédiats de la TMS sur la locomotion de 8 participants sains, ces résultats sont présentés dans l'article. De plus, nous avons testé les effets immédiats de la stimulation sur la locomotion d'un patient avec une lésion.

3.2 Objectifs de la recherche

Ce projet de recherche a pour objectif principal d'évaluer l'impact immédiat de la TMS sur l'excitabilité corticospinale et la cinématique de la marche chez un participant avec une lésion médullaire et chez des participants sains. Nous demandons si les effets observés dans les modèles animaux peuvent également être obtenus en stimulant avec le TMS chez les humains (Bonizzato & Martinez, 2021; Duguay et al., 2023). Nous hypothesons que la stimulation du cortex moteur primaire améliorera l'élévation des membres inférieurs pendant la phase d'oscillation de la marche. Les objectifs spécifiques de cette étude sont de :

- 1) Examiner les effets immédiats de la stimulation corticale sur les modèles cinématiques de la marche chez les participants sains
- 2) Identifier le moment optimal pour délivrer la stimulation au cours des différentes phases de la marche.
- 3) Examiner les effets immédiats de la stimulation corticale sur les modèles cinématiques de la marche chez un participant avec lésion de la moelle épinière

3.3 Conception de l'étude

Pour répondre à nos objectifs, nous avons utilisé la stimulation magnétique transcrânienne à différents moments de la phase d'oscillation de la marche et évalué son impact sur la cinématique de la marche. Le début de la phase d'oscillation a été détecté grâce à un capteur de pression placé sous les orteils. La marche de chaque participant a été analysée pour déterminer un seuil de pression correspondant au lever de l'orteil. Ce seuil a été calculé en prenant 70 % de la différence entre la pression exercée lorsque l'orteil était en appui et celle lorsqu'il était en l'air. Lorsque le signal descendait en dessous de cette limite, le décollement du pied était détecté.

Capteur Pression:



Figure 3.1: Définition du seuil de détection du décollement de l'orteil.

Nous avons envoyé les stimulations à différents moments de la phase d'oscillation, les répartissant en fonction de leur position dans cette phase. La phase d'oscillation a été divisée en cinq sous-phases égales, en s'inspirant d'articles où les cycles de pas sont regroupés en cycles stimulés ou de contrôle et divisés en dix sous-phases égales (Hurteau et al., 2017). Contrairement à cet article qui analysent tous les cycles, notre étude s'est concentrée uniquement sur la phase d'oscillation, créant ainsi six conditions : un cycle sans stimulation et cinq avec des stimulations réparties dans les différentes sous-phases de la phase d'oscillation.

En plus de la cinématique, nous avons enregistré l'activité musculaire du muscle TA et du SOL pour identifier quel muscle était responsable de la modulation de la trajectoire. Le TA étant le muscle ciblé, nous avons examiné l'impact du moment de la stimulation sur les potentiels évoqués moteurs (MEP) dans ce muscle. Nous nous sommes également intéressés au soléaire pour déterminer si la stimulation provoquait également une contraction du muscle antagoniste. Idéalement, nous aurions pu enregistrer davantage de muscles pour une analyse plus complète.

Les MEP ont été mesurés en utilisant la méthode du peak-to-peak, qui présente l'avantage de fournir une mesure directe et sensible de l'amplitude des réponses musculaires. Une autre méthode, comme l'analyse de l'aire sous la courbe, pourrait être plus intéressante pour des patients ayant des lésions, car elle offre une mesure intégrée qui peut mieux capturer les réponses faibles ou dispersées. Les MEP obtenus ont été comparés à une condition contrôle, où les MEP étaient enregistrés durant une contraction isométrique correspondant à 10 % de la contraction maximale du participant. Cette contraction maximale a été déterminée en demandant au participant de contracter au maximum lors de plusieurs essais, en retenant la performance la plus élevée. Le participant a ensuite été guidé pour maintenir une contraction à 10 % de ce maximum en se basant sur le retour EMG.

3.4 Recrutement participant

Avant de participer à l'étude, les candidats ont rempli un questionnaire détaillé pour vérifier leur éligibilité à la TMS. Ce questionnaire est essentiel pour identifier les contre-indications potentielles. Telles que les antécédents de convulsions ou d'épilepsie, car la TMS peut influencer l'excitabilité du cortex cérébral et, dans certains cas, déclencher des crises chez des individus prédisposés. La présence d'implants métalliques, comme des stimulateurs cardiaques, peut également interférer avec le champ magnétique de la TMS, augmentant les risques de complications. En outre, des problèmes d'audition ou de sifflements dans les oreilles (acouphènes) peuvent être exacerbés par la stimulation. D'autres aspects examinés incluaient les antécédents de traumatismes crâniens, de maladies neurologiques ou psychiatriques, ainsi que les problèmes de santé graves. En vérifiant ces conditions, nous minimisons les risques potentiels et assurons la sécurité des participants durant la procédure.

Le nombre de huit participants sains a été déterminé à l'aide d'une analyse de puissance. Cette analyse a été réalisée en utilisant les paramètres suivants : une puissance statistique de 0,8 et un seuil de signification (alpha) de 0,05.

CHAPITRE 4 ARTICLE 1: MODULATION OF LEG TRAJECTORY BY TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION DURING WALKING

Ma contribution à l'article comprend le recrutement des participants, la supervision et l'exécution des expérimentations, l'analyse des données recueillies, ainsi que la rédaction de l'article.

L'article a été soumis au Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation le 19 juillet 2024.

4.1 Title

Modulation of leg trajectory by transcranial magnetic stimulation during walking.

H. Bourgeois¹, R. Guay-Hottin^{2,3}, E.-M. Meftah⁴, M. Martinez^{5,6}, M. Bonizzato^{1,2,3,5}, D. Barthélemy^{4,7*}*

¹Institute of Biomedical Engineering, Montréal, QC, Canada; ²Electrical Engineering, Polytechnique Montréal, Montréal, QC, Canada; ³Mila, Québec AI Institute, Montréal, QC, Canada; ⁴Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Montréal, QC, Canada; ⁵Département de Neurosciences and Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA), Université De Montréal, Montréal, QC, Canada; ⁶CIUSSS du Nord-de-l'île-de-Montréal, Qc, Canada; ⁷École de Réadaptation, Université De Montréal, Montréal, QC, Canada.

*, equal contribution

Proof and correspondence should be addressed to:

Dorothy Barthélemy, PhD, MSc, PT

School of Rehabilitation, Faculty of Medicine

Université de Montréal

Pavillon du Parc,

C.P.6128 Succ. Centre-ville

Montreal Qc, Canada, H3C 3J7

Phone: (514) 343-7712 Fax: (514) 343-6929

E-mail: dorothy.barthelemy@umontreal.ca

Marco Bonizzato, PhD

Department of Electrical Engineering

Polytechnique Montreal

Pavillon Paul G.-Desmarais

2960 Ch de la Tour,

Montréal, QC H3T 1J4

marco.bonizzato@polymtl.ca

4.2 Abstract

The primary motor cortex is involved in initiation and adaptive control of locomotion. However, the role of the motor cortex in controlling gait trajectories remains unclear. In animals, cortical neuromodulation allows for precise control of step height. We hypothesized that a similar control framework applies to humans, whereby cortical stimulation would primarily increase foot elevation.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) was applied over the motor cortex to assess the involvement of the corticospinal tract over the limb trajectory during human walking. Eight healthy adults (aged 20-32 years) participated in treadmill walking at 1.5 km/h. TMS was applied over the left motor cortex at an intensity of 120% of the threshold to elicit a dorsiflexion of the right ankle during the swing phase of gait. Electromyographic (EMG) measurements and three-dimensional (3D) lower limb kinematics were collected.

When delivered during the early swing phase, TMS led to a significant increase in the maximum height of the right toe by a mean of $40.7\% \pm 14.9\%$ ($25.6\text{mm} \pm 9.4\text{ mm}$, $p = 0.0352$) and knee height by $57.8\% \pm 16.8\%$; ($32\text{mm} \pm 9.3\text{ mm}$; $p = 0.008$) across participants.

These findings indicate that TMS can influence limb trajectory during walking, highlighting its potential as a tool for studying cortical control of locomotion.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation, locomotion, foot clearance, swing phase

4.3 Background

Rhythmic locomotion is predominantly a spinal process, driven by automated movements even in the absence of conscious control (Grillner, 2003). The initiation, modulation and adaptation of walking are controlled by a complex interplay of multisensory feedback, postural reflexes and supraspinal signals (Dietz et al., 2002; Zehr et al., 2004, 2009). Spinal activity during walking can be actively modulated by cortical circuits, which may be responsible for precise muscle control during human locomotion. The importance of the corticospinal tract in locomotion and gait recovery has been extensively studied, particularly using techniques like TMS, a non-invasive

technique that involves applying magnetic fields to specific regions of the brain to assess the excitability of cortical and corticospinal pathways (Barthelemy et al., 2010; Nielsen, 2003; Petersen et al., 2001).

Furthermore, applying repetitive TMS (rTMS) at high frequencies over the motor cortex of patients with incomplete spinal cord injuries resulted in increased excitability in the corticospinal tract (CST) and lead to locomotor improvements, further emphasizing the role of CST in gait recovery (Benito et al., 2012; Krogh et al., 2022). Namely, patients that received rTMS showed significant improvements in the LEMS (Lower Extremity Motor Score), MAS (Modified Ashworth Scale), 10MWT (10-Meter Walk Test), cadence, step length, and TUG (Timed Up and Go), compared to those who received sham stimuli. However, these studies did not include kinematic analyses of gait differences and the impact of corticospinal excitability on gait pattern remains unclear. Recent research indicates that applying TMS during robot-assisted walking leads to a reorganization of spinal reflex pathways (Pulverenti et al., 2022). However, the artificial nature of robot-assisted walking limits kinematic analysis and may restrict the generalizability of findings to natural walking situations.

In animal studies, phasic intracortical neurostimulation has been used to highlight the capacity of motor cortical populations to modulate gait trajectories and coordinate hindlimb movements during locomotion, emphasizing a role in fine-tuning walking patterns (Duguay et al., 2023; Massai et al., 2023). “Phasic” refers to stimuli delivered at precise timings during gait phases. When applied during the swing phase, cortical stimulation has been found to reduce foot-drop, increase flexion capacity, and foster long-term recovery of skilled locomotion capacity in rats with spinal cord injury (Bonizzato & Martinez, 2021).

Building on this previous research, our study aimed at understanding how cortical networks influence the limb trajectory during swing in healthy humans and to determine whether effects similar to those seen in animal models could be obtained. Our main hypothesis posits that stimulation over the leg area of the primary motor cortex will promote increased elevation of the lower limbs during the swing phase of walking. Our secondary hypothesis states that kinematic effects would vary as a function of the stimulus timing within the swing phase.

4.4 Methods

Aim

Our study aimed at understanding how cortical networks influence the limb trajectory during swing in healthy humans and to determine whether effects similar to those seen in animal models could be obtained. Our main hypothesis posits that stimulation over the leg area of the primary motor cortex will promote increased elevation of the lower limbs during the swing phase of walking. Our secondary hypothesis states that kinematic effects would vary as a function of the stimulus timing within the swing phase.

Experimental Design

The experimental protocol was performed in two parts: first, the hotspot and motor threshold for TMS was determined while the participants were sitting down. These values were then confirmed during quiet standing. In the second part, TMS was applied at different delays during the swing phase to assess its effect on limb trajectory.

Participants

Eight healthy adults (5 men, 3 women), aged between 20 and 32 years, underwent screening to identify any prior occurrences of seizures, neurosurgical procedures, and the presence of metal or electronic implants, ensuring eligibility for TMS application.

Instrumentation and evaluation

Electromyography (EMG)

The EMG signal of the tibialis anterior (TA) and soleus (SOL) muscles was recorded using surface Ag-AgCl electrodes (BlueSensor SP, Ambu A/S, Denmark), 9 mm in diameter and spaced 3 cm apart. After prepping the skin with abrasive tape to ensure it was clean and slightly rough, electrodes were placed on the right and left TA and SOL muscles, selected for their role in generating locomotor activity at the ankle (Fitzpatrick & Day, 2004). The electrodes were placed parallel to the muscle fibers in accordance with SENIAM recommendations (Hermens et al., 2000). A reference electrode was positioned on the right tibial tuberosity. EMG signals were amplified (x1000), bandpass filtered (10-1000 Hz), then digitized and sampled at 2 kHz to a computer using a micro1401 interface (Signal software, Cambridge Electronic Design Ltd, UK).

Kinematics

A 10-camera Vicon motion analysis system (Ten Vicon Bonita optical cameras, Oxford Matrices, Oxford, UK, and two additional video cameras) with a sampling rate of 100 Hz was used to capture the participants' movement during treadmill walking. Prior to data collection, 16 reflective markers (14mm in diameter) were placed on the hip and lower body segments of the participants based on bony landmarks, according to the Plug-in-Gait LowerBody Ai marker set.

Temporal parameters of gait

The pressure applied by the feet on the ground was recorded using pressure sensors (Robotshop, Ca) positioned under the toes and heels. The sensors under the heels were positioned to detect the initial foot contact to the ground and determine the initiation of the stance phase. Those under the toes were placed to detect the decrease of weight of the toes at the end of stance, and identify the beginning of the swing phase.

Part 1- Finding hotspot and intensity of TMS during sitting.

TMS was applied over the motor cortex during gait using the BiStim2 stimulator (MagStim, Uk) and a custom-made batwing coil (Jaltron, Us). First, in a sitting position, we placed the coil slightly left of the Cz position, using a 45-degree coil orientation angle with respect to the sagittal direction (Richter et al., 2013). The intensity was gradually increased until a motor evoked potential (MEP) was elicited in the right TA. Surrounding positions were then mapped at the same intensity to determine the optimal position, referred as "the hotspot," where TMS induced the largest MEP for the same stimulation intensity (Rossini et al., 1994). This hotspot position was then recorded as a target in a neuronavigation system BrainSight (Rogue Research Inc, Ca) to control for stability of the subsequent stimulation. The neuronavigation system uses optical sensors attached to the participant's head and the stimulation coil. In real-time, these sensors track the participant's head movements, allowing for the detection of any deviation from the stimulation target. After setting the coil, the threshold for the MEP and for the dorsiflexion of the ankle were established: Participants performed an isometric contraction of the dorsiflexors corresponding to 10% of their perceived maximal effort while stimuli were applied. MEP motor threshold was defined as the minimum stimulus intensity required to elicit a recognizable MEP (over 100 μ V) in 3 out of 5 stimuli (Liepert et al., 1998). Once this threshold was established, we further increased the intensity to determine the dorsiflexion threshold, when a clear dorsiflexion is detected in 3 out of 5 stimuli. We then used an intensity equivalent to 120% of the movement threshold. The hotspot and intensity of stimulation were validated in the standing position to make sure it induced a visible dorsiflexion of the right leg before moving to the second part of the protocol, when TMS was applied during gait

Part 2- TMS during gait

The participants walked on a treadmill at a speed of 1.5 km/h. Such a slow pace was chosen to generalize to slower walking speeds exhibited by individuals with spinal cord injury (Barthelemy et al., 2010) and to enable greater stability for TMS application. Initially, each participant walked on the treadmill for 1-2 minutes to become accustomed to the speed. Then, the pressure pattern exerted on the sensor under the toe of the right leg was analyzed on-line to identify the level of activity corresponding to the onset of toe-off, when the load on the toe started to decrease. This point corresponded to the onset of the swing phase and constituted the main trigger to determine the timing of application of the stimulation (Figure. 4.1).

After the sensors detected the swing initiation, stimuli with a pulse width of 1 ms were administered with delays of 0 ms, 100 ms, 200 ms, 300 ms and 400 ms after toe-off. Twelve stimuli were applied per delay. The order of the stimulation delays was pseudo-randomized, as well as the number of non-stimulated gait cycles between stimulation events, with a minimum of two non-stimulated cycles between each stimulated cycle. The non-stimulated *spontaneous* walking cycles served as a control.

A critical aspect of this setup involved ensuring the stability of the stimulation site amid the rhythmic bodily motions inherent in locomotion while preserving the participant's comfort and ease

of movement. For this purpose, a cyclist's helmet, modified to provide wide access to the scalp, was utilized. The stimulation coil was mounted on the helmet using adjustable metal fixtures for optimal positioning on the scalp. Due to the heavy weight of the coil (1000 gr) and helmet (665 gr), they were suspended over the participant's head using a body-weight support system (Anti Gravity Systems LLC, USA). This relieved the weight of the coil and helmet off the participant's head throughout the entire session (Figure 4.1). Additionally, the neuronavigation system (BrainSight) was used. If a deviation of 6 mm from the target or more occurred, the experiment was halted, and the helmet position was adjusted to restore the optimal positioning.

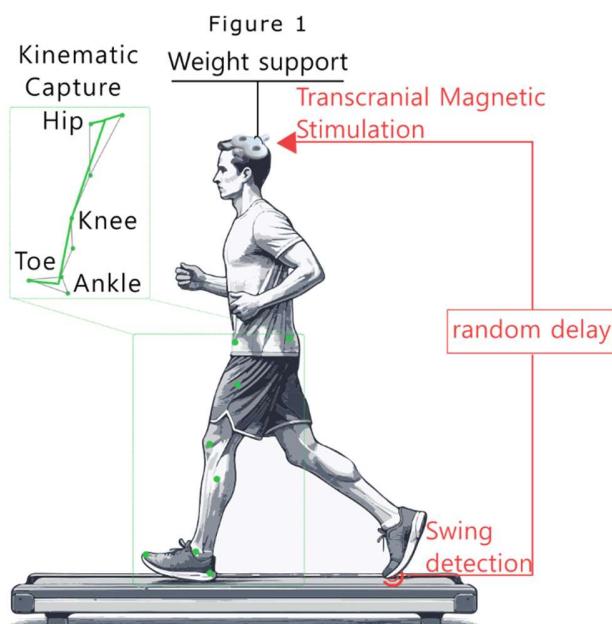


Figure 4.1: Schematic representation of the experimental setup: As the participant walks on a treadmill, TMS is administered via a coil integrated into a helmet, which is weight-supported. Stimulation is triggered by swing detection through the pressure sensor after a randomized delay. Position markers allow for kinematic tracking.

Data analysis

We quantified each MEP as the peak-to-peak measurement of the EMG response volley observed 25 ms after stimulation within a 50 ms interval for each stimulus, and averaged the MEP amplitude for each stimulation delay. To ensure data comparability across participants, MEP amplitudes were normalized relative to each individual's largest MEP and expressed as a percentage of that maximum MEP. To evaluate the effects of ongoing EMG levels on MEP amplitude, we calculated pre-stimulus EMG activity for each stimulation interval. A pre-stimulus time interval of 50 ms was selected to measure baseline EMG levels, calculated as the average of the rectified signal over the interval. Similarly, to maintain data consistency across participants, EMG activities were normalized relative to each participant's largest EMG and the results are presented as a percentage of that maximum EMG.

The 3D camera data were processed using Nexus software, followed by custom software, and then MATLAB (R2022b). Toe-off and heel-strike events were identified from pressure sensor traces to segment the data into gait cycles. We analyzed the vertical, frontal, and lateral excursions in the respective vertical, sagittal, and lateral planes of the toe, knee, and hip during each gait cycle. We also examined the angular excursion, which represents the difference between the maximum and minimum angle of the ankle, knee, and hip in all three planes.

Due to variations in swing duration among participants, stimulations with a fixed time-delay did not necessarily coincide with the same sub-period for all participants. Therefore, to ensure consistency, cycles with stimulation were sorted into five bins according to the time when the stimulation occurred within the swing phase. The average duration of the spontaneous swing phase was divided into five equal time bins. Cycles with stimulation occurring in the first 10% of the cycle were sorted in Stim-Bin1, and so forth (Figure. 4.2).

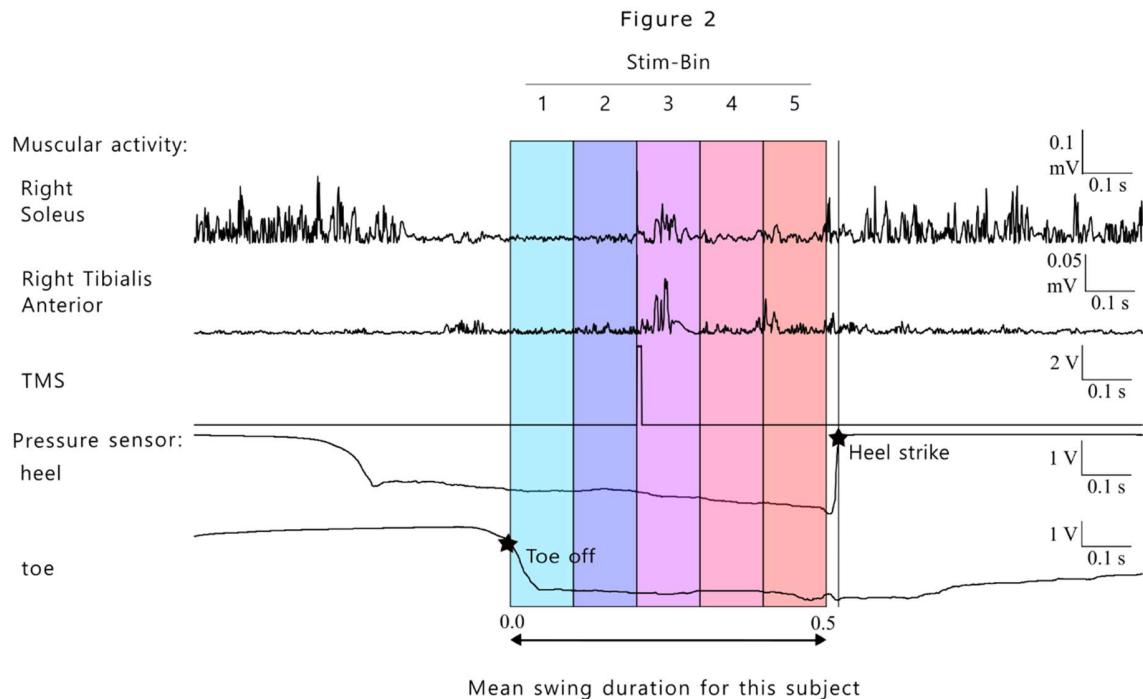


Figure 4.2: Stimulation labeling based on timing within the swing: Stimulation occurred during the third fifth of the participant's average swing duration. Consequently, this stimulation is categorized under Stim-Bin3 group. Tracing of the muscle activity of the SOL and TA, TMS stimulation, and the pressure under the heel and toe. The two stars represent toe-off and heel strike.

Statistical analysis

To determine the differences in kinematic variables between the non-stimulated cycles and the different stim-bins of the stimulated cycles, a one-way repeated measures analysis of variance (RM ANOVA) was conducted. The analysis included eight participants under six different experimental conditions: spontaneous, Stim-Bin1, Stim-Bin2, Stim-Bin3, Stim-Bin4 and Stim-Bin5. Subsequently, a Dunnett post-hoc test was performed to compare spontaneous cycles with each Stim-Bin condition. For the analysis of EMG and MEP data, the same statistical approach was used across the six different experimental conditions: isometric contraction, Stim-Bin1, Stim-Bin2, Stim-Bin3, Stim-Bin4, and Stim-Bin5. Statistical tests were conducted in Graph Pad Prism (v10.2.3). For all statistical tests, significance was set at $p < 0.05$. Results are presented as mean \pm standard error of the mean (S.E.M), reflecting aggregated from different individuals.

4.5 Results

Across all participants, the average number of gait cycles recorded was 219 ± 11.7 , including 44.9 ± 2.2 stimulated cycle and 169.7 ± 12.5 non-stimulated cycle. TMS delivered during the early swing modulated the foot trajectory and leg kinematics

Figure 4.3 illustrates the vertical, lateral and frontal displacement of the toe in one representative participant following stimulation in Stim-Bin1 through 5. An increased vertical toe elevation was observed when TMS was applied in Stim-Bins 1 to 4, with no significant effect observed in Stim-Bin5, corresponding to the latter 20% of the swing phase. A larger lateral displacement was also observed in early swing (Stim-Bin1 and 2), and no significant change was observed in the latter part of swing (Stim-bins 3,4 and 5). Stimulation did not affect frontal displacement.

Similar results were observed across all participants. A significant increase in vertical toe elevation of $40.7\% \pm 14.9\%$ ($25.6\text{mm} \pm 9.4\text{ mm}$, $p = 0.0352$) was observed when stimulation was applied in Stim-Bin1. A similar elevation increase of $43.5\% \pm 17.9\%$ ($27.4\text{mm} \pm 11.3\text{mm}$, $p = 0.0122$) was observed with stimulation in Stim-Bin2, compared to the spontaneous cycle (Figure 4.4A). Stimulation in Stim-Bin 3, 4 and 5 did not induce significant toe elevation. Lateral toe excursion also showed a significant increase of $4\% \pm 2.5\%$ ($18.1\text{mm} \pm 11\text{mm}$ $p= 0.0106$) when stimulation was delivered in Stim-Bin1 compared to spontaneous cycles (Figure 4.4B). No significant differences were observed in the sagittal plane (Figure 4.4C). The resulting toe trajectories in all three planes are displayed in Fig 4.4A, B, and C.

The mean vertical toe excursion in cycles with stimulation consistently exceeded that in cycles without stimulation, although effectiveness varied among participants. Normalized data for all participants are displayed in Fig. 5. This increase in amplitude ranged from 8.58 mm to 73.8 mm (Figure 4.5A). Lateral and frontal toe displacements showed smaller amplitudes than the vertical displacement but displayed variability across participants, notably participant 2 showing opposite lateral displacement (Figure 4.5B).

Although most TMS effects were consistent across participants, individual patterns showed reduced frontal toe excursion in cycles with late stimulation (Stim-Bin3, 4, or 5), particularly noticeable in participants 1, 2, and 6, where stimulation caused premature termination of the swing phase before completing the cycle (Figure 4.5C).

Effect of TMS on knee and hip position

Although TMS was optimized to induce activation of the ankle dorsiflexor muscles (namely TA), a significant increase in the vertical knee elevation of $57.8\% \pm 16.8\%$ ($32\text{ mm} \pm 9.3\text{mm}$, $p= 0,008$) was observed when stimulation was applied in Stim-Bin1. This increase was of $54.6\% \pm 13.2\%$ ($30.2\text{ mm} \pm 11.6\text{mm}$, $p = 0,0112$) when stimulation was applied in Stim-Bin2, compared to spontaneous cycles (Figure 4.4D). Furthermore, there was a significant frontal displacement of the knee joint of $11.9\% \pm 3.1\%$ ($27.7\text{mm} \pm 7.3\text{mm}$, $p = 0.0475$) when stimulation was delivered in

Stim-Bin1 (Figure 4.4F). No significant change was observed at the knee joint in the lateral plane (Figure 4.4E) or at the hip in any plane (Figure 4.4 G, H and I)

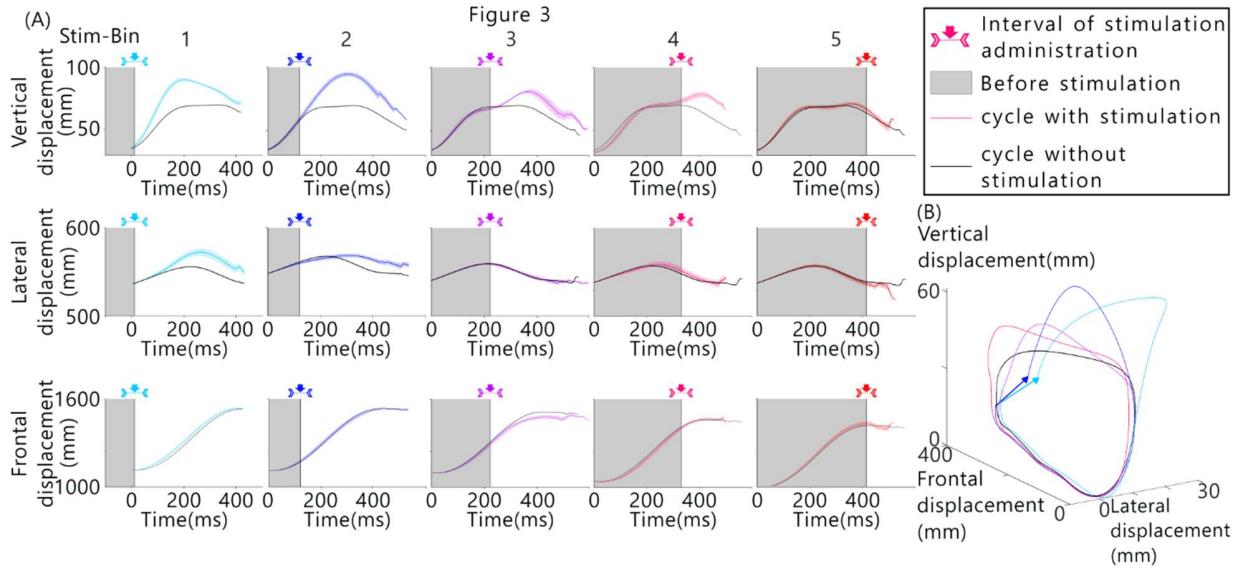


Figure 4.3: Toe position of a representative participant: (A) Average toe position in the vertical, lateral, and sagittal planes for stimulations in each Stim-Bin compared to the spontaneous cycle, (B) Average toe position in three dimensions for stimulations in each Stim-Bin and the spontaneous cycle. Arrow indicates displacement of the final foot positioning in Stim-Bin 1 and 2.

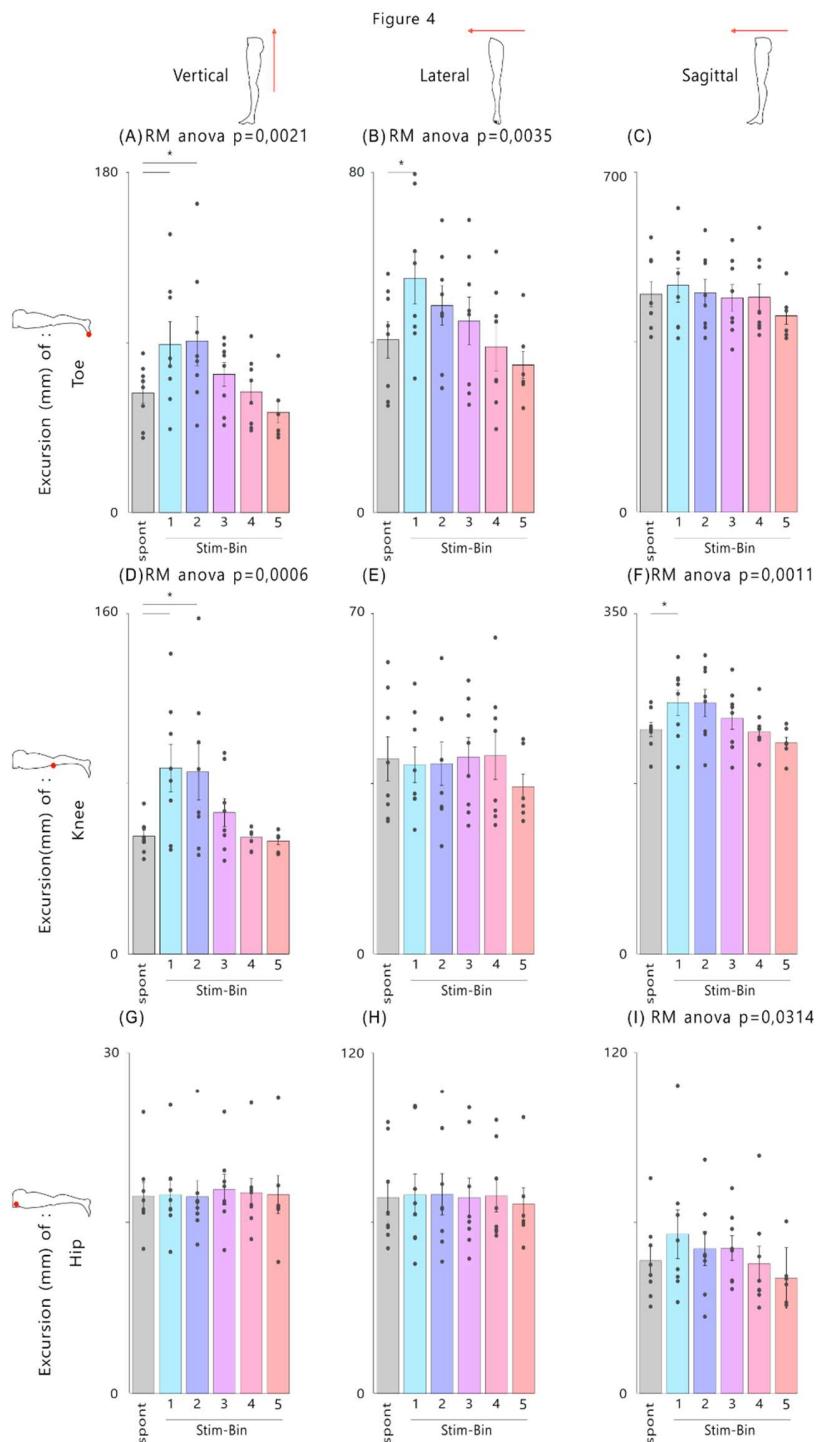


Figure 4.4: Analysis of leg joint positions for each type of stimulation : Average excursion of the position of the toe(A-B-C), knee (D-E-F) and hip(G-H-I) in the vertical, lateral and sagittal planes, respectively: *p<0.05, Dunnett's test.

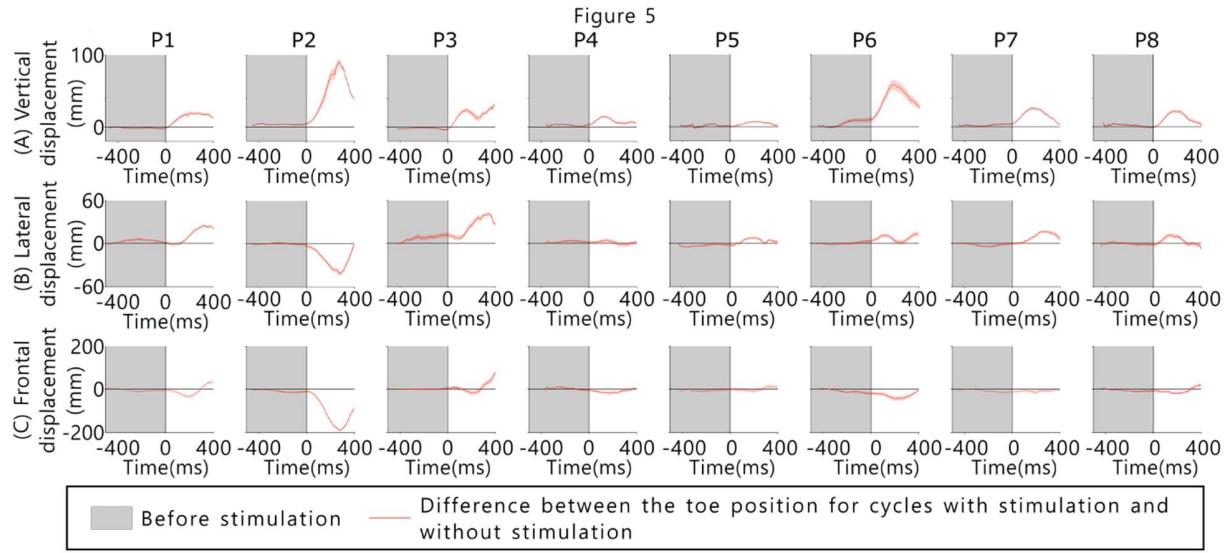


Figure 4.5:For each participant, the difference between the toe position for cycles with stimulation and without stimulation : (A) in the vertical plane, (B) in the lateral plane, (C) in the sagittal plane. To calculate the displacement, the position of each spontaneous cycle is subtracted from every cycle with stimulation. Thus, the non-shaded portion of the graph represents the average impact of the stimulation immediately after it is delivered.

TMS increases ankle and hip angle flexion

Significant increases in angular amplitude during the swing phase (joint flexion, Figure 4.6) were observed in the sagittal plane for the ankle and hip joints following TMS. Compared to spontaneous cycles, stimulation delivered in early swing resulted in an increase of $36.9\% \pm 10\%$ in hip angular amplitude (6.5 degree \pm 1.7 degree, $p=0.0397$, Stim-Bin1, Figure 4.6C) and an increase of $26.1\% \pm 6.7$ in ankle angular amplitude (4.2 degrees \pm 1.2 degrees, $p=0.0488$, Stim-Bin2, Figure 4.6A). There were no significant increases in angular excursion at the knee. Furthermore, no significant differences were observed in the angular amplitude of the ankle, knee, and hip in other planes (figures 4.8 and 4.9).

Figure 6

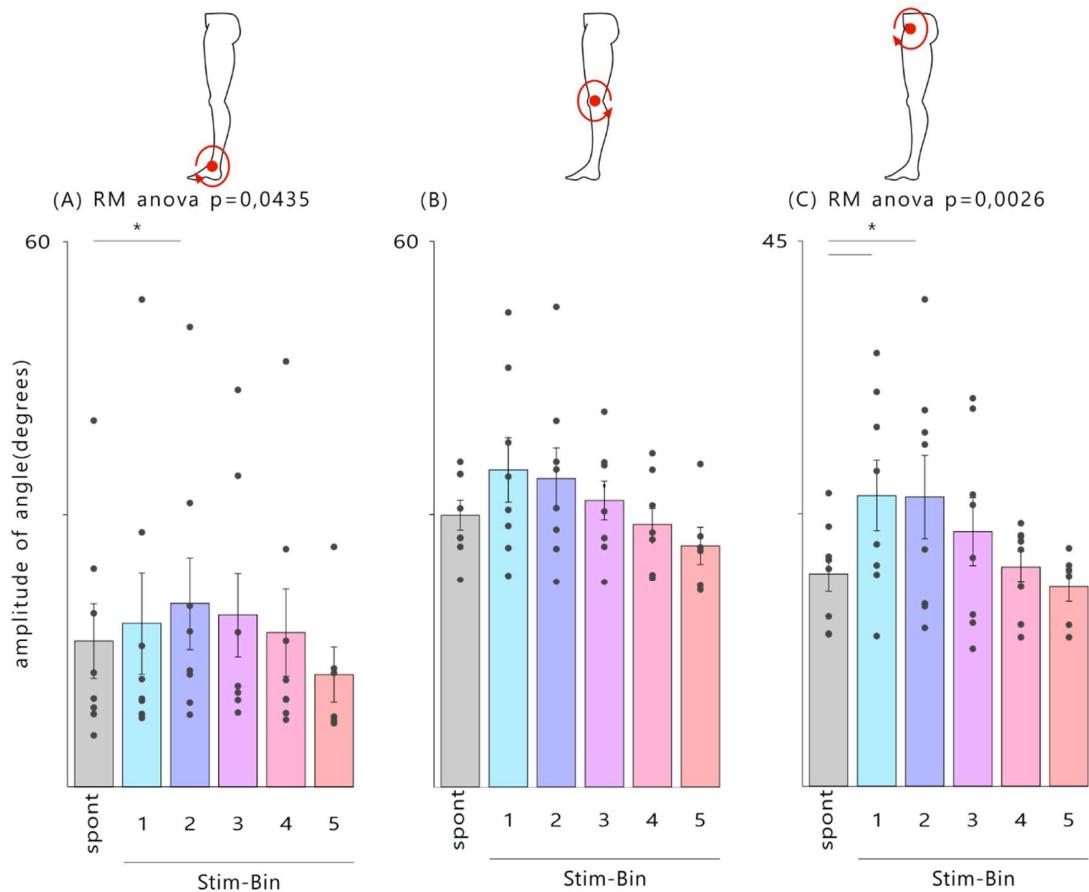


Figure 4.6: Angular analysis of leg joints for each type of stimulation in the sagittal plane during the swing phase: Average amplitude of the ankle (A), knee (B) and hip (C), $*p<0.05$, Dunnett's test.

Quantification of MEP modulation

To assess changes in corticospinal excitability in the different bins, MEP amplitude increase in MEP amplitudes was observed during each stim-bin of locomotion compared to isometric contraction, both for SOL (p < 0.0001, Figure 4.7B) and TA (p < 0.0001, Figure 4.7D). However, no differences were observed between the different stim-bins, contrary to the mean level of TA EMG activity (Figure 4.7C), which is significantly larger at stim-bin 1 and stim-bin 2. Hence, in both the TA and SOL, the MEP amplitudes remain constant regardless of the timing of stimulation during the swing phase.

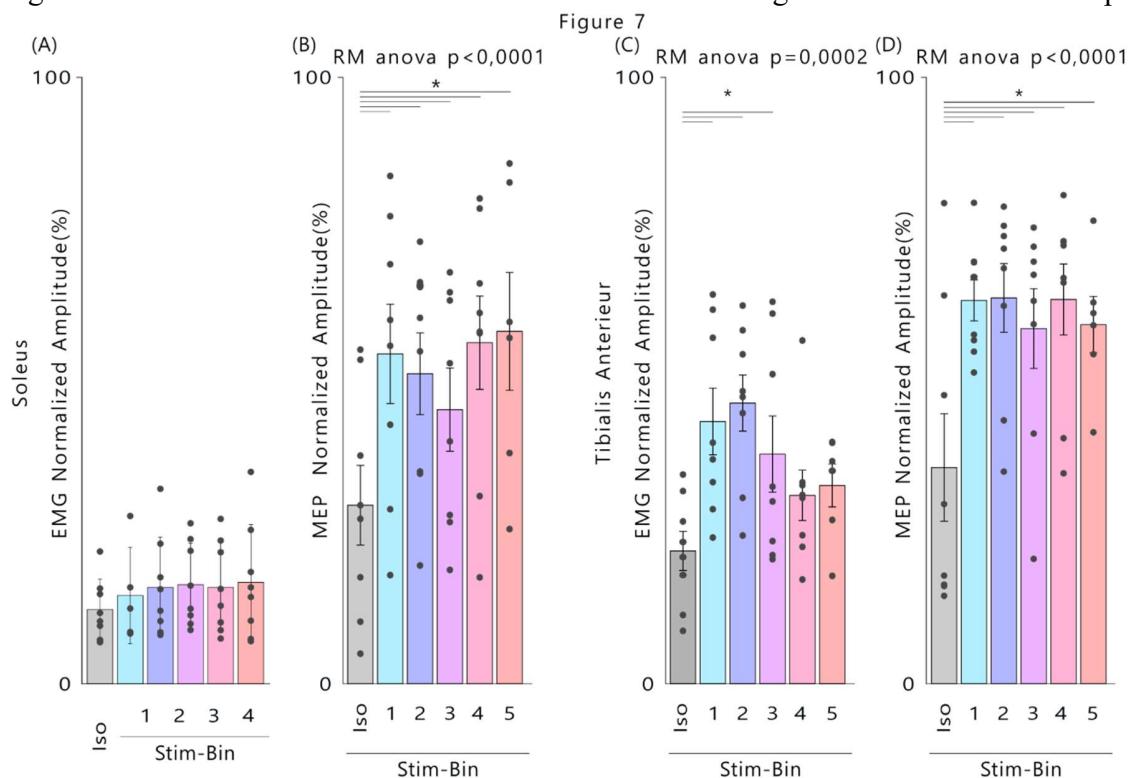


Figure 4.7: Analysis of muscle activity for each type of stimulation: (A) Background EMG amplitudes before stimulation of the SOL, (B) MEP amplitude of the SOL, (C) Background EMG amplitudes before stimulation of the TA, (D) MEP amplitude of the TA. Iso corresponds to isometric contraction, *p<0.05, Dunnett's test.

4.6 Discussion

The results of this study highlight the role of the corticospinal tract in controlling foot trajectory during walking, specifically promoting swing elevation. Results show that TMS increased knee and toe elevation when applied at the beginning of the swing phase, albeit with variability among individuals. TMS also induced movements of the knee and toes in the sagittal and lateral directions when applied at the beginning of the swing phase. MEP amplitudes of the TA and SOL were similar in every stim-bin during gait, regardless of the timing of stimulation during the swing phase or of the mean level of ongoing EMG in TA during gait. As significant changes in trajectory modulation are observed only in Stim-bin 1 and 2, modulation of corticospinal excitability to TA and SOL muscles is not correlated to the changes in the trajectory, and more proximal muscles could be preferably recruited by the stimulation during gait.

TMS leads to increased foot clearance when applied at the onset of swing

The increase in vertical elevation of the toe during swing may be attributed to increased flexion of the ankle, knee and hip, as measured by angular excursion. Despite tuning stimulation amplitude to achieve suprathreshold effects primarily on ankle dorsiflexion (120% intensity), TMS-induced muscle activation involves the entire leg. The human leg motor cortex is located along the edge and depths of the interhemispheric fissure (Penfield & Boldrey, 1937), where TMS can recruit more superficial cortical networks (Wassermann et al., 2008). Networks of neurons more selectively controlling distal leg movements, particularly the ankle, are located deeper within the fissure, potentially requiring different stimulation techniques for recruitment. The preferential recruitment of flexor muscles echoes previous work done in the cat model; predominance of cortical control over flexor muscles has been extensively shown. Studies (Bretzner & Drew, 2005) showed that stimulation during locomotion evoked larger responses and often activated additional muscles compared to stimulation at rest. Specifically, stimulation during the swing phase increased flexor muscle activity without changing the cycle duration, whereas stimulation during the stance phase decreased extensor muscle activity duration and initiated a new, premature swing phase, thereby resetting the step cycle. Thus, activation of the cortical and corticospinal tracts preferentially recruits flexor muscles, which might be located more proximally. As trajectory is most changed when TMS is allied in early swing, one potential target for TMS might be the semitendinous. Indeed, in the cat model, previous studies have recorded discharges from the pyramidal tract neurons within the hindlimb representation of the primary motor (Drew et al., 2002). Results showed that A large proportion of PTNS discharged early in swing, in phase with knee flexors such as the semitendinosus. Others discharged slightly later, in phase with the activity of ankle flexors, such as TA, while still others discharged at the end of swing, in phase with digit dorsiflexors, such as the extensor digitorum brevis. One limitation of the study is that knee flexor or hip flexor

muscles were not recorded, which prevents a clear conclusion on this point. Future investigations should look more closely at proximal flexor muscles of the lower limb.

TMS induces changes in sagittal and lateral trajectories of knee and toe

The induced lateral and frontal changes in the trajectories of knee and toe suggest that TMS affects not only recruit neuronal networks controlling flexion muscles but also neighbouring networks that control slightly different movements. Although these movements were not targeted, they might not be inconsistent with the ongoing walking task. In healthy individuals (Neumann, 2016), an abduction of the ankle and an external rotation of the hip during the swing phase contribute to a lateral external displacement of the toe (Osaki et al., 2007), which was observed in the current study. Similarly, in healthy individuals, it is observed during walking that knee flexion during the swing phase results in lateral knee displacement, which was observed in the present study, and is further amplified by TMS stimulation. Invasive microstimulation studies in intact cats have shown that intracortical microstimulation induces various gait patterns, including lateral abductions and diverse foot lifts biased toward the front or back (Duguay et al., 2023). Outputs from neighboring regions can linearly summate (Ethier et al., 2006), suggesting that individual movement outcomes depend on the recruited subregions within the effective cortical activation area, coil positioning, and individual cortical configuration and excitability.

Constant MEP amplitudes in TA regardless of timing of the stimulation

The consistency of MEP amplitude indicates that the timing of TMS within the gait cycle does not differentially affect corticospinal excitability. This might suggest a stable level of cortical excitability throughout the gait cycle or that MEPs are not sensitive to the specific timing of TMS in this context. This may seem to contrast with previous studies showing strong MEP modulation induced by TMS during walking, likely reflecting changes in cortical excitability (Schubert et al., 1997). Nonetheless, MEP amplitude in TA stayed constant in each stim-bin despite significant trajectory modulation only in the 1st and 2nd stim-bin. This suggests that TA may not be the primary agonist of this trajectory modulation and, as stated above, TMS might preferentially recruit proximal flexor muscles at the hip and knee that can enable this early change in limb trajectory. These results are in line with studies in rats with spinal cord injury : Specifically, neurostimulation applied to the motor cortex effectively lifts the foot during the swing phase of locomotion, involving the entire leg and being most effective when applied early in the swing phase (Bonizzato & Martinez, 2021). Furthermore, in the rat model, the intensity of intracortical neuromodulation correlated with the step height, indicating precise control over leg kinematics. Our observations in humans using TMS as cortical neuromodulation confirm these results and point to similar underlying mechanisms, such as cortical neuronal adaptations, adjustments in neural circuits governing locomotion, and coordinated muscular responses to fine-tune lower limb movements.

Clinical Implications

TMS is a valuable neurophysiological technique for assessing residual corticospinal connections in patients with spinal cord injuries, thereby facilitating rehabilitation planning.

Additionally, TMS evaluates abnormalities in the corticospinal pathway, providing crucial information for tailoring rehabilitation programs and offering promising potential as an adjunct treatment to existing therapeutic protocols. rTMS has been shown to be effective in improving motor function (Jo & Perez, 2020), reducing neuropathic pain (Saleh et al., 2022), and alleviating spasticity(Hou et al., 2020) in patients with spinal cord injuries. Unlike conditioning experiments aimed at inducing or reinforcing plasticity, our study introduces an innovative application of TMS: applying it during walking to adjust lower limb trajectory and improve foot elevation. Although technology stimulating at the peripheral nerve already exists to address foot-drop, phase-coherent TMS could thus facilitate flexion at multiple joints and play a beneficial long-term role when integrated into locomotor training, potentially enhancing recovery. This approach offers promising prospects for the development of spinal cord injury rehabilitation therapies, particularly for patients suffering from conditions such as foot drop syndrome during walking, by better understanding the motor control mechanisms of the lower limbs and exploring the potential of TMS to modulate these mechanisms. However, it's important to highlight that the setup required to administer TMS during walking is cumbersome and would require further engineering to be readily applicable in clinical settings. In particular, the weight support system we used did not fully alleviate the coil weight, which is an important limiting factor when recruiting elder participants or individuals with movement weakness.

Our experimental setup was primarily designed to recruit MEPs in the TA muscle. However, it should be expected that the TA is not the only target. Indeed, angular and EMG activity analyses reveal that knee and hip flexion primarily drive the elevation of the knee and toes. Antagonist SOL was also activated, and stimulation did not result in a significant ankle flexion. This underscores the challenge of precisely targeting the TA muscle with TMS, given the peculiar localization of neurons governing lower limb movements within the motor cortex. Further studies could benefit from recording activity from additional muscle groups to better understand muscle recruitment patterns with TMS (Bonnard et al., 2002; Barthelemy & Nielsen, 2010).

The effects of TMS can also vary in magnitude from one individual to another, however it remained consistently present and reproducible across the entire study cohort. While TMS provides reliable effects, its spatial selectivity is coarse (millimeters to centimeters), compared to local output feature of cortical networks (organized on the scale tens to hundreds of microns, Nudo et al., 1996), suggesting widespread co-activation of several functional subnetwork. An invasive approach with intracortical stimulation was shown to provide more precise control over specific motor outputs during locomotion in the rat (Bonizzato & Martinez, 2021; Massai et al., 2023) and cat model (Duguay et al., 2023), where cortical stimulation primarily modulated foot elevation during swing.

Given the robustness of results across participants and the efficacy in modulating locomotor trajectories, this study may inform the development of further mechanistic neuroscientific studies on cortical control of gait and the development of neuromodulation interventions using either non-

invasive or more selective and invasive neuromodulation techniques, potentially beneficial for gait rehabilitation through exercise.

4.7 Conclusion

This study demonstrates that TMS can significantly influence limb trajectory during gait by increasing flexion during the swing phase. TMS most likely recruits neuronal networks controlling flexor muscles located at proximal joints, as no corresponding changes in corticospinal excitability in ankle flexors were observed during gait. These findings shed light on mechanisms enabling the cortex and corticospinal tract to influence the limb trajectory during gait. The findings also suggest that TMS could be used to enhance/correct limb trajectory in individuals with gait impairments. Although the current set-up was cumbersome, these results may lead to the design of other approaches that aim at modifying or enhancing cortical control of gait.

4.8 Declaration

Ethics approval and consent to participate

Participants provided informed, written consent for the experimental procedures of this study, which was based on an adaptive trial design approved by the Research ethics committee en réadaptation et en déficience physique of the CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal. This study was conducted in accordance with the central tenets of the Declaration of Helsinki.

Authors' contribution:

HB coordinated the recruitment of participants, conducted the data collection, carried out the data analysis, performed the statistical analysis, and drafted the manuscript. RG-H participated in data analysis. E-MM participated in the data collection phase of the study. MM contributed to the study design. MB contributed to the study design, participated in data analysis, manuscript preparation, and supervised students. DB contributed to study design, data collection, revision of analysis, manuscript preparation, and supervised students. All authors reviewed and approved the final manuscript.

Acknowledgements:

We would like to thank the participants for their availability, time, and efforts. We are grateful for the invaluable technical support provided by Y. El Khamlichi, P. Drapeau, and K. Eddaal. Additionally, we appreciate the assistance during the experiments from H. Tonkov.

4.9 Additional figure

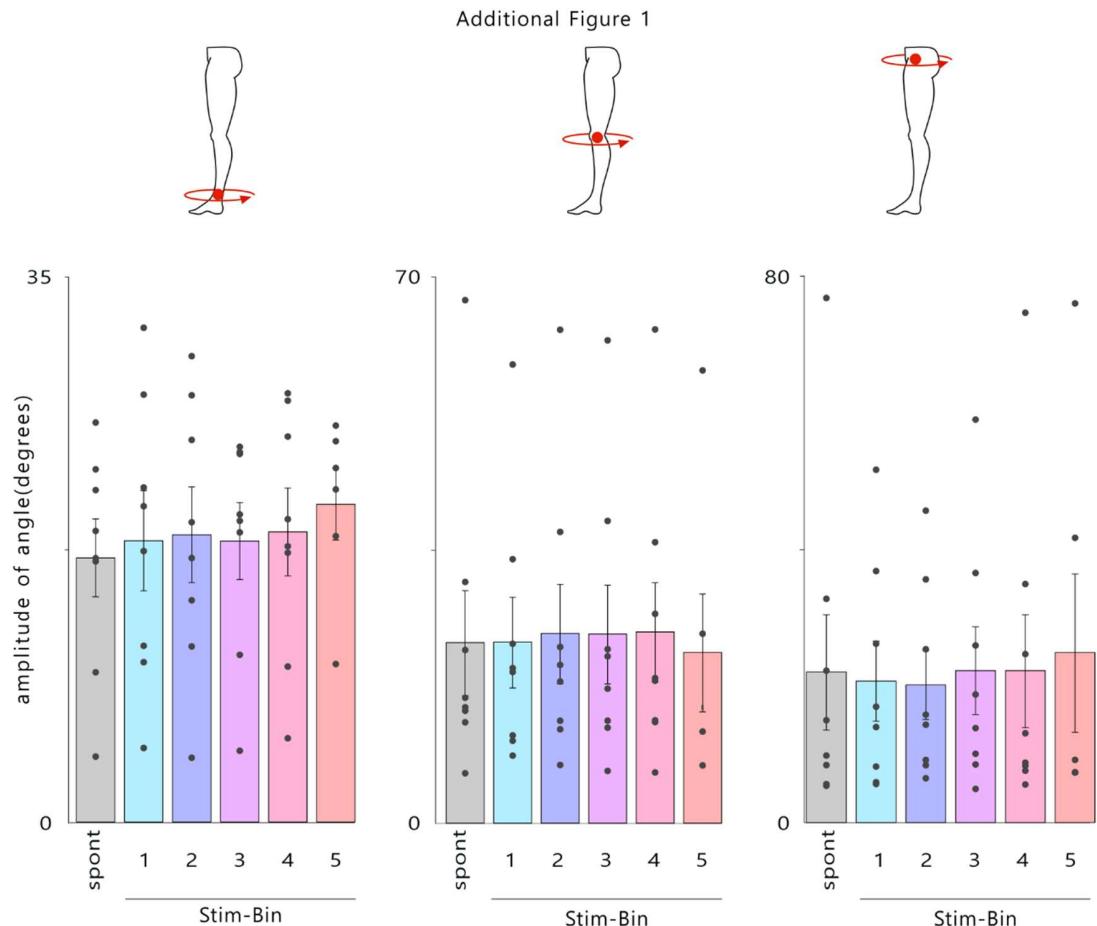


Figure 4.8: Additional Figure 1: Average excursion during the swing phase of the ankle, knee, and hip angle for each type of stimulation in the lateral plane

Additional Figure 2

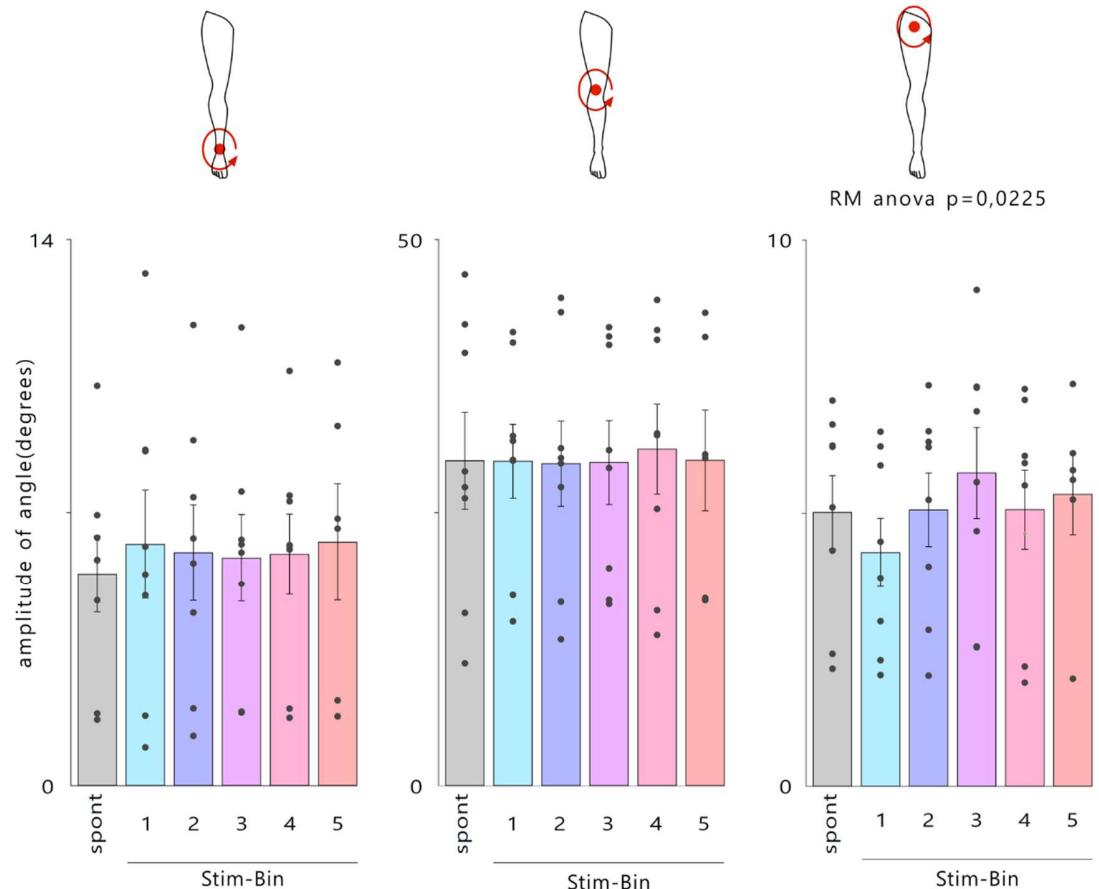


Figure 4.9: Additional Figure 2: Average excursion during the swing phase of the ankle, knee, and hip angle for each type of stimulation in the vertical plane

CHAPITRE 5 PARTICIPANT AVEC LESION DE LA MOELLE EPINIERE : ETUDE 1

5.1 Méthodes

Description du Participant avec lésion de la moelle épinière :

Un participant atteint d'une lésion médullaire a également été recruté : un homme de 50 ans souffrant d'une lésion médullaire incomplète due à une fracture de la vertèbre L1 à la suite d'un accident survenu il y a 28 ans. Les effets résiduels de cette lésion comprennent une faiblesse des membres inférieurs, un dysfonctionnement intestinal et des troubles vésico-sphinctériens et génito-sexuels. Bien qu'il soit capable de marcher sans dispositif d'assistance, il présente une boiterie persistante et marche principalement sur les talons, ce qui entraîne des problèmes d'équilibre. En outre, le participant signale des troubles sensoriels : hypoesthésie du pied droit et anesthésie du pied gauche à l'exception de l'hallux. L'examen moteur révèle des extenseurs du genou à 5/5 (force musculaire normale), des dorsiflexeurs de la cheville à 5/5 et des fléchisseurs plantaires à 1/5 (contraction musculaire visible ou palpable sans mouvement du membre) pour les deux membres inférieurs.

Dispositif expérimental :

Le même dispositif que celui décrit pour les participant sains a été utilisé pour ce participant atteint d'une lésion.

Stimulation magnétique transcrânienne pendant la marche :

Le patient ne pouvait tolérer le casque en raison de son encombrement. Par conséquent, la TMS a été appliquée manuellement à l'aide de BrainSight. Cette méthode a réduit la précision de la stimulation. Lorsque la stimulation était éloignée de plus de 1,5 cm de notre hotspot, nous l'avons exclue de l'analyse.

Méthodes d'enregistrement :

Les méthodes d'enregistrement sont les mêmes que celles décrites pour les participants sains, mais nous avons enregistré deux muscles supplémentaires : le Vastus Lateralis (VL) et le Rectus Femoris (RF).

Analyse des données :

Les mêmes méthodes d'analyse que celles décrites précédemment ont été utilisées. Pour les participants souffrant de SCI, la phase d'oscillation était en moyenne de 533 ms. Notre dernière stimulation a eu lieu 400 ms après le lever de pied, de sorte qu'il n'y a pas eu de cycles recevant une stimulation dans le dernier cinquième de la phase d'oscillation.

Il n'y a donc pas eu de cycles recevant une stimulation dans le dernier cinquième du cycle, et donc pas de données disponibles pour la condition Stim-bin 5.

Analyse statistique :

Pour les participants atteints de lésions médullaires, des ANOVA classiques ont été réalisées sur toutes les variables cinématiques examinées pour un participant atteint d'une lésion médullaire, avec un échantillon de 8 à 20 cycles pour chaque condition : spontané, Stim-Bin 1, Stim-Bin 2, Stim-Bin 3 et Stim-Bin 4. Ensuite, un test post-hoc de Dunnett a été réalisé pour comparer les cycles spontanés à ceux observés dans chaque condition Stim-Bin. Pour l'analyse de l'EMG et du MEP, les mêmes méthodes ont été utilisées dans ces cinq conditions expérimentales : contraction isométrique, Stim-Bin 1, Stim-Bin 2, Stim-Bin 3 et Stim-Bin 4. La signification statistique a été déterminée en utilisant un critère corrigé de $p < 0,05$. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne \pm écart-type, représentant les données agrégées des différents cycles du participant.

5.2 Résultat

Effet de la TMS sur la position des orteils

Pour les participants atteints de lésions médullaires, la TMS appliquée au début de la phase d'oscillation a modulé la trajectoire du pied et la cinématique de la jambe. La figure 5.1A montre le déplacement vertical de l'orteil après stimulation dans les Stim-Bin 1 à 4. Une augmentation de l'élévation verticale de l'orteil est observée après stimulation dans les 3 premières boîtes de stimulation. Plus la stimulation est administrée tôt, plus l'effet est persistant tout au long du cycle de marche. L'élévation des orteils est de $92,9 \text{ mm} \pm 9,2$ sans stimulation. Lorsque la stimulation est appliquée dans le Stim-Bin 2, l'élévation des orteils est de $114,2 \text{ mm} \pm 5,7$, avec une différence significative ($p < 0,0001$) par rapport à l'élévation spontanée. Lorsque la stimulation est appliquée dans le Stim-Bin 3, l'élévation des orteils est de $103,5 \text{ mm} \pm 11,7$, avec une différence significative ($p = 0,002$) par rapport à l'élévation spontanée (Figure 5.1B).

Effet de la TMS sur la position du genou et de la hanche

Chez le participant atteint d'une lésion médullaire, une élévation verticale supplémentaire du genou a été observée dans le Stim-Bin 1, 2 et 3 par rapport au cycle sans stimulation, où l'élévation était de $60,8 \text{ mm} \pm 4,3$ (figure 5.1C). Dans le Stim-Bin 1, l'élévation du genou a augmenté jusqu'à $68,8 \text{ mm} \pm 6,9$, avec une différence significative ($p < 0,0001$) par rapport au cycle spontané. Dans le Stim-Bin 2, l'élévation du genou était encore plus prononcée, atteignant $76,5 \text{ mm} \pm 7,9$, avec également une différence significative ($p < 0,0001$) par rapport au cycle spontané. La stimulation dans le Stim-Bin 3 a montré une élévation de $69,2 \text{ mm} \pm 9,3$, également significative ($p < 0,0001$) par rapport au cycle spontané. Cependant, la stimulation n'a pas eu d'effet sur l'élévation verticale de la hanche (figure 5.1D).

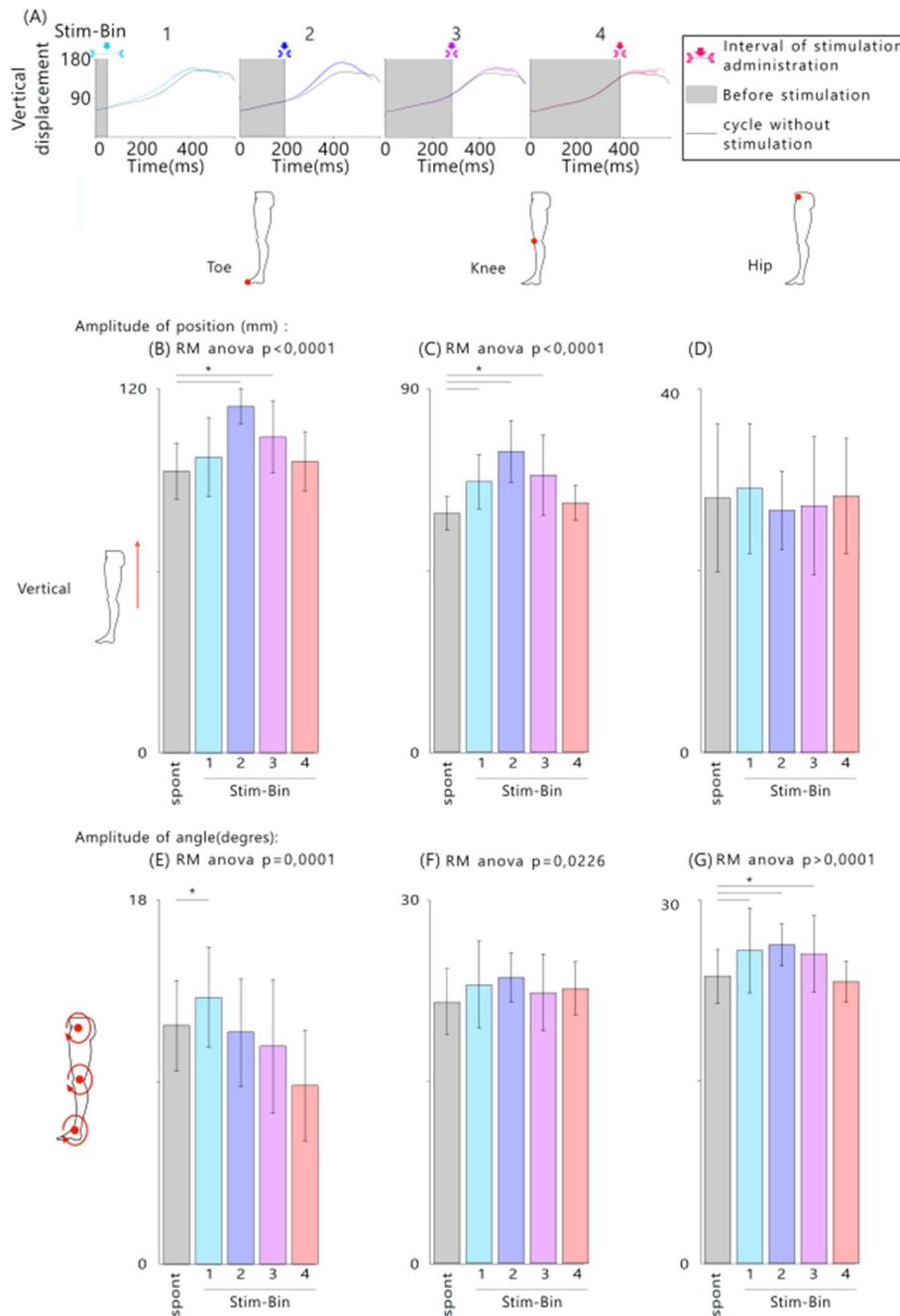


Figure 5.1: Cinématique de la jambe d'un participant atteint d'une lésion médullaire : (A) position moyenne de l'orteil dans le plan vertical pour les stimulations de chaque Stim-Bin par rapport au cycle spontané, (B) excursion moyenne de la position de l'orteil, (C) du genou et (D) de la hanche pour chaque Stim-Bin dans le plan vertical, (E) excursion moyenne pendant la phase d'oscillation de la cheville, (F) du genou et (G) de l'angle de la hanche pour chaque Stim-Bin dans le plan sagittal, $*p < 0,05$, test de Dunnott.

La TMS augmente la flexion angulaire de la cheville et de la hanche

Dans le plan sagittal, des augmentations significatives de l'amplitude angulaire pendant la phase d'oscillation ont été observées pour les articulations de la cheville (flexion articulaire, figure 5.1E) et de la hanche (flexion articulaire, figure 5.1G) chez le participant atteint d'une lésion médullaire. Pendant les cycles spontanés, l'amplitude angulaire de la cheville était de 11,8 degrés \pm 2,3. Cette amplitude de la cheville a augmenté de manière significative à 13,6 degrés \pm 2,6 ($p=0,0120$) lorsque la stimulation a été délivrée dans le Stim-Bin 1. Pour la hanche, pendant les cycles spontanés, l'amplitude angulaire était de 23,7 degrés \pm 2,2. Cette amplitude de la hanche a augmenté de façon significative à 25,8 degrés \pm 3,5 ($p=0,0011$) lorsque la stimulation a été délivrée dans le Stim-Bin 1, à 26,3 degrés \pm 1,7 ($p=0,0034$) dans le Stim-Bin 2 et à 25,6 degrés \pm 3,1 ($p=0,0477$) dans le Stim-Bin 3. La stimulation n'a pas eu d'effet significatif sur l'amplitude angulaire du genou pendant la phase d'oscillation dans le plan sagittal (Figure 5.1C).

Quantification de la modulation MEP

Pour les participants atteints de lésions médullaires, les activités des quatre muscles, SOL, TA, VL et BF, ont été enregistrées. Des différences significatives ont été observées dans les amplitudes MEP à chaque intervalle de stimulation et pendant la contraction isométrique pour SOL ($p < 0,0001$, Figure 5.2B), VL ($p < 0,0001$, Figure 5.2F), et BF ($p = 0,001$, Figure 5.2H). En particulier pour SOL et VL, ces résultats mettent en évidence une distinction claire entre les stimulations administrées pendant la phase d'oscillation et celles administrées pendant la contraction isométrique. Pour BF, des différences significatives ont été notées entre les stim-bin 1 et 2 pendant la phase d'oscillation par rapport à la contraction isométrique. Aucune différence significative n'a été observée pour TA.

Pendant la marche, le VL, le BF, le SOL et le TA ont tous réagi à la stimulation par TMS, ce qui montre que l'ensemble de la jambe est recruté par cette stimulation. Cependant, les MEP du TA, SOL et VL ne sont pas modulés de manière similaire à la trajectoire de la jambe. En revanche, les amplitudes des MEP du BF semblent être fortement influencées par le moment de la stimulation pendant la phase d'oscillation, tout comme la trajectoire de la jambe. De plus, il existe une cohérence entre la modulation des MEP du BF et celle de la trajectoire, les MEP du BF étant plus intenses lors des stimulations aux Stim-bin 1 et 2.

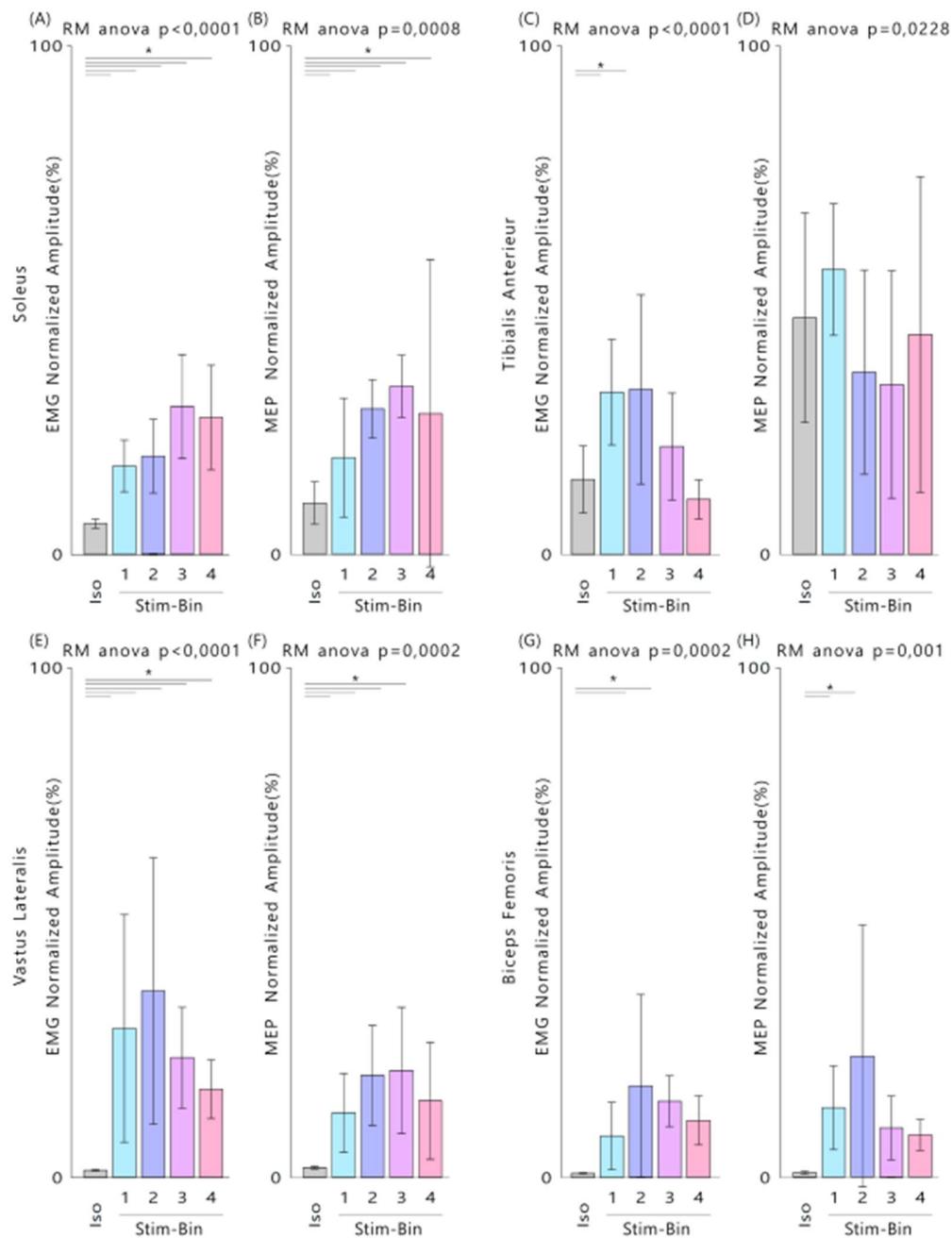


Figure 5.2 : Analyse de l'activité musculaire d'un participant atteint d'une lésion médullaire : (A) Amplitudes de l'activité électromyographique de fond avant la stimulation pour chaque délai du SOL, (B) amplitude MEP pour chaque délai du SOL, (C) Amplitudes de l'activité électromyographique de fond avant la stimulation pour chaque délai du TA, (D) amplitude MEP pour chaque délai du TA. (E) Amplitudes de l'activité électromyographique de fond avant stimulation pour chaque retard du VL, (F) Amplitude MEP pour chaque retard du VL, (G) Amplitudes de l'activité électromyographique de fond avant stimulation pour chaque retard du BF, (H) Amplitude MEP pour chaque retard du BF. Iso correspond à une contraction isotonique.

5.3 Conclusion

Chez le participant atteint de SCI, cette étude souligne le rôle essentiel du cortex moteur dans la facilitation du dégagement des pieds pendant la marche, en particulier en améliorant l'élévation d'oscillation. Nous avons observé que la TMS au début de la phase d'oscillation augmentait l'élévation du genou et des orteils, avec des effets similaires notés à la fois chez les individus sains et chez le participant ayant une lésions médullaires. L'augmentation de la flexion de la cheville, du genou et de la hanche due à TMS était responsable de l'élévation verticale des orteils et du genou. En outre, les enregistrements de l'activité musculaire chez le participant atteint d'une lésion médullaire ont montré une modulation significative des muscles proximaux, tels que le vaste latéral (VL) et le biceps fémoral (BF), en fonction du type de stimulation. Bien que la TMS ait été réglée pour affecter principalement la dorsiflexion de la cheville, les résultats montrent qu'elle a activé toute la jambe, ce qui suggère que les réseaux superficiels du cortex moteur de la jambe humaine ont été recrutés. Cette activation globale s'explique par la représentation de la jambe dans le cortex moteur, située au niveau du sillon interhémisphérique. Malgré l'angle d'inclinaison ajusté pour activer spécifiquement la cheville, la stimulation sur le cuir chevelu a également affecté d'autres parties de la jambe.

Le participant atteint d'une lésion médullaire a montré une élévation du pied significativement plus grande pendant la phase d'oscillation de la marche avec la stimulation corticale. Ces effets reflètent nos résultats précédents chez les rats atteints de lésions médullaires, où la neuromodulation intracorticale a réussi à moduler la levée du pied et à minimiser la traînée. La reproduction de ces résultats chez l'homme est une découverte intéressante, soulignant la cohérence des effets de la neuromodulation entre les espèces et renforçant le potentiel de ces interventions pour améliorer la locomotion chez les personnes atteintes d'une lésion médullaire.

CHAPITRE 6 TSCS CHEZ LES ENFANTS AVEC FAIBLESSE MOTRICE : ETUDE 2

6.1 Justification de l'étude

De nombreuses recherches ont montré des résultats très encourageants en utilisant la tSCS sur des enfants atteints de lésions médullaires et de paralysie cérébrale. Il semble prometteur d'étudier les effets et la sécurité de la tSCS sur une variété plus large de patients pédiatriques afin d'explorer de nouveaux traitements pour d'autres pathologies.

6.2 Objectif de la recherche

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la sécurité et les effets de la tSCS chez une population pédiatrique plus large, incluant des participants ayant subi des hémisphérectomies. En s'appuyant sur les effets observés de la tSCS chez les patients atteints de lésions de la moelle épinière(Solopova et al., 2017; Motavalli et al., 2019; Gad et al., 2021), l'hypothèse est que l'activation de la tSCS aura un impact immédiat sur l'amplitude d'un mouvement déficitaire.

Les objectifs spécifiques de l'étude sont :

- Évaluer l'inconfort ressenti par les participants ainsi que les effets secondaires potentiels de la stimulation.
- Analyser l'impact de la tSCS sur la cinématique d'un mouvement volontaire déficitaire, en comparaison avec une stimulation seule et d'un mouvement seul.

6.3 Élaboration du Protocole de Recherche

La première étape consiste à créer un protocole de recherche rassemblant les attentes de tous les investigateurs. Les investigateurs de cette étude sont très divers : neurochirurgiens, physiothérapeutes, physiatres, chercheurs, infirmières de recherche. De nombreuses réunions ont été nécessaires pour arriver à un déroulement de l'étude optimal. Suite à cela, il est important de s'appliquer à respecter les concepts éthiques du Canada, tels que le processus d'information et de consentement transparent, le stockage sécuritaire des données, et la maximisation du rapport bénéfice/risque pour les participants. Des formations sur les directives éthiques sont également fournies à chaque investigator.

6.4 Étude Pilote

L'étude inclue des enfants répondant aux les critères d'inclusion stricts suivant :

- Entre 4 et 18 ans
- Un diagnostic confirmé de faiblesse motrice
- Des déficits moteurs modérés à sévères

Des critères d'exclusion sont définis pour garantir la sécurité des participants :

- Injection de botox intramusculaire au cours des 6 derniers mois
- Rhizotomie sélective des racines dorsales
- Chirurgies orthopédiques au cours des 12 derniers mois
- Fractures non guéries ou contractures qui empêcheraient d'effectuer des tâches fonctionnelles.

L'étude est divisée entre le bras, le tronc et la jambe, les sujets présentant une paralysie incomplète des trois parties du corps mentionnées seront testés pour les trois sections de l'étude. Sinon, nous visons à atteindre N=12 pour chacune des trois parties générales du corps (bras, tronc et jambe). Nous estimons donc un total de N=20 participants recrutés.

Le nombre de participants est fourni par une analyse de puissance avec les paramètres suivants : puissance 0.8, alpha 0.05. Nous avons estimé une taille d'effet de +50% (performance de la tâche avec et sans tSCS, un écart type de 20%, et 30% de non-répondeurs).

6.5 Processus de Consentement Éclairé

Le processus de consentement éclairé est crucial pour garantir la compréhension et l'engagement des participants. Il comprend plusieurs étapes pour assurer une prise de décision éclairée. Tout commence par l'identification des participants potentiels lors de consultations, suivie par une communication initiale où les bénéfices et les risques sont clairement expliqués. Les familles reçoivent ensuite une copie du formulaire de consentement pour examen. Après une période de réflexion, un rendez-vous est pris pour la signature du formulaire de consentement lors de la première visite de recherche.

6.6 Déroulement de l'Étude

L'étude comprend deux visites de recherche distinctes :

Lors de la première visite, le physiothérapeute détermine les priorités fonctionnelles du participant : les activités motrices qui seront ciblées avec l'utilisation de la tSCS. Au cours de la même session, la tSCS est progressivement présentée au participant. L'amplitude de la tSCS est augmentée progressivement jusqu'à atteindre une intensité perçue confortable et efficace pour faciliter la fonction motrice sans être inconfortable pour l'utilisateur. Les paramètres de la tSCS sont ajustés en fonction des besoins et de la sensibilité à la stimulation du participant. Les participants sont invités à effectuer des actions motrices selon les priorités déterminées par le physiothérapeute, avec et sans tSCS, et les mouvements sont enregistrés en vidéo.

Si le participant tolère bien la tSCS dans la "plage fonctionnelle" et que des avantages fonctionnels sont identifiés, le participant est invité à une deuxième session de tSCS enregistrée. Lors de cette session, les mouvements du participant sont enregistrés à l'aide du système GRAIL. La tSCS est réalisée pendant que le participant effectue une tâche motrice sur le GRAIL. À la fin

de la session, le physiothérapeute complète une liste de contrôle pour les événements indésirables. La répétibilité des séances donne une liberté et flexibilité à l'équipe de recherche, cela est possible car nous faisons une étude pilote, les résultats publier seront surement des études de cas.

6.7 Application de la stimulation

Lors de cette séance, nous testerons différentes stimulations pour évaluer leur effet sur les participants. Nous commencerons par la Functional Electrical Stimulation (FES), une méthode couramment utilisée et bien connue, qui utilise des impulsions électriques pour provoquer des contractions musculaires. Cela permettra une première approche plus familière et accessible pour l'enfant. Ensuite, nous introduirons la stimulation spinale, où une électrode sera placée le long de la colonne vertébrale, avec le niveau spécifique déterminé en fonction du muscle ciblé. Étant donné que les patients se fatiguent rapidement, il est crucial de placer efficacement l'électrode le long de la colonne vertébrale pour obtenir un effet optimal. À cet effet, nous avons consulté la littérature (Solopova et al., 2017; de Freitas et al., 2021; Keller et al., 2021; Oh et al., 2022; Bryson et al., 2023) afin de déterminer le segment vertébral le plus appropriée pour positionner l'électrode afin de stimuler le muscle cible, comme indiqué dans le tableau 1. Le retour sera concentré sur le muscle afin de stimuler directement de la colonne jusqu'au muscle visé. Enfin, nous expérimenterons la stimulation spinale pure avec le retour sur la crête iliaque, une méthode qui offre une stimulation plus ciblée et directe. Ces différentes approches nous permettront d'explorer comment chaque type de stimulation influence la réponse musculaire et la capacité de mouvement des participants.

Pour appliquer les stimulations, nous utilisons le dispositif Continuum de Chattanooga. Les stimulations utiliser dans cette étude sont des pulses biphasique de $400 \mu\text{s}$ à une fréquence de 150 Hz.

Tableau 1: Guide de Positionnement des Électrodes : Segment Vertébral Optimal pour la Stimulation Musculaire ciblée de la jambe

JAMBE		
Muscle	Segment vertébral	Segment Spinaux
soleus	L1	S1-S2
Tibialis Antérieur	T12	L4-L5
VL/RF	T11-T12	L2-L4
medial hamstrings	T12-L1	L5-S1
semitendinosus	T12-L1	L5-S1

Tableau 2: Guide de Positionnement des Électrodes : Segment Vertébral Optimal pour la Stimulation Musculaire ciblée du bras

Cervical		
Muscle	Segment vertébral	Segment Spinaux
Bicep brachialis	C3-C4	C4-C6
tricep brachialis	C4-C5	C6-C7
flexor carpi radialis	C5-C6	C7-C8
extensor carpi radialis	C4-C7	C6-T1
abductor pollicis brevis	C6-C7	C8-T1
abductor digiti minimi	C6-C7	C8-T1
Main	T1	

Tableau 3: Guide de Positionnement des Électrodes : Segment Vertébral Optimal pour la Stimulation Musculaire ciblée du tronc

Tronc	
Muscle	Segment vertébral
Tronc/ stabilité	C5-T1-L1

6.8 Analyse et Rapport des Données

Les données seront analysées pour évaluer les effets de la tSCS sur chaque participant, sans division en groupes d'intervention ou de contrôle. La confidentialité des informations sur les patients sera maintenue à tout moment, avec des fichiers protégés par mot de passe. Les vidéos seront stockées sur un serveur sécurisé, associées à un code alphanumérique pour chaque participant.

Nous souhaitons analyser plusieurs types de donnée :

- Le ressentie du participant sur la stimulation, l'impact de la stimulation sur le patient.
- La cinématique des participants afin d'évaluer l'efficacité.

L'objectif principale de l'étude est d'évaluer la sécurité de la tSCS sur une population pédiatrique avec diverses pathologies. Nous utilisons une liste de contrôle post-séance, qui est complétée par le physiothérapeute à la fin de chaque session. Cette liste comprend :

- L'évaluation de l'inconfort verbal ou présumé des participants. Le niveau d'inconfort du participant est noté sur une échelle de 0 à 10.
- La vérification de l'inconfort rendant impossible l'évaluation de la stimulation.
- L'observation de rougeurs après la stimulation.
- La documentation de toute autre observation thérapeutique ou inquiétude.

De plus, les parents remplissent un formulaire à la fin de l'étude. Ce formulaire nous permet de recueillir leur ressenti et celui du participant sur le dispositif tSCS et ses éventuels effets néfastes.

Le deuxième objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité immédiate de la stimulation sur les participants en utilisant l'analyse cinématique. Nous utilisons un système de capture à trois caméras synchronisées. Ces caméras sont positionnées afin d'obtenir trois angles de vue différents. Cela nous permet d'avoir une vision complète du membre étudié. Les vidéos capturées seront analysés en post-session.

Le traitement des vidéos est effectué à l'aide de DeepLabCut qui est outil puissant basé sur des modèles d'apprentissage profond. DeepLabCut utilise des réseaux de neurones convolutifs pour détecter et suivre les points d'intérêt sur les vidéos. Le logiciel se base sur un modèle préalablement entraîné sur des données annotées manuellement. Grace à ce modèle, DeepLabCut est capable de repérer avec précision les articulations et autres points clés du corps dans les vidéos.

Une fois les coordonnées des articulations extraites des vidéos grâce à DeepLabCut, nous procédons à une reconstruction 3D à l'aide d'Anipose. Une vidéo de calibration a été prise préalablement. Grace à la vidéo de calibration et les coordonnées des articulations délivrées par DeepLabCut, Anipose combine les vues en une seule représentation 3D cohérente. Cette reconstruction permet d'analyser les mouvements en 3D avec une grande précision.

Afin d'évaluer l'effet de la stimulation sur la force de préhension de la main, nous utilisons un dynamomètre électrique de la compagnie Jamar. La force de préhension ne peut pas être enregistrée de manière précise via la reconstruction cinématique car la main est fermée étroitement. Grace au dynamomètre électrique nous pouvons mesurer la force exercée pendant la préhension, facilitant ainsi l'évaluation des changements induits par la stimulation.

6.9 Analyse statistique

Nous analysons la cinématique des mouvements dans trois conditions : stimulus seul, mouvement seul, et mouvement combiné avec le stimulus. Chaque condition est répétée au moins

trois fois, avec des répétitions supplémentaires si le participant n'est pas trop fatigué. Pour comparer les conditions entre elles, nous effectuons des tests t pour échantillons indépendants.

6.10 Participant recruté

Tableau 4: Information sur les participant recrutés

Numéro Participant	Age	Pathologie	Nombre de séance
P2	17	Hémiparésie / séquelles d'un astrocytome pilocytaire hypothalamo-chiasmatique	2
P2	12	Hémiparésie /encéphalite de Rasmussen	2
P3	13	Myélite transverse extensive	3
P4	13	Spina bifida	2

L'analyse de la sécurité a été faite pour les quatre participants, l'analyse cinématique a été réalisé pour les trois premiers participants seulement.

6.11 Différent type de mouvement

Nous évaluons les mouvements en utilisant une échelle de 0 à 3 points. Un mouvement recevra un score de 0 s'il n'y a aucun mouvement observé. Un score de 1 indiquera qu'un mouvement a été initié mais n'est pas encore achevé. Si le mouvement est partiellement accompli, il se verra attribuer un score de 2. Enfin, un score de 3 sera donné lorsque le mouvement est complètement réalisé, sans aucune omission. Cette échelle nous permet d'évaluer comment la stimulation affecte différemment l'état du mouvement. Cette échelle simplifiée a été choisie en raison du facteur limitant majeur de cette expérience : la fatigabilité des participants. Afin de garantir une évaluation rapide et fiable des effets de la stimulation sur les mouvements, il était crucial d'utiliser un test qui minimise la fatigue et permet une évaluation efficace dans un temps limité. Bien que des échelles plus précises et conventionnelles telles que le WeeFIM, le GMFM-88, le Manual Ability Classification System (MACS) ou le Canadian Occupational Performance Measure auraient pu offrir des mesures plus détaillées, elles sont souvent plus complexes et demandent plus de temps, ce qui pourrait avoir un impact sur la fatigue des participants et sur la qualité des données collectées.

6.12 Application de la stimulation

Pour mettre à l'aise le patient avec la stimulation, nous commençons par la stimulation électrique fonctionnelle, les deux électrodes sont sur le muscle à activer, déjà testée en clinique avec certains patients. Ensuite, nous plaçons l'électrode active sur la colonne vertébrale, au niveau correspondant au muscle que nous souhaitons activer, et l'électrode inactive sur le muscle à activer. Cette stimulation sera appelée stimulation hybride. Enfin, nous appliquons la tSCS, en déplaçant l'électrode inactive sur la crête iliaque.

6.13 Résultats sécurités

Suite à l'analyse des listes de contrôle post-séance complétées par le physiothérapeute à la fin de chaque session, il a été observé que le niveau d'inconfort verbal ou présumé des participants ne dépassait pas 5 sur 10 sur une échelle de 0 à 10. Le moment où l'inconfort était le plus prononcé était lorsque l'électrode se décollait de la peau, réduisant ainsi la surface de contact et rendant la stimulation moins supportable. Il est à noter qu'aucun participant n'a ressenti un tel inconfort qui aurait rendu impossible l'évaluation de la stimulation.

De plus, aucune rougeur n'a été observée après la stimulation, et aucune autre observation thérapeutique ou inquiétude n'a été documentée.

D'autre part, après la dernière séance d'enregistrement les participants étaient invités à remplir un questionnaire en ligne via la plateforme Redcap. A ce jour seulement deux participants sur les 3 participants ayant fini les séances ont répondu aux questionnaires.

Les deux participants ont trouvé que le système ne causait pas des douleurs lors de l'utilisation et ils n'ont pas constaté que le système provoquait un inconfort ou une douleur dans les 30 minutes suivant son utilisation. De plus ils n'ont pas constaté que le système provoquait des éruptions cutanées ou des blessures persistantes ou de l'inconfort ou des douleurs 24 heures après son utilisation.

L'échantillon est trop mince pour conclure sur la sécurité de la tSCS, mais les résultats préliminaires semblent prometteurs.

6.14 Résultats efficacités

6.14.1 Hémiplégie

Nous avons testé l'effets de la stimulation sur deux participants ayant une hémiplégie.

6.14.1.1 P1

Les mouvements étudiés et les différentes stratégies de stimulations ont été pour le premier participant ont été recenser dans le tableau 5.

Tableau 5: Mouvements étudiés et positionnement des électrodes pour le participant 1

P1						
Mouvement	Etat du mouvement	Type de Stimulation	Electrode active	Electrode passive	Intensité (mA)	Figure
	1	FES	T12	TA distal	14	6.2A

Dorsiflexion de la cheville droite		Hybride	T12	Crête iliaque	20	6.2B
		tSCS	TA proximal	TA distal	15	6.2C
Extension de doigt	0	Hybride	C4	Distal extenseur	9	

L'analyse cinématique des doigts du participant n'a pas été finaliser.

Nous présentons donc les résultats de l'analyse cinématique de la cheville. Le mouvement étudié est la dorsiflexion de la cheville qui été uniquement initié par le participant.

Nous nous concentrons sur l'angle de la cheville en mesurant et traçant l'angle β correspondant à 180 degrés moins l'angle Ω entre le pied et le tibia, qui calculer à partir des marqueurs de l'orteils, de la cheville et du genou (Fig 6.1). Plus la dorsiflexion est importante, plus cet angle sera grand. Ainsi, nous cherchons à déterminer le maximum de cet angle pour chaque répétition de mouvement.

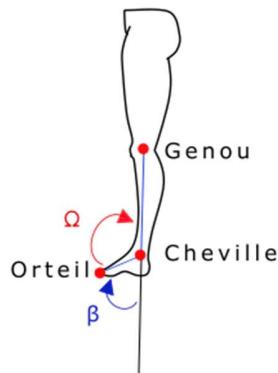


Figure 6.1: Angle de dorsiflexion de la cheville

La représentation angulaire a été privilégiée car elle simplifie l'analyse comparée des positions des membres entre les répétitions. En effet, la position de repos du participant peut varier

d'une répétition à l'autre, rendant difficile la comparaison directe des positions des membres.

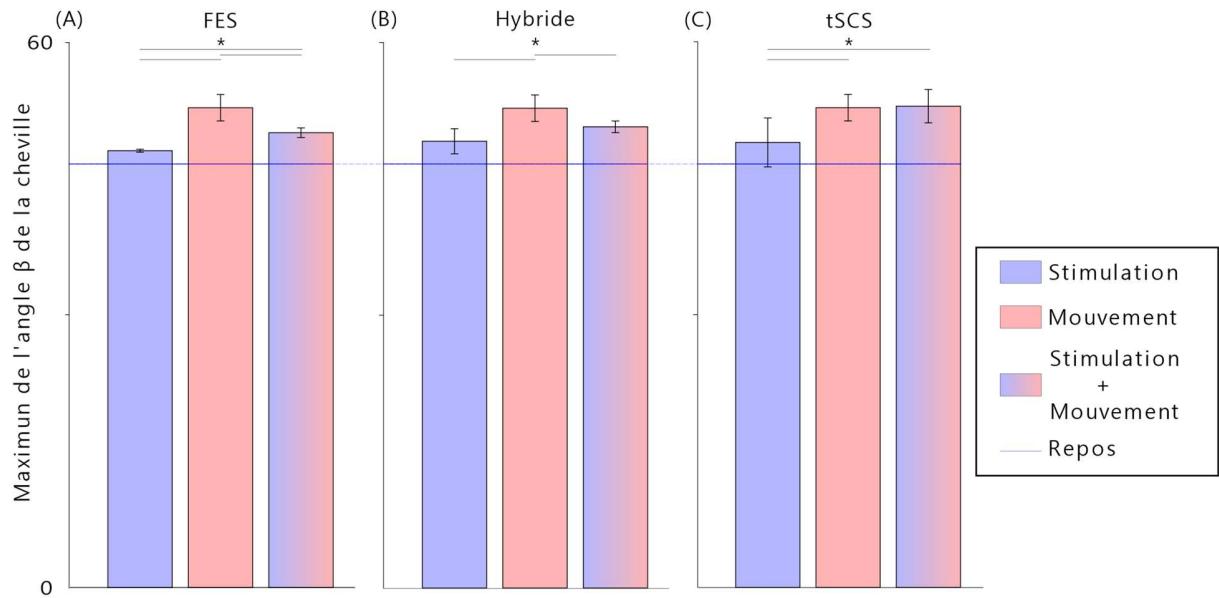


Figure 6.2: Valeur maximale de l'angle β de la cheville dans différentes conditions : (A) stimulation par FES seule, (B) stimulation hybride, (C) stimulation tSCS. Les conditions sont : stimulation active, mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant. Le mouvement étudié est la dorsiflexion qui est un mouvement initié par le participant. * $p<0.05$, t-test.

Pour le participant P1, le mouvement de dorsiflexion est moins performant de manière significative avec la stimulation FES ou hybride que sans stimulation.

De plus il n'y a pas de différences indicatives entre l'angle maximum de la cheville lorsqu'on applique la tSCS et lorsque le participant effectue le mouvement seul (Figure 6.2).

6.14.1.2 P2

Les mouvements étudiés et les différentes stratégies de stimulations ont été pour le deuxième participant ont été recenser dans le tableau 6.

Tableau 6: Mouvements étudiés et positionnement des électrodes pour le participant 2

P2						
Mouvement	Etat du mouvement	Type de stimulation	Electrode active	Electrode passive	Intensité (mA)	Figure
Dorsiflexion de la	1	tSCS	T11	Crête iliaque	5,5	6.3A

cheville gauche		tSCS	T11	Crête iliaque	9	6.3B
		tSCS	T12	Crête iliaque	9	6.3C
Flexion des doigts de la main gauche	1-2	tSCS	C4-C6	Fléchisseur de doigt	14	6.4

Une analyse angulaire de la cheville a été réalisé de la même manière que pour le participant P1. Le mouvement étudié est la dorsiflexion de la cheville qui été uniquement initié par le participant.

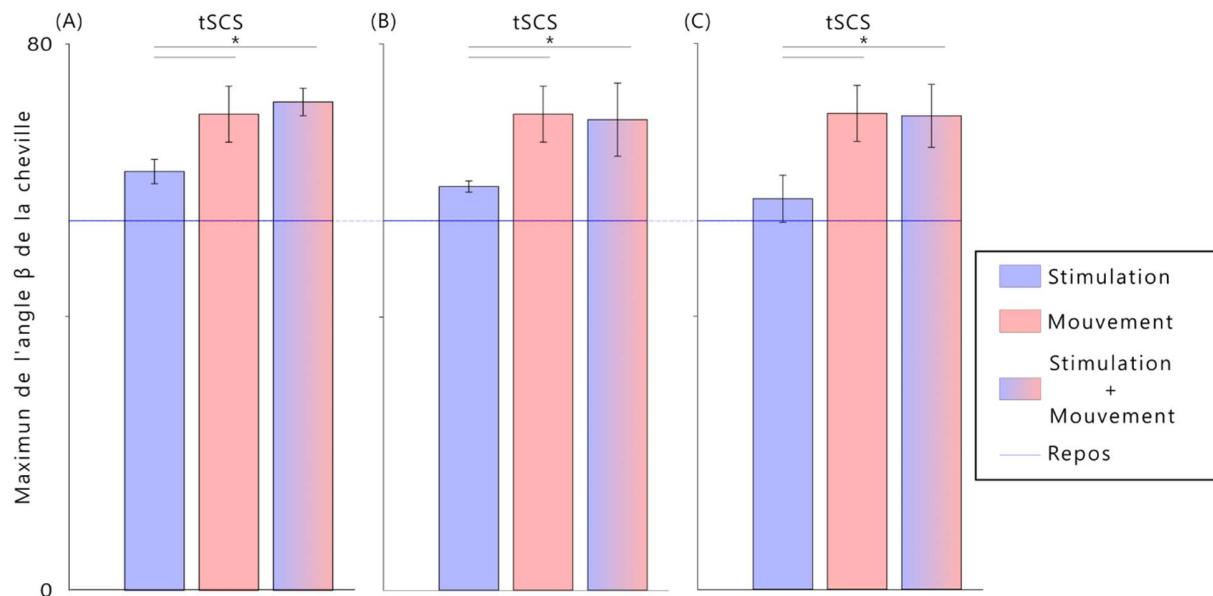


Figure 6.3 : Valeur maximale de l'angle β de la cheville dans différentes conditions : (A) stimulation tSCS à 5,5 mA avec la cathode en T11, (B) stimulation tSCS à 9 mA avec la cathode en T11, (C) stimulation tSCS à 9 mA avec la cathode en T12. Les conditions sont : stimulation active, mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant. Le mouvement étudié est la dorsiflexion qui est un mouvement initié par le participant. * $p<0.05$, t-test.

Nous avons testé trois différents paramètres de stimulation tSCS. Aucune des trois n'entraîne une différence significative entre le mouvement seul et le mouvement avec stimulation (Figure 6.3).

Nous nous sommes également intéressés à la flexion de doigt de la main gauche. L'analyse vidéo de ce type de mouvement n'est pas précise, nous avons donc utiliser un dynamomètre électrique pour enregistrer la force de préhension du participant.

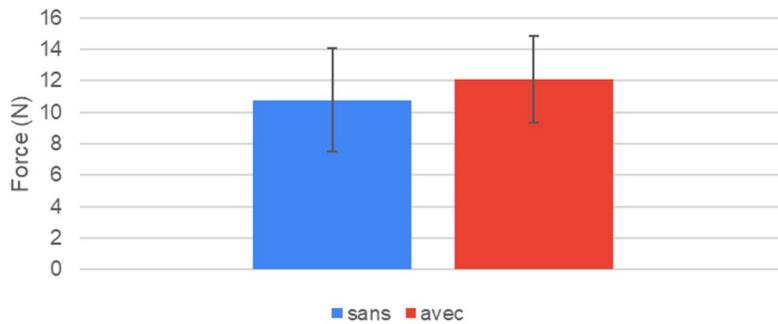


Figure 6.4: Force de préhension du participant 2 dans différentes conditions : Les conditions sont : mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant. Le mouvement étudié est la flexion de doigt qui est un mouvement initié par le participant.

Nous avons réalisé 9 mouvements sans stimulation et 9 mouvements avec stimulation. La force moyenne de préhension est de $10.7 \text{ N} \pm 3.3 \text{ N}$ sans stimulation et de $12.1 \text{ N} \pm 2.8 \text{ N}$ avec stimulation (Figure 6.4). Il n'y a pas de différence significative.

6.14.2 Myélite Transverse

Les mouvements étudiés et les différentes stratégies de stimulations ont été pour le troisième participant ont été recenser dans le tableau 7.

Tableau 7: Mouvements étudiés et positionnement des électrodes pour le participant 3

P3						
Mouvement	Etat du mouvement	Type de stimulation	Electrode active	Electrode passive	Intensité (mA)	Figure
Dorsiflexion de la cheville gauche	0	Hybride	T12	TA proximal	27	16A
		FES	TA proximal	TA distal	23	16B
Extension genou droite	1	tSCS	T12	Crète iliaque	26	17B

Une analyse angulaire a été réalisée de la même manière que pour le participant P1 et P2. Le mouvement étudié est la dorsiflexion de la cheville, qui est un mouvement que le participant n'arrivait pas à faire.

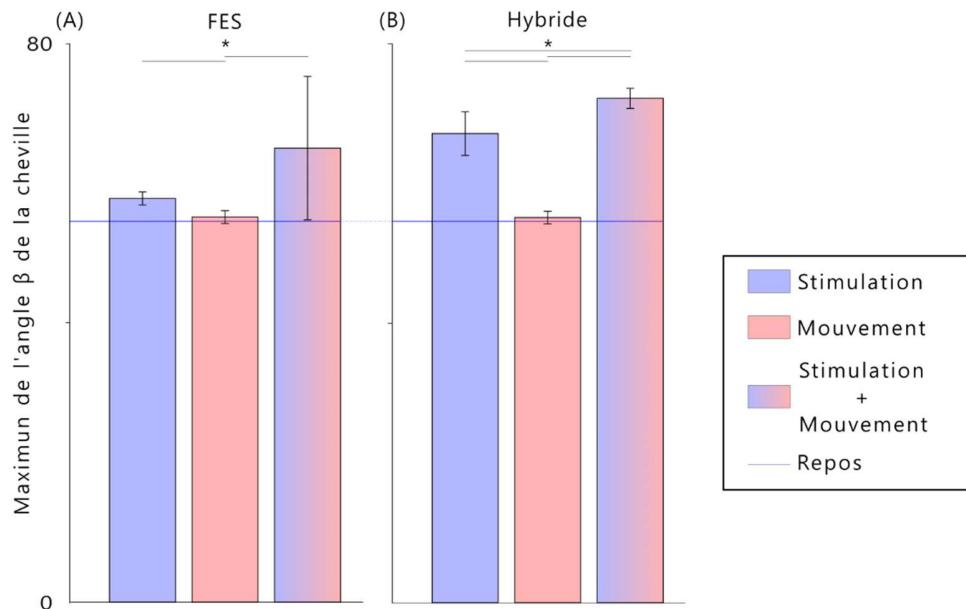


Figure 6.5 : Valeur maximale de l'angle β de la cheville gauche dans différentes conditions : (A) stimulation par FES seule, (B) stimulation hybride. Les conditions sont : stimulation active, mouvement du participant, et stimulation active combinée avec le mouvement du participant. Le mouvement étudié est la dorsiflexion qui est un mouvement non initié par le participant. $*p<0.05$, t-test.

L'angle β de la cheville gauche est de $55,1 \text{ degrés} \pm 0,9$ degrés (mean \pm Standard déviation), lorsque le participant effectue le mouvement seul, ce qui est similaire à l'angle β lorsque le participant est au repos. En effet la dorsiflexion de la cheville gauche est un mouvement que le participant n'arrivait pas à faire.

Lorsque la stimulation hybride est appliquée sans que le participant ne tente de faire le mouvement, l'angle β de la cheville gauche est de $67,1 \text{ degrés} \pm 3,1$ degrés. En revanche, lorsque la stimulation hybride est appliquée alors que le participant tente de faire le mouvement, l'angle β de la cheville gauche augmente à $72,1 \text{ degrés} \pm 1,43$ degrés. Cette augmentation de l'angle β , observée lors de la combinaison du mouvement et de la stimulation, est significative par rapport à l'angle β mesuré lors de l'application de la stimulation seule ou lorsque le participant tente de faire le mouvement seul (Figure 6.5B). Il y a donc un effet de sommation, la stimulation hybride va permettre d'amplifier le mouvement volontaire.

On remarque que l'effet de la stimulation hybride est plus prononcé que pour la FES et il n'y a pas d'effet de sommation avec la stimulation FES (Figure 6.5A).

Pour ce participant, nous avons également étudié l'extension du genou de la jambe droite. Cette extension est évaluée en mesurant l'angle d'extension du genou, défini comme l'angle formé entre la cheville, le genou et la hanche. Un angle plus grand indique une extension plus prononcée du genou.

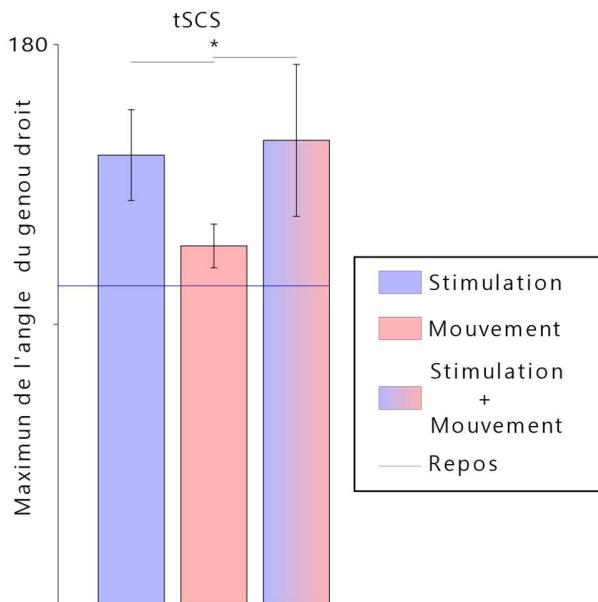


Figure 6.6 : Valeur maximale de l'angle du genou dans différentes conditions : Les conditions sont : stimulation tSCS active, mouvement du participant, et stimulation tSCS active combinée avec le mouvement du participant. Le mouvement étudié est l'extension du genou qui est un mouvement initié par le participant. * $p<0.05$, t-test

L'angle d'extension du genou droit est de $117,5$ degrés $\pm 7,5$ degrés (mean \pm Standard déviation), lorsque le participant effectue le mouvement seul.

Lorsque la stimulation tSCS est appliquée sans que le participant ne tente de faire le mouvement, l'angle d'extension du genou droit est de $144,4$ degrés $\pm 14,7$ degrés. En revanche, lorsque la stimulation tSCS est appliquée alors que le participant tente de faire le mouvement, l'angle d'extension du genou droit augmente à $149,2$ degrés $\pm 24,5$ degrés. Cette augmentation de l'angle, observée lors de la combinaison du mouvement et de la stimulation, est significative par rapport à l'angle mesuré lorsque le participant tente de faire le mouvement seul mais pas lors de l'application de la stimulation seule (Figure 6.6). On peut donc pas affirmer qu'il y a un effet de sommation, la stimulation entraîne une forte extension du genou qui n'est pas significativement augmenter par une activation du contrôle moteur.

6.15 Conclusion

Les résultats préliminaires indiquent que la stimulation tSCS est bien tolérée par les participants, avec des niveaux d'inconfort généralement faibles et aucune observation de rougeurs, éruptions cutanées, ou blessures persistantes. Bien que l'échantillon soit trop restreint pour tirer des conclusions définitives, ces premiers retours sont prometteurs quant à la sécurité de cette technique sur les participants avec une hémiplégie, une myéloïte ou une spina bifida.

Pour les participants ayant une hémiplégie, la tSCS n'entraîne aucune augmentation significative des mouvements étudiés, probablement en raison de leur sensibilité accrue qui rend difficile l'atteinte de l'intensité de stimulation nécessaire. En revanche, pour un participant atteint de myéloïte, pour un mouvement que le participant n'était pas capable de faire, la stimulation hybride a permis d'amplifier le mouvement volontaire de manière significative ($p<0.05$, t-test) par rapport à la stimulation seule ou au mouvement seul, montrant un effet de sommation. Cela suggère que la combinaison de la stimulation et de l'effort volontaire augmente l'excitabilité corticale, facilitant ainsi une plus grande activation musculaire. Cependant, pour les mouvements que le participant myéloïte pouvait déjà initier, la stimulation seule a provoqué une forte extension du genou, sans augmentation significative par l'ajout du contrôle moteur volontaire, indiquant l'absence d'effet de sommation dans ce cas. En conclusion, bien que la tSCS montre un potentiel prometteur pour améliorer certains types de mouvements chez des participants spécifiques, son efficacité peut varier en fonction de l'état neurologique du participant et de leur capacité à tolérer la stimulation.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GENERALE

Les résultats de notre première étude mettent en évidence le rôle crucial du cortex moteur dans le contrôle du dégagement du pied lors de la marche. Nous avons observé que ce cortex est essentiel pour favoriser l'élévation du pied, chez les participants sains et un participant avec une lésion de la moelle épinière. Ces résultats corroborent les conclusions des études antérieures, qui montrent que la fonction du cortex moteur est fondamentale pour la coordination et le contrôle moteur (Barthelemy et al., 2010).

L'application de la TMS et de la rTMS en réadaptation neurologique est de plus en plus reconnue pour sa capacité à faciliter la récupération fonctionnelle. En effet, ces techniques ont démontré leur efficacité en favorisant la plasticité neuronale et en améliorant la connectivité corticospinale (Krogh et al., 2022). Elles permettent également une évaluation précise de la neuroplasticité à travers des mesures telles que les MEP et les interactions cortico-corticales sélectives (Roshan et al., 2003; Spampinato et al., 2023). Cette capacité à mesurer et à influencer la plasticité cérébrale est particulièrement précieuse pour adapter les protocoles de réadaptation en fonction des besoins individuels des patients.

Cependant, malgré ces avancées, il existe encore des lacunes importantes dans la recherche sur l'intégration de la TMS avec l'exercice physique pour optimiser les bénéfices thérapeutiques. Bien que la TMS offre des perspectives prometteuses, la combinaison de cette technique avec des activités physiques pourrait améliorer significativement la réadaptation en maximisant les effets de la plasticité neuronale et de la réorganisation corticale (Bye et al., 2022). L'exploration approfondie de cette combinaison est essentielle pour affiner les protocoles de réadaptation et pour déterminer les meilleures pratiques cliniques.

La TMS, présente certaines limitations par rapport aux techniques invasives. Sa précision est généralement inférieure à celle de la stimulation invasive, ce qui peut poser des défis spécifiques. Dans notre étude des défis pratiques incluent le poids de la bobine et du casque, ainsi que la difficulté de maintenir une stimulation précise de la même zone du cortex cérébral pendant la marche. Ces limitations soulignent la nécessité d'améliorations techniques pour rendre la TMS plus pratique et efficace en contexte clinique.

Bien que la TMS offrent des outils prometteurs pour la réhabilitation neurologique, leur application pratique est encore confrontée à des défis importants. Les recherches futures doivent se concentrer sur l'optimisation de la combinaison de la TMS avec l'exercice physique et sur le développement de solutions techniques pour améliorer leur précision et leur applicabilité clinique. De plus, il serait intéressant d'examiner les effets à long terme de ces interventions, notamment en termes de durabilité des bénéfices thérapeutiques et d'impact sur la qualité de vie des patients. Ces études permettront de maximiser les bénéfices thérapeutiques et de rendre ces outils plus accessibles et efficaces pour les patients ayant des lésions neurologiques.

Les résultats de notre deuxième étude indique que la tSCS est généralement bien tolérée et ne semble pas entraîner d'effets indésirables majeurs chez les participants souffrant d'hémiparésie, de myérite, de spina bifida dans notre échantillon. De plus, nos résultats montrent que la tSCS peut augmenter l'excitabilité spinale et produire des effets immédiats sur la motricité chez un participant

atteint de myélite, tandis que les effets chez les participants ayant une hémiparésie ne montrent pas d'améliorations significatives des mouvements.

Bien que la tSCS soit encore relativement récente, elle a déjà montré des résultats très encourageants chez les patients atteints de SCI(Moritz et al., 2024), améliorant significativement la fonction motrice et sensorielle. De plus la tSCS s'intègre facilement dans l'usage quotidien. Actuellement, la réadaptation est souvent facilitée par les parents ou les aidants. Il y a donc un besoin d'outils simples et accessibles pour une intervention continue. Comme le TENS, qui est déjà largement employée par les patients eux-mêmes, la tSCS est une méthode abordable et disponible sans ordonnance médicale. Les familles pourraient adopter la tSCS comme une routine quotidienne dans le cadre des traitements de réadaptation. Cependant contrairement à la TMS (Rossi et al., 2009), la tSCS ne bénéficie pas encore d'un protocole standardisé. Il reste encore beaucoup de recherches à mener pour optimiser les paramètres de stimulation, tels que les pulsations, la fréquence et d'autres paramètres pertinents (Duguay et al., 2023; Malik et al., 2024). Cette absence de standardisation limite la généralisation des résultats et l'efficacité des protocoles cliniques.

La limitation principale de notre deuxième étude est la taille restreinte de l'échantillon, avec seulement un à deux patients par pathologie. Cela réduit la capacité de généralisation des résultats et peut introduire des biais. De plus, nous avons un nombre limité de répétitions des mouvements pour chaque participant, en raison de la fatigue rapide. Cela entraîne également une grande variabilité dans les données collectées. Cette variabilité complique l'analyse des résultats et diminue la fiabilité des conclusions. La combinaison d'un échantillon réduit et de données limitées constitue une contrainte majeure qui affecte la robustesse de l'étude.

Bien que la tSCS montre un potentiel prometteur pour la réadaptation des patients souffrant de SCI, il est important de poursuivre les recherches pour optimiser les protocoles de stimulation et améliorer la standardisation des méthodes, notamment pour une population pédiatrique large. Les futures études devraient viser à augmenter la taille des échantillons, réduire la variabilité des données et établir des directives claires pour l'utilisation de la tSCS dans la pratique clinique quotidienne. Il serait également pertinent d'examiner les effets à long terme de cette intervention, afin d'évaluer la durabilité des améliorations fonctionnelles et l'impact global sur la qualité de vie des patients. Ces études permettront de renforcer les preuves sur l'efficacité de la tSCS et de maximiser ses bénéfices pour les patients.

En outre, l'optimisation de l'application de la TMS et tSCS en réadaptation est importante, impliquant des paramètres tels que la position de la stimulation, la fréquence, la longueur des impulsions. Il est également intéressant de déterminer le moment le plus opportun pour administrer les séances de stimulation. L'effet peut être différent en fonction du stade de la pathologie. Pour les personnes avec des SCI, la plasticité est plus prononcée pendant les phases aiguë et subaiguë qu'en phase chronique(Hubli & Dietz, 2013). La réadaptation n'aura donc le même impact selon la phase durant laquelle elle est délivrée.

D'autre part, récemment, des protocoles utilisant la TMS combinée à une stimulation électrique sur un nerf périphérique ont montré une augmentation de l'excitabilité corticospinale dans les projections résiduelles et une amélioration de la fonction motrice. Ce protocole de Stimulation Associative Jumelée (PAS) s'appuie sur des mécanismes de plasticité à long terme et renforce la transmission synaptique corticospinale grâce à la plasticité(Carson & Kennedy, 2013). Les stimulations combinées pourraient ainsi améliorer la plasticité corticospinale chez les personnes avec lésion médullaire, et optimiser la fonction motrice des muscles des jambes. En conséquence, la neurostimulation distribuée le long de la voie corticospinale pourrait produire des effets bénéfiques durables sur le système moteur. Dans cette optique, il serait intéressant de combiner la TMS avec la tSCS afin d'explorer l'amélioration potentielle de l'excitabilité corticospinale et de la fonction des membres inférieurs.

Les stimulations non invasives, ont permis de mettre en évidence des mécanismes neuronaux cruciaux pour la réadaptation. En appliquant des courants électriques ou des champs magnétiques sur le CST, ces techniques donnent des informations essentielles sur l'activité neuronale et les réseaux impliqués dans des processus moteurs et cognitifs. Elles permettent de moduler l'excitabilité des neurones. Cette modulation améliore notre compréhension des circuits cérébraux, comment ils interagissent et se réorganisent pour améliorer les fonctions altérées. De plus, l'analyse des effets à long terme de la stimulation non invasive sur le comportement les patients fournissent des informations sur les mécanismes sous-jacents à la réadaptation. Ces découvertes ouvrent la voie à l'utilisation de neuroprothèses pour une réadaptation plus ciblée et efficace. Les neuroprothèses corticospinales représentent une stratégie avancée pour restaurer les fonctions locomotrices en exploitant les mécanismes neuronaux identifiés par la stimulation transcutanée (Duguay et al., 2023).

Enfin, bien que les avancées technologiques en stimulation neuronale offrent des promesses significatives, leur transfert efficace en clinique reste un défi majeur. Des méthodes de transfert de connaissances efficaces sont nécessaires pour réduire le temps nécessaire à l'adoption clinique des nouvelles technologies(Esmail et al., 2020). Diverses stratégies peuvent être utile telles que la formation continue du personnel médical et l'intégration proactive des nouvelles technologies dans les protocoles de soins standardisés.

CHAPITRE 8 CONCLUSION

Les résultats de la première étude montrent que le cortex moteur joue un rôle déterminant dans le contrôle du dégagement du pied lors de la marche, favorisant l'élévation du pas chez les participants saints et pour un participant avec lésion de la moelle épinière. La TMS peut influencer la trajectoire de la jambe, augmentant l'élévation du genou et des orteils lorsqu'elle est appliquée au début de la phase d'oscillation. La stimulation favorise une augmentation de la flexion de la cheville et de la hanche, responsable de l'élévation verticale des orteils et du genou. La TMS semble impliquer l'activation musculaire de toute la jambe, plutôt que de cibler spécifiquement le TA afin d'avoir un mouvement de dorsiflexion. Les résultats confirment des études antérieures chez les animaux et suggèrent que la neuromodulation intracorticale pourrait avoir des effets similaires sur la trajectoire de la jambe chez les humains durant la marche. Les résultats confirment des études antérieures chez les animaux et suggèrent que la neuromodulation intracorticale pourrait avoir des effets similaires sur la trajectoire de la jambe chez les humains durant la marche. Cette étude met en lumière l'efficacité de stimulation cortical pour moduler les trajectoires locomotrices, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour le développement de thérapies de réadaptation innovantes.

Les résultats préliminaires de notre seconde étude suggèrent que la tSCS est sécuritaire pour les pathologies étudiées, avec des niveaux d'inconfort généralement faibles et aucun effet indésirable significatif observé. De plus, la tSCS présente des effets immédiats significatifs chez le participant atteint de myélite, indiquant un potentiel thérapeutique prometteur. Toutefois, les résultats montrent également que la tSCS n'entraîne pas d'améliorations significatives des mouvements chez les participants ayant une hémiparésie, ce qui indique que la réponse à la stimulation peut varier en fonction du retour sensoriel du participant. L'observation d'effets immédiats est encourageante, car elle pourrait indiquer des bénéfices à long terme. En effet, de nombreuses études (Gad et al., 2021; Hastings et al., 2022; Motavalli et al., 2019) ont démontré des effets durables de la tSCS chez des enfants présentant des SCI ou des paralysies cérébrales. Il serait donc pertinent d'explorer les effets à long terme de cette intervention chez les patients atteints de myélite.

CHAPITRE 9 RÉFÉRENCES

- Allen, C. B., Williamson, T. K., Norwood, S. M., & Gupta, A. (2023). Do Electrical Stimulation Devices Reduce Pain and Improve Function?—A Comparative Review. *Pain and Therapy*, 12(6), 1339-1354. <https://doi.org/10.1007/s40122-023-00554-6>
- Angeli, C. A., Edgerton, V. R., Gerasimenko, Y. P., & Harkema, S. J. (2014). Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain*, 137(Pt 5), 1394-1409. <https://doi.org/10.1093/brain/awu038>
- Barthélémy, D., Grey, M. J., Nielsen, J. B., & Bouyer, L. (2011). Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. In *Progress in Brain Research* (Vol. 192, p. 181-197). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53355-5.00012-9>
- Barthelemy, D., Willerslev-Olsen, M., Lundell, H. M. H., Knudsen, H. C., Biering-Sørensen, F., Conway, B., & Nielsen, J. B. (2010). Gait deficits due to impairment of the corticospinal tract in persons with incomplete spinal cord injury. *4th national spinal cord injury conference*. <https://research.regionh.dk/en/publications/gait-deficits-due-to-impairment-of-the-corticospinal-tract-in-per>
- Benito, J., Kumru, H., Murillo, N., Costa, U., Medina, J., Tormos, J. M., & others. (2012). Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*, 18(2), 106-112. <https://doi.org/10.1310/sci1802-106>
- Bieler, L., Grassner, L., Zaunmair, P., Kreutzer, C., Lampe, L., & Trinka, E. (2018). Motor deficits following dorsal corticospinal tract transection in rats : Voluntary versus skilled locomotion readouts. *Heliyon*, 4(2), e00540. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00540>

- Bonizzato, M., & Martinez, M. (2021). An intracortical neuroprosthesis immediately alleviates walking deficits and improves recovery of leg control after spinal cord injury. *Science Translational Medicine*, 13(586), eabb4422. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb4422>
- Brihmat, N., Allexandre, D., Saleh, S., Zhong, J., Yue, G. H., & Forrest, G. F. (2022). Stimulation Parameters Used During Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery and Corticospinal Excitability Modulation in SCI : A Scoping Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.800349>
- Brown, A. R., & Martinez, M. (2021). Chronic inactivation of the contralateral hindlimb motor cortex after thoracic spinal cord hemisection impedes locomotor recovery in the rat. *Experimental Neurology*, 343, 113775. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113775>
- Bryson, N., Lombardi, L., Hawthorn, R., Fei, J., Keesey, R., Peiffer, J. D., & Seáñez, I. (2023). Enhanced selectivity of transcutaneous spinal cord stimulation by multielectrode configuration. *Journal of Neural Engineering*, 20(4), 046015. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ace552>
- Bucur, M., & Papagno, C. (2023). Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease : A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. *Neuropsychology Review*, 33(2), 307-346. <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09540-9>
- Bye, E. A., Héroux, M. E., Boswell-Ruys, C. L., & al, et. (2022). Transcutaneous spinal cord stimulation combined with locomotor training to improve walking ability in people with chronic spinal cord injury : Study protocol for an international multi-centred double-blinded randomised sham-controlled trial (eWALK). *Spinal Cord*, 60(6), 491-497. <https://doi.org/10.1038/s41393-022-00745-5>

- Capogrosso, M., Milekovic, T., Borton, D., Wagner, F., Moraud, E. M., Mignardot, J.-B., & others. (2016). A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*, 539(7628), 284-288. <https://doi.org/10.1038/nature20118>
- Carson, R. G., & Kennedy, N. C. (2013). Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 823. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00823>
- Chaves, A. R., Snow, N. J., Alcock, L. R., & Ploughman, M. (2021). Probing the Brain–Body Connection Using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) : Validating a Promising Tool to Provide Biomarkers of Neuroplasticity and Central Nervous System Function. *Brain Sciences*, 11(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030384>
- Cook, A. W. (1976). Electrical stimulation in multiple sclerosis. *Hospital Practice*, 11(4), 51-58. <https://doi.org/10.1080/21548331.1976.11706516>
- de Freitas, R. M., Sasaki, A., Sayenko, D. G., Masugi, Y., & others. (2021). Selectivity and excitability of upper-limb muscle activation during cervical transcutaneous spinal cord stimulation in humans. *Journal of Applied Physiology*, 131(2), 675-684. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00132.2021>
- Deng, Y., Dong, Y., Liu, Y., Zhang, Q., Guan, X., Chen, X., Li, M., Xu, L., & Yang, C. (2018). A systematic review of clinical studies on electrical stimulation therapy for patients with neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury. *Medicine*, 97(41), e12778. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012778>
- Dietz, V., Müller, R., & Colombo, G. (2002). Locomotor activity in spinal man : Significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain*, 125(12), 2626-2634. <https://doi.org/10.1093/brain/awf273>

- Dimitrijevic, M. M., Dimitrijevic, M. R., Illis, L. S., Nakajima, K., Sharkey, P. C., & Sherwood, A. M. (1986). Spinal cord stimulation for the control of spasticity in patients with chronic spinal cord injury : I. Clinical observations. *Central Nervous System Trauma*, 3(2), 129-144. <https://doi.org/10.1089/cns.1986.3.129>
- Duguay, M., Bonizzato, M., Delivet-Mongrain, H., Fortier-Lebel, N., & Martinez, M. (2023). Uncovering and leveraging the return of voluntary motor programs after paralysis using a bi-cortical neuroprosthesis. *Progress in Neurobiology*, 228, 102492. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102492>
- Ellaway, P. H., Kuppuswamy, A., Balasubramaniam, A. V., Maksimovic, R., Gall, A., Craggs, M. D., & others. (2011). Development of quantitative and sensitive assessments of physiological and functional outcome during recovery from spinal cord injury : A clinical initiative. *Brain Research Bulletin*, 84(4-5), 343-357. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.08.007>
- Esmail, R., Hanson, H. M., Holroyd-Leduc, J., Brown, S., Strifler, L., Straus, S. E., Niven, D. J., & Clement, F. M. (2020). A scoping review of full-spectrum knowledge translation theories, models, and frameworks. *Implementation Science*, 15(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13012-020-0978-0>
- Estes, S., Zarkou, A., Hope, J. M., Suri, C., & Field-Fote, E. C. (2021). Combined transcutaneous spinal stimulation and locomotor training to improve walking function and reduce spasticity in subacute spinal cord injury : A randomized study of clinical feasibility and efficacy. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1167. <https://doi.org/10.3390/jcm10061167>
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight : Noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 3(7), 383-393. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>

- Gad, P., Hastings, S., Zhong, H., Seth, G., Kandhari, S., & Edgerton, V. R. (2021). Transcutaneous Spinal Neuromodulation Reorganizes Neural Networks in Patients with Cerebral Palsy. *Neurotherapeutics*, 18(3), 1953-1962. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01087-6>
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holtzheimer, P. E., III, Schwartz, T., & Sackeim, H. A. (2010). Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder : A Sham-Controlled Randomized Trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 507-516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
- Gerasimenko, Y., Gorodnichev, R., Moshonkina, T., Sayenko, D., Gad, P., & Edgerton, R. (2015). Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.003>
- Grillner, S. (2003). The motor infrastructure : From ion channels to neuronal networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 573-586. <https://doi.org/10.1038/nrn1137>
- Harkema, S., Gerasimenko, Y., Hodes, J., Burdick, J., Angeli, C., Chen, Y., Ferreira, C., Willhite, A., Rejc, E., Grossman, R. G., & Edgerton, V. R. (2011). Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia : A case study. *Lancet (London, England)*, 377(9781), 1938-1947. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60547-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60547-3)
- Hastings, S., Zhong, H., Feinstein, R., Zelczer, G., Mitrovich, C., Gad, P., & Edgerton, V. R. (2022). A pilot study combining noninvasive spinal neuromodulation and activity-based neurorehabilitation therapy in children with cerebral palsy. *Nature Communications*, 13. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-26398-8>

- Hofstetter, U. S., Freundl, B., Lackner, P., & Binder, H. (2021). Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Enhances Walking Performance and Reduces Spasticity in Individuals with Multiple Sclerosis. *Brain Sciences*, 11(4), 472. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040472>
- Hubli, M., & Dietz, V. (2013). The physiological basis of neurorehabilitation—Locomotor training after spinal cord injury. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 10, 5. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-5>
- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation : A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet. Neurology*, 5(8), 708-712. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70525-7)
- Hurteau, M.-F., Thibaudier, Y., Dambreville, C., Chraibi, A., Desrochers, E., Telonio, A., & Frigon, A. (2017). Nonlinear Modulation of Cutaneous Reflexes with Increasing Speed of Locomotion in Spinal Cats. *The Journal of Neuroscience*, 37(14), 3896-3912. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3042-16.2017>
- Inanici, F., Brighton, L. N., Samejima, S., Hofstetter, C. P., & Moritz, C. T. (2021). Transcutaneous spinal cord stimulation restores hand and arm function after spinal cord injury. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 29, 310-319. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2021.3049133>
- Jung, I.-H., Chang, K. W., Park, S. H., Chang, W. S., Jung, H. H., & Chang, J. W. (2022). Complications After Deep Brain Stimulation : A 21-Year Experience in 426 Patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.819730>
- Keller, A., Singh, G., Sommerfeld, J. H., King, M., Parikh, P., Ugiliweneza, B., D'Amico, J., Gerasimenko, Y., & Behrman, A. L. (2021). Noninvasive spinal stimulation safely enables upright posture in children with spinal cord injury. *Nature Communications*, 12, 5850. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26020-6>

- Krogh, S., Aagaard, P., Jönsson, A. B., Figlewski, K., & Kasch, H. (2022). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery in lower limb muscle strength and gait function following SCI: a randomized controlled trial. *Spinal Cord*, 60(2), 135-141. <https://doi.org/10.1038/s41393-021-00703-8>
- Lavrov, I., Musienko, P. E., Selionov, V. A., Zdunowski, S., Roy, R. R., Edgerton, V. R., & Gerasimenko, Y. (2015). Activation of spinal locomotor circuits in the decerebrated cat by spinal epidural and/or intraspinal electrical stimulation. *Brain Research*, 1600, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.003>
- Liepert, J., Classen, J., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Experimental Brain Research*, 118, 421-426. <https://doi.org/10.1007/s002210050296>
- Lüdemann-Podubecká, J., Bösl, K., Rothhardt, S., Verheyden, G., & Nowak, D. A. (2014). Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 245-259. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.022>
- Malik, R. N., Samejima, S., Shackleton, C., Miller, T., Pedrocchi, A. L. G., Rabchevsky, A. G., Moritz, C. T., Darrow, D., Field-Fote, E. C., Guanziroli, E., Ambrosini, E., Molteni, F., Gad, P., Mushahwar, V. K., Sachdeva, R., & Krassioukov, A. V. (2024). REPORT-SCS : Minimum reporting standards for spinal cord stimulation studies in spinal cord injury. *Journal of Neural Engineering*, 21(1), 016019. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ad2290>
- Massai, E., Bonizzato, M., de Jesus, I., Drainville, R., & Martinez, M. (2023). Cortical neuroprosthesis-mediated functional ipsilateral control of locomotion in rats with incomplete spinal cord injury. *eLife*, 10, e92940. <https://doi.org/10.7554/eLife.92940>

McHugh, L. V., Miller, A. A., Leech, K. A., Salorio, C., & Martin, R. H. (2020). Feasibility and utility of transcutaneous spinal cord stimulation combined with walking-based therapy for people with motor incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord Series and Cases*, 6(1), 104. <https://doi.org/10.1038/s41394-020-00359-1>

Megia Garcia, A., Serrano-Munoz, D., Taylor, J., Avendano-Coy, J., & Gomez-Soriano, J. (2020). Transcutaneous Spinal Cord Stimulation and Motor Rehabilitation in Spinal Cord Injury : A Systematic Review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 34(1), 3-12. <https://doi.org/10.1177/1545968319893298>

Moon, Y., Zuleger, T., Lamberti, M., Bansal, A., Mummidisetti, C., McKenzie, K., Yingling, L., Madhavan, S., Roth, E., Lieber, R., & Jayaraman, A. (2021). Characterization of Motor-Evoked Responses Obtained with Transcutaneous Electrical Spinal Stimulation from the Lower-Limb Muscles after Stroke. *Brain Sciences*, 11, 289. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030289>

Moritz, C., Field-Fote, E. C., Tefertiller, C., van Nes, I., Trumbower, R., Kalsi-Ryan, S., Purcell, M., Janssen, T. W. J., Krassioukov, A., Morse, L. R., Zhao, K. D., Guest, J., Marino, R. J., Murray, L. M., Wecht, J. M., Rieger, M., Pradarelli, J., Turner, A., D'Amico, J., & al, et (2024). Non-invasive spinal cord electrical stimulation for arm and hand function in chronic tetraplegia: A safety and efficacy trial. *Nature Medicine*, 30(5), 1276-1283. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02940-9>

Motavalli, G., McElroy, J. J., & Alon, G. (2019). An exploratory electrical stimulation protocol in the management of an infant with spina bifida : A case report. *Journal of Child Neurology*. <https://doi.org/10.1177/2329048X19835656>

Nielsen, J. B. (2003). How we walk : Central control of muscle activity during human walking. *The Neuroscientist*, 9(3), 195-204. <https://doi.org/10.1177/1073858403009003012>

- Oh, J., Steele, A. G., Varghese, B., Markley, R. L., Lo, Y.-K., & Sayenko, D. G. (2022). Cervical transcutaneous spinal stimulation for spinal motor mapping. *iScience*, 25, 105037. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105037>
- Olusanya, B. O., Smythe, T., Ogbo, F. A., Nair, M. K. C., Scher, M., & Davis, A. C. on behalf of the G. R. on D. D. C. (GRDDC). (2023). Global prevalence of developmental disabilities in children and adolescents : A systematic umbrella review. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1122009>
- Parittotokkaporn, S., Varghese, C., O'Grady, G., Svirskis, D., Subramanian, S., & O'Carroll, S. J. (2020). Non-invasive neuromodulation for bowel, bladder and sexual restoration following spinal cord injury : A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 194, 105822. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105822>
- Petersen, N. T., Butler, J. E., Marchand-Pauvert, V., Fisher, R., Ledebt, A., Pyndt, H. S., Hansen, N. L., & Nielsen, J. B. (2001). Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *The Journal of Physiology*, 537(2), 651-656. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00651.x>
- Pontes, J. (2019). *A hybrid and adaptive approach to humanoid locomotion : Blending rhythmic primitives and feet placement strategies*.
- Powell, E. S., Carrico, C., Raithatha, R., Salyers, E., Ward, A., & Sawaki, L. (2016). Transvertebral direct current stimulation paired with locomotor training in chronic spinal cord injury : A case study. *NeuroRehabilitation*, 38(1), 27-35. <https://doi.org/10.3233/NRE-151292>
- Praxis Spinal Cord Institute. (2021). *Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry—A look at spinal cord injury in Canada in 2021*. BPSCI. <https://praxisinstitute.org/rick-hansen-spinal-cord-injury-registry-2021>

Pulverenti, T. S., Zaaya, M., Grabowski, E., Grabowski, M., & Knikou, M. (2022). Brain and spinal cord paired stimulation coupled with locomotor training facilitates motor output in human spinal cord injury. *Frontiers in Neurology*, 13, 1000940. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1000940>

Richter, L., Neumann, G., Oung, S., Schweikard, A., & Trillenberg, P. (2013). Optimal Coil Orientation for Transcranial Magnetic Stimulation. *PLoS ONE*, 8(4), e60358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060358>

Roshan, L., Paradiso, G. O., & Chen, R. (2003). Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Experimental Brain Research*, 151(4), 330-337. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1502-9>

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008-2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>

Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., & al, et. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 79-92. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9)

Rothwell, J. C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, 74(2), 113-122. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(97\)02242-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(97)02242-5)

- Sayenko, D. G., Rath, M., Ferguson, A. R., Burdick, J. W., Havton, L. A., Edgerton, V. R., & Gerasimenko, Y. P. (2019). Self-assisted standing enabled by non-invasive spinal stimulation after spinal cord injury : A randomized controlled trial. *Journal of Neurotrauma*, 36(9), 1435-1450. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5956>
- Shadmehr, R., & Krakauer, J. W. (2008). A computational neuroanatomy for motor control. *Experimental Brain Research*, 185(3), 359-381. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1280-5>
- Solopova, I. A., Sukhotina, I. A., Zhvansky, D. S., Ikoeva, G. A., Vissarionov, S. V., Baindurashvili, A. G., Edgerton, V. R., Gerasimenko, Y. P., & Moshonkina, T. R. (2017). Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy. *Neuroscience Letters*, 639, 192-198. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.003>
- Spampinato, D. A., Ibanez, J., Rocchi, L., & Rothwell, J. (2023). Motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation : Interpreting a simple measure of a complex system. *The Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP281885>
- Thomas, S. L., & Gorassini, M. A. (2005). Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury. *Journal of Neurophysiology*, 94(4), 2844-2855. <https://doi.org/10.1152/jn.00532.2005>
- Vannemreddy, P., & Slavin, K. V. (2011). Current applications for treatment of chronic pain. *Anesthesia: Essays and Researches*, 5(1), 20-27. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.84174>
- Wenger, N., Moraud, E. M., Raspopovic, S., Bonizzato, M., DiGiovanna, J., Musienko, P., & others. (2014). Closed-loop neuromodulation of spinal sensorimotor circuits controls refined locomotion after complete spinal cord injury. *Science Translational Medicine*, 6(255), 255ra133. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008325>

- Wolpert, D. M., & Ghahramani, Z. (2000). Computational principles of movement neuroscience. *Nature Neuroscience*, 3(11), 1212-1217. <https://doi.org/10.1038/81497>
- Zehr, E. P., Carroll, T. J., Chua, R., Collins, D. F., Frigon, A., Haridas, C., Hundza, S. R., & Thompson, A. K. (2004). Possible contributions of CPG activity to the control of rhythmic human arm movement. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 82(8-9), 556-568. <https://doi.org/10.1139/Y04-056>
- Zehr, E. P., Hundza, S. R., & Vasudevan, E. V. (2009). The quadrupedal nature of human bipedal locomotion. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 37(2), 102-108. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e31819c2ed6>