Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation
Département Masso-Kinésithérapie

Mémoire N°1958

Mémoire d'initiation à la recherche en Masso-Kinésithérapie
Présenté pour l'obtention du
Diplôme d'État en Masso-Kinésithérapie
Par
ISSOLAH Zinedine

Proposition d'un protocole expérimental pour évaluer l'influence de la thérapie miroir sous réalité virtuelle sur la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire comparativement à une condition contrôle sous réalité virtuelle.

Proposal of an experimental protocol to evaluate the influence of mirror therapy under virtual reality on the modulation of the excitability of the primary motor cortex compared to a sham condition under virtual reality.

Directeur de mémoire
THOMAS Joy

Année 2023-2024
Session 1

Membres du jury
YAZBECK Antoine
ALVARADO Caroline

PRÉFÈTE DE LA RÉGION AUVERGNE-RHÔNE-ALPES
Liberté
Égalité
Fraternité

Direction régionale de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités

CHARTE ANTI-PLAGIAT DE LA DREETS AUVERGNE-RHÔNE-ALPES

La Direction Régionale de l'Économie, de l'Emploi, du Travail et des Solidarités délivre sous l'autorité du préfet de région les diplômes paramédicaux et du travail social.
C'est dans le but de garantir la valeur des diplômes qu'elle délivre et la qualité des dispositifs de formation qu'elle évalue, que les directives suivantes sont formulées.
Elles concernent l'ensemble des candidats devant fournir un travail écrit dans le cadre de l'obtention d'un diplôme d'État, qu'il s'agisse de formation initiale ou de parcours VAE.
La présente charte définit les règles à respecter par tout candidat, dans l'ensemble des écrits servant de support aux épreuves de certification du diplôme préparé (mémoire, travail de fin d'études, livret2).
Il est rappelé que « le plagiat consiste à reproduire un texte, une partie d'un texte, toute production littéraire ou graphique, ou des idées originales d'un auteur, sans lui en reconnaître la paternité, par des guillemets appropriés et par une indication bibliographique convenable »[1].
La contrefaçon (le plagiat est, en droit, une contrefaçon) **est un délit** au sens des articles L. 335-2 et L. 335-3 du code de la propriété intellectuelle.

Article 1 :
Le candidat au diplôme s'engage à encadrer par des guillemets tout texte ou partie de texte emprunté ; et à faire figurer explicitement dans l'ensemble de ses travaux les références des sources de cet emprunt. Ce référencement doit permettre au lecteur et correcteur de vérifier l'exactitude des informations rapportées par consultation des sources utilisées.

Article 2 :
Le plagiaire s'expose à des procédures disciplinaires. De plus, en application du Code de l'éducation[2] et du Code de la propriété intellectuelle[3], il s'expose également à des poursuites et peines pénales.

Article 3 :
Tout candidat s'engage à faire figurer et à signer sur chacun de ses travaux, deuxième de couverture, cette charte dûment signée qui vaut engagement :

Je soussigné(e) : Mr. ISSOLAH Zinedine
atteste avoir pris connaissance de la charte anti-plagiat élaborée par la DREETS Auvergne-Rhône-Alpes et de m'y être conformé(e).
Je certifie avoir rédigé personnellement le contenu du livret/mémoire fourni en vue de l'obtention du diplôme suivant :
Fait à ……LYON……Le 21/01/2024 Signature

[1] Site Université de Nantes : http://www.univ-nantes.fr/statuts-et-chartes-usagers/dossier-plagiat-784821.kjsp
[2] Article L331-3 : « les fraudes commises dans les examens et les concours publics qui ont pour objet l'acquisition d'un diplôme délivré par l'Etat sont réprimées dans les conditions fixées par la loi du 23 décembre 1901 réprimant les fraudes dans les examens et concours publics »
[3] Article L122-4 du Code de la propriété intellectuelle

PRÉFET
DE LA RÉGION
AUVERGNE-
RHÔNE-ALPES
Liberté
Égalité
Fraternité

Direction régionale
de l'économie, de l'emploi,
du travail et des solidarités (DREETS)

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département Masso-Kinésithérapie

Mémoire N°1958

Mémoire d'initiation à la recherche en Masso-Kinésithérapie

Présenté pour l'obtention du

Diplôme d'État en Masso-Kinésithérapie

Par

ISSOLAH Zinedine

Proposition d'un protocole expérimental pour évaluer l'influence de la thérapie miroir sous réalité virtuelle sur la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire comparativement à une condition contrôle sous réalité virtuelle.

Proposal of an experimental protocol to evaluate the influence of mirror therapy under virtual reality on the modulation of the excitability of the primary motor cortex compared to a sham condition under virtual reality.

Directeur de mémoire

THOMAS Joy

Année 2023-2024

Session 1

Membres du jury

YAZBECK Antoine

ALVARADO Caroline

Université Claude Bernard Lyon 1

Président
Frédéric FLEURY

Vice-président CA
REVEL Didier

Secteur Santé

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation
Directeur
Jacques LUAUTE

U.F.R. de Médecine Lyon Est
Directeur
RODE Gilles

U.F.R d'Odontologie
Directeur
Jean Christophe MAURIN

U.F.R de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux
Directrice
PAPAREL Philippe

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Directrice
DUSSART Claude

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine
Directeur
SCHOTT Anne-Marie

Comité de Coordination des Etudes Médicales (CCEM)
COCHAT Pierre

Institut Sciences et Techniques de la Réadaptation
Département MASSO-KINESITHERAPIE

Directeur ISTR
Jacques LUAUTE

Equipe de direction du département de Masso-kinésithérapie :

Directeur de la formation
Charles QUESADA

Responsables des travaux de recherche
Denis JAUDOIN

Référents d'années
Ilona BESANCON (MK3)

Edith COMEMALE (MK4)

Denis JAUDOIN (MK5)

Antoine YAZBECK (MK2)

Référent formation clinique
Ayodélé MADI

Responsable de scolarité
Rachel BOUTARD

Remerciements

Je tenais à remercier ma directrice de mémoire, **Joy THOMAS**, pour m'avoir guidée avec soin dans la réalisation de ce mémoire et pour sa confiance. Je tiens aussi à remercier l'ensemble du laboratoire et de son équipe pour leur accueil et pour l'opportunité qu'ils m'ont accordés.

A **l'IFMK**, l'ensemble de **l'équipe pédagogique** et du **corps enseignant** pour l'accompagnement de qualité au cours de ces quatre dernières années.
A **Mr. Denis JAUDOIN**, d'avoir pris le temps de me conseiller pour l'écriture de ce mémoire.

A **Isabelle MARTIN-PARIS**, pour son aide à la relecture de mon mémoire et pour sa gentillesse sans égale.
A Mr. **Hafid MOUSSAOUI**, pour m'avoir toujours poussé à être meilleur que je ne suis.
A **Samia GHEZOUANI**, pour son aide au cours de mes études supérieures.

A **Alessandra**, **Pauline**, **Justine n°1**, **Marius**, **Lyamine**, **Justine n°2**, **Flimmy**, **Marlène, Samuel**, **Marie** et **Armine** du cabinet SCM Kiné Grandclément, pour avoir fait croître en moi l'amour que je porte au métier de Masseur-Kinésithérapeute.
Vous êtes des kinés géniaux, et je pense qu'il fallait vous le rappeler.

A **Colleen**, **Anthony**, **Jérémy**, **Nicolas**, **Antoine** et **Emilio** pour cette aventure au sein de l'IFMK. Ces années avec vous ont été incroyables et m'ont permis de grandir autant personnellement que professionnellement. Merci de m'avoir accompagné sur cette route, qui était un plaisir à partager avec vous.

A **Irina**, **Meiry** et **Moaad** pour m'avoir toujours écouté et conseillé dans les bons comme dans les mauvais moments. Vous êtes des amis qui sont restés malgré les années et les différents chemins que nous avons empruntés.

A Mayson, Lucas et **Bijed**, vous êtes les pires des meilleurs ou les meilleurs des pires, je ne saurais le dire, mais ce que je sais, c'est que vous m'avez permis de toujours voir le bon côté des choses. Merci pour ces fous rires, merci pour votre présence.

A ma **famille**, **mes oncles**, **mes tantes**, pour leur soutien indéfectible.
A mes **grands-mères**, de toujours s'inquiéter pour moi.
A mes **grands-pères**, qui m'ont inculqué la valeur du travail. Vous nous manquez à tous.
A **Damine**, mon frère, qui a toujours su m'encourager, c'est un frère en or (il m'a obligé à écrire ça)
A **Chaïna**, ma sœur, pour le soutien qu'elle m'a apporté au cours de mes études supérieures.

Et les meilleurs pour la fin, **mes parents**, **Malik et Somaïa.**
Merci à eux, d'avoir été les premiers à croire en moi.
Merci à eux, pour tous leurs sacrifices.
Merci à eux, car sans eux, je ne serais pas devenu l'homme que je suis.

Liste des acronymes :

TMS (Transmagnetic Stimulation)	Stimulation transcrânienne magnétique
rTMS (repetitive Transmagnetic Stimulation)	Stimulation transcrânienne magnétique répétitive
TDCS (Transcranial Direct Current Stimulation)	Stimulation transcrânienne à courant continu
STIRM	Stimulation transcrânienne et Imagerie par résonance magnétique
M1	Cortex moteur primaire
PEM	Potentielle évoqué moteur
TM	Thérapie miroir
SMR	Seuil moteur au repos
PS	Période de silence
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
EMG	Electromyogramme
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPP	Comité de protection des personnes
CHU	Centre hospitalier universitaire
ARC	Attaché de Recherche Clinique
URCIP	Unité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie
AVC	Accident vasculaire cérébrale
GABA	Acide gamma aminobutyrique
SICI	L'inhibition intracorticale à court intervalle

Table des matières

I Introduction 1
I.1 La douleur 1
I.1.1 Définition 1
I.2 La douleur neuropathique 1
I.2.1 Définitions 1
I.2.2 Etiologie 2
I.2.3 Epidémiologie 3
I.2.4 Traitement et efficacité 3
I.3 La neuromodulation 4
I.3.1 Définition 4
I.3.2 La TMS et La rTMS 4
I.3.3 Cortex moteur primaire (M1) 5
I.4 Optimisation de la rTMS 6
I.4.1 L'efficacité de la rTMS pour les douleurs neuropathiques 6
I.4.2 Etude STIRM 6
I.5 La thérapie miroir 7
I.5.1 Histoire et procédé 7
I.5.2 La thérapie miroir et l'excitabilité corticale 8
I.5.3 La réalité virtuelle 9
I.6 Problématisation 10
II Méthode 11
II.1 Justifications scientifiques 11
II.1.1 Hypothèse de la recherche 11
II.1.2 Justification des choix méthodologiques 11
II.1.3 Impacts attendus 12

II.2 Objectifs 12
II.2.1 Objectif principal 12
II.2.2 Objectifs secondaires 12
II.3 La TMS pour évaluer l'excitabilité corticale 13
II.3.1 Fonctionnement de la TMS classique : La TMS à impulsion unique 13
II.3.2 Potentiel évoqué moteur (PEM) 14
II.3.3 Seuil moteur au repos (SMR) 15
II.3.4 Période de silence (PS) 15
II.4 Conception de la recherche 16
II.4.1 Critères d'évaluation 16
II.4.2 Méthodologie de la recherche 16
II.4.3 Mesures prises pour réduire et éviter les biais 18
II.5 Déroulement de l'étude 20
II.5.1 Calendrier de l'étude 20
II.5.2 La sélection au projet STIRM 20
II.5.3 Visite d'inclusion au projet STIRM 21
II.5.4 Méthode de randomisation 21
II.5.5 Déroulement 22
II.5.6 Durée de participation à l'étude pour un patient 28
II.5.7 Participation à une autre étude simultanément ou à la fin de celle-ci 28
II.5.8 Description des règles d'arrêt définitif 28
II.6 Sélection et exclusion des personnes de la recherche 29
II.6.1 Critère d'inclusion 29
II.6.2 Critère de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche 29

II.6.3 Justification de la participation de personne incapable de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations spéciales et la description..... 30

II.6.4 Détailler les critères de sortie d'essai (arrêt de l'essai) et les procédures spécifiques..... 30

II.7 Droits liés à la protection des données et documents sources 30

II.7.1 Protection des données..... 30

II.7.2 Description des variables recueillies 31

II.7.3 Dossier médical et données sources..... 31

II.8 Contrôle et assurances qualité..... 32

II.9 Considérations éthiques 32

II.9.1 Protection des personnes..... 32

II.9.2 Assurance 32

II.9.3 Rapport bénéfices/risques..... 33

II.10 Traitement des données (justification, déclaration CNIL) et conservation des documents et des données relatives à la recherche 34

II.10.1 Justification du recueil des données et du type de déclaration CNIL 34

II.10.2 Archivage des documents de l'essai (papier et informatique)..... 34

II.11 Financement de l'étude 34

III Résultats 35

III.1 Stratégie de la récupération des données 35

III.2 Aspect statistique..... 35

III.2.1 Nombre de participants nécessaires..... 35

III.2.2 Population d'analyse..... 36

III.2.3 Description de la méthode statistique au sein d'un bras..... 36

III.2.4 Description de la méthode statistique entre les bras 37

III.2.5 Degré de signification statistique 38

III.2.6 Méthode de prise en compte des données manquantes 38

III.2.7 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale 39

III.2.8 Responsable des analyses 39

IV Discussion 39

IV.1 Validation ou invalidation de l'hypothèse 39

IV.1.1 Validation de l'hypothèse par le critère principal et les critères secondaire 39

IV.1.2 Validation statistique uniquement par le critère principal..... 41

IV.1.3 Validation statistique uniquement par les critères secondaires 42

IV.1.4 Aucun des critères ne valident statistiquement l'hypothèse 42

IV.2 Force et limites du mémoire 45

IV.2.1 Forces de l'étude..... 45

IV.2.2 Limites de l'étude 46

IV.3 Perspectives..... 47

IV.3.1 Piste d'amélioration de notre étude pour l'avenir de la recherche . 47

IV.3.2 La place de notre étude dans la pratique clinique 49

V Conclusion 51

Liste des tableaux :

Tableau I: Les étiologies de la douleur neuropathique 2
Tableau II : Récapitulatif de l'ensemble des examens prévus 17
Tableau III : Tâches motrices réalisées par les patients 27

Liste des figures :

Figure 1: Les différentes aires motrices dans les cortex cérébraux 5
Figure 2 : Mécanismes d'action de la TMS sur le cortex moteur 14
Figure 3 : Représentation EMG d'un potentiel évoqué moteur 15
Figure 4 : Design du calendrier de l'étude 20
Figure 5 : Montage permettant le recueil des données de l'évaluation TMS 22
Figure 6 : Exemple de courbe stimulus-réponses de l'amplitude du PEM en fonction de l'intensité 24
Figure 7 : Casque de réalité virtuelle utilisé lors de notre étude 25
Figure 8 : Schéma du montage du STEAM VR 2.0 26
Figure 9 : Proportion d'articles dans le temps 49

Résumé :

Contexte/Introduction

La douleur neuropathique concerne 7 à 8% de la population. Pour lutter contre cette douleur, plusieurs traitements sont possibles. En cas d'échec, une technique de neuromodulation, la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) est proposée. Elle consiste à stimuler le cortex moteur primaire et permet de soulager un patient sur deux. L'efficacité de cette technique devrait être améliorer. Afin de potentialiser son effet, une étude interventionnelle est en cours (STIRM) au sein d'un laboratoire de recherche, associant la thérapie miroir sous réalité virtuelle à la rTMS. L'hypothèse sous-jacente est que la pré-activation du cortex moteur primaire par la thérapie miroir, permettrait de potentialiser l'efficacité antalgique de la rTMS. Ce mémoire s'inscrit dans cette étude et a pour objectif de confirmer l'activation du cortex moteur primaire par la thérapie miroir sous réalité virtuelle, utilisée dans ce protocole.

Méthodes

Il s'agit d'une étude interventionnelle multicentrique, en simple aveugle, contrôlé, randomisé sur des patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques sur au moins un membre supérieur. L'étude est constituée de deux bras qui réaliseront dix tâches motrices sous réalité virtuelle. L'un des bras recevant de la thérapie miroir et l'autre sans thérapie miroir. Le critère principal est le potentiel évoqué moteur (PEM). Les critères d'évaluations secondaires sont le seuil moteur au repos (SMR) et la période de silence (PS). L'évaluation se fera par un examen diagnostic de TMS.

Discussion

Ce mémoire ne présente que le protocole expérimental. D'après la littérature, la thérapie miroir sous réalité virtuelle devrait permettre une neuromodulation du cortex moteur primaire controlatéral au membre atteint, avec une augmentation significative du PEM associée à une diminution de l'efficacité des mécanismes de l'inhibition. Cependant, cette piste pourrait être contestée par l'hypothèse d'une association exécution/observation du membre sain induisant une stimulation de M1 homolatéral au membre sain.

Conclusion

Cette étude tente à démontrer que la technique de thérapie miroir sous réalité virtuelle, induirait la neuromodulation de la population de STIRM. Au-delà du projet STIRM, les effets de l'association de la thérapie miroir et de la réalité virtuelle, sont de plus en plus étudiés. Il semblerait qu'elle aurait un effet bénéfique sur la réhabilitation motrice et l'antalgie ; les kinésithérapeutes pourraient en utiliser de plus en plus, à l'avenir. Notre protocole s'inscrirait donc dans l'objectif d'évaluer les causes neurophysiologiques.

Mots clés :

Cortex moteur primaire; M1; TMS; Réalité virtuelle; Douleur neuropathique; Thérapie miroir; Tâche motrice

Abstract :

Background

Neuropathic pain affects 7 to 8% of the population. Several treatments are available to combat this pain. In the event of failure, a neuromodulation technique known as transcranial magnetic stimulation (rTMS) is proposed. This consists in stimulating the primary motor cortex and can bring relief to one in two patients. The effectiveness of this technique should be improved. To potentiate its effect, an interventional study (STIRM) is currently underway in a research laboratory, combining mirror therapy under virtual reality with rTMS. The underlying hypothesis is that pre-activation of the primary motor cortex by mirror therapy would potentiate the analgesic efficacy of rTMS. The purpose of this study is to confirm the activation of the primary motor cortex by mirror therapy under virtual reality, used in this protocol.

Methods

This is a multi-center, single-blind, controlled, randomized interventional study on patients suffering from chronic neuropathic pain in at least one upper limb. The study consists of two arms performing ten motor tasks under virtual reality. One group will receive mirror therapy, while the other will not receive mirror therapy. The primary outcome measure is motor evoked potential (MEP). Secondary outcome measures are resting motor threshold (RMT) and silent period (SP). The evaluation will be performed by a TMS diagnostic test.

Discussion

This dissertation presents only the experimental protocol. According to the literature, mirror therapy under virtual reality should allow neuromodulation of the primary motor cortex contralateral to the affected limb, with a significant increase in MEP associated with a decrease in the effectiveness of inhibition mechanisms. However, this approach could be contested by the hypothesis of a combination of execution and observation of the healthy limb, leading to stimulation of M1 homolateral to the healthy limb.

Conclusion

This study attempts to demonstrate that the mirror therapy technique under virtual reality would induce neuromodulation in the STIRM population. Beyond the STIRM project, the effects of combining mirror therapy and virtual reality are increasingly being studied. It would appear to have a beneficial effect on motor rehabilitation and pain relief, and may be increasingly used by physiotherapists in the future. Our protocol therefore aims to assess the neurophysiological causes.

Keywords :

Primary motor cortex; M1; TMS; Virtual reality; Neuropathic pain; Mirror therapy; Motor task

I Introduction

I.1 La douleur

I.1.1 Définition

D'après l'Association internationale pour l'étude de la douleur, la douleur est « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, des lésions tissulaires réelles ou potentielles* » (Raja et al., 2020). La douleur se caractérise par sa subjectivité. Bien qu'elle serait connue de tous, nous ne retrouvons pas les mêmes sensations parmi la population.

La douleur est décrite par la sensation vécue, sa localisation, son intensité ainsi que sa durée.

La douleur peut être définie par une douleur aiguë ayant comme rôle d'agir comme une alarme dans le corps, afin de le mettre en sécurité face à de multiples stimulus, considérés comme dangereux. Ces stimulus viennent stimuler des récepteurs nommés nocicepteurs qui vont envoyer une information de douleur au cerveau (*Douleur · Inserm, La science pour la santé*, s. d.).

La douleur chronique, elle, apparaît au bout de trois mois lorsque la douleur aiguë persiste dans le temps. Elle ne correspond plus à une alarme du corps mais à une maladie (Mills et al., 2019).

I.2 La douleur neuropathique

I.2.1 Définitions

La douleur neuropathique, aussi appelée neurogène, est la conséquence d'une atteinte du système nerveux somatosensoriel, au niveau central par lésion des systèmes à l'origine de la transmission des informations de la douleur, ou périphérique lors de la lésion des nerfs (Baron et al., 2010).

Elle peut se manifester de manière continu, par des élancements ou alors provoquée par différentes stimulations. Cette douleur est aussi caractérisée par sa composante de sommation : la sensation douloureuse est croissante en réponse à un stimuli répété (Baron et al., 2010).

Elle forme un tableau clinique de symptômes périphériques ou centraux. Dans ces symptômes, nous retrouvons des paresthésies ou dysesthésies. Le patient ressent des

sensations décrites comme déplaisantes (fourmillements, démangeaisons, engourdissements), potentiellement associées à des brûlures, des décharges électriques, des sensations de froid. (Bouhassira, 2019). Ces douleur neuropathiques peuvent s'accompagner de déficits moteurs et/ou sensitifs.

Dans le cadre de notre mémoire, nous nous intéresserons à la douleur neuropathique chronique, considérée comme telle à partir du moment où elle persiste plus de trois mois. Elle n'est alors plus reconnue comme un symptôme mais comme une maladie.

I.2.2 Etiologie

Tableau I: Les étiologies de la douleur neuropathique

Causes fréquentes	
Étiologies périphériques	*Radiculopathies* Radiculopathies (hernie discale, canal lombaire étroit, post-chirurgie du rachis…) *Mononeuropathies/plexopathies* Mononeuropathies post-chirurgicales ou post-traumatiques Syndromes canalaires (canal carpien notamment) Douleurs post-zostériennes Douleurs neuropathiques associées au cancer (par compression ou envahissement nerveux) Plexopathies post-radiques *Polyneuropathies* Neuropathies du diabète Polyneuropathies idiopathique à petites fibres Neuropathies alcooliques Neuropathies toxiques et chimio-induites
Étiologies centrales	Accident vasculaire cérébral Lésions médullaires traumatiques Sclérose en plaques
Causes plus rares	
Étiologies périphériques	Neuropathies du VIH Neuropathies des maladies de système (lupus, PAN, Gougerot Sjögren, amylose) Neuropathies carentielles ou métaboliques (autre que l'alcool) Neuropathies médicamenteuses Neuropathies génétiques (maladie de Fabry…)
Étiologies centrales	Syringomyélie Autres lésions médullaires (tumeurs, lésions vasculaires…) Lésions cérébrales (autres que les AVC)

Tiré de l'article (Martinez et al., 2010)

Les douleurs neuropathiques proviennent de nombreuses étiologies centrales ou périphériques.

Dans le cas où cette douleur se chronicise, l'Association internationale pour l'étude de la douleur a conclu à une nouvelle liste des étiologies de la douleur neuropathique chronique. Au niveau périphérique, nous avons : « *névralgie du trijumeau, lésion du nerf périphérique, polyneuropathie douloureuse, névralgie postherpétique et radiculopathie douloureuse* ». Au niveau central : « *lésion de la moelle épinière ou du cerveau, la douleur post-AVC et la douleur associée à la sclérose en plaques* » (Scholz et al., 2019).

La douleur neuropathique chronique puise donc son origine dans une multitude d'étiologies, ceci explique donc la raison de sa présence dans une partie de la population.

I.2.3 Epidémiologie

La douleur neuropathique est présente dans 7 à 8% de la population (Gilron et al., 2015).

Il existe des outils permettant de diagnostiquer si, une personne se plaignant de douleur, se retrouve face à des douleurs neuropathiques. Des questionnaires existent afin d'évaluer la présence de ces douleurs tels que le DN4, le PainDetect ou l'ID-Pain (Baron et al., 2010).

Ils peuvent être utilisés par des professionnels de santé médicaux et paramédicaux.

Il s'agit donc d'un problème de santé publique qui concerne un grand nombre de personnes. Il est impératif d'accompagner ces patients et de les soulager. Pour cela, nous devons leur proposer le traitement le plus efficace possible.

I.2.4 Traitement et efficacité

Les traitements de la douleur neuropathique se composent de trois lignes d'intention.

En 1ère intention, nous retrouvons « *les gabapentinoïdes, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline* » (Cavalli et al., 2019).

En 2ème intention, en cas d'échec de la première, sont utilisées « *la lidocaïne, la capsaïcine et le tramadol* » (Cavalli et al., 2019).

Cependant, d'après une revue de littérature réalisée sur 229 études, dans la plupart des cas, aucune preuve d'efficacité n'a été trouvée suite à la prise de médicaments, lorsque la douleur était ressentie sur des conditions dites « *spécifiques* » (Finnerup et al., 2015). Au cours de cette étude, Finnerup et son équipe ont remarqué que certaines étiologies, telles que les cancers ou la névralgie du trijumeau, étaient généralement peu prises en compte dans les études évaluant l'efficacité des traitements sur la douleur neuropathique.

Toujours d'après cette étude, les effets secondaires des traitements peuvent entrainer une répercussion sur la balance bénéfices-risques. Certains médicaments qui ont des effets secondaires potentiels sur le système nerveux central peuvent être moins bien supportés lorsque l'origine de la douleur est centrale (Finnerup et al., 2015).

L'efficacité des traitements médicamenteux est de l'ordre de 50% sur les soulagements de douleurs (Finnerup et al., 2015) ; il reste 50% de risque que le traitement n'ait pas l'effet escompté.

Le traitement médicamenteux est ainsi une voie qui a encore des lacunes. C'est pour cela que de nouvelles pistes de traitement ont émergé.

Ces nouvelles pistes constituent la 3ème voie d'intention. Dans cet ensemble, nous retrouvons « *opioïdes puissants (morphine et oxycodone) et la toxine botulique A* » (Cavalli et al., 2019), ainsi que les techniques de neuromodulation.

I.3 La neuromodulation

I.3.1 Définition

La neuromodulation est définie comme "*la modification de l'activité nerveuse par l'administration ciblée d'un stimulus, tel qu'une stimulation électrique ou des agents chimiques, à des sites neurologiques spécifiques du corps*" par La société Internationale de la neuromodulation (*Neuromodulation Defined*, s. d.).

Parmi les techniques de neuromodulation, nous retrouvons :

- la stimulation magnétique transcrânienne appelée TMS (Transcranial Magnetic Stimulation), qui stimule les axones neuronaux,
- la stimulation transcrânienne à courant continu, nommé TDCS (Transcranial Direct Current Stimulation), qui polarise le potentiel membranaire des neurones en entraînant un changement de la sensibilité aux entrées synaptique (Rothwell, 2018).

Nous nous intéresserons à la technique de TMS.

I.3.2 La TMS et La rTMS

La technique de TMS a été découverte par Arsène d'Arsonval en 1896. D'après ses travaux, lorsque la tête d'un individu reçoit un champ magnétique produit par une bobine, cela provoque des phosphènes. Il s'agit de l'apparition de tâches lumineuses dans le champ de vision. Ces phosphènes sont retrouvés lorsque l'on stimule le cortex visuel. La technique d'Arsonval a donc permis de stimuler une zone corticale. (*Histoire de la stimulation magnétique transcrânienne – Speechneurolab*, s. d.).

Mais il faut attendre un siècle pour que cette technique soit utilisée et évaluée lors d'une étude menée par Barker (Barker et al., 1985). Le procédé de la technique est une stimulation du cortex cérébral via un champ magnétique. Elle se compose d'une bobine, la plupart du temps composée de cuivre, alimentée par un courant électrique, qui va induire un champ magnétique. Ce champ magnétique va, en réponse, déclencher un courant électrique dans le tissu ciblé par la bobine (Klomjai et al., 2015).

La rTMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) est un acte non invasif et indolore. Il s'agit d'une TMS où l'on stimule le cortex avec des impulsions magnétiques, de

manière répétée (Klomjai et al., 2015). Elle est indiquée dans les cas de dépression ou pour traiter des douleurs neuropathiques.

Il a été prouvé, dans un niveau de grade A que la rTMS à haute fréquence apporte des bénéfices sur la douleur neuropathique quand elle est utilisée sur le cortex moteur primaire M1 controlatéral à la douleur, tandis que la rTMS à basse fréquence permet une récupération motrice au niveau de la main chez des patients post-AVC (Lefaucheur et al., 2020).

I.3.3 Cortex moteur primaire (M1)

Les techniques de neuromodulations s'intéressant au traitement des douleurs neuropathiques, ciblent le cortex moteur primaire (M1).

Le cortex moteur est une aire du cerveau présente en arrière du lobe frontal. Nous retrouvons dans ce cortex deux aires majeures, l'aire 4 (M1) et l'aire 6 (*LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX!*, s. d.).

L'aire qui va nous intéresser est M1, qui agit comme un « *hub central* » permettant la prise de décision et l'action de mouvements globaux (Lee et al., 2022).

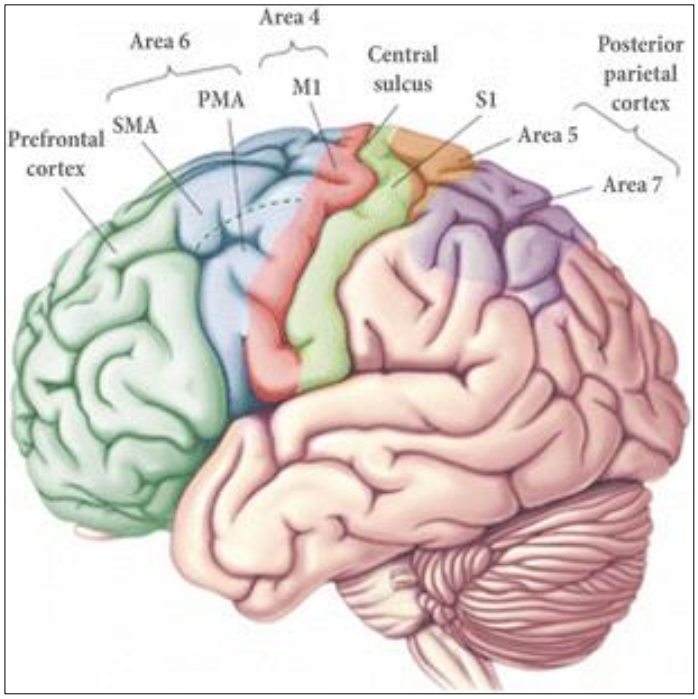


Figure 1: Les différentes aires motrices dans les cortex cérébraux
Tirée de l'article (Berg-Johnsen & Høgestøl, 2018).

Au sein de M1, nous retrouvons des cellules nommées cellules de Betz, ces dernières via des axones rejoignent les motoneurones afin de constituer le faisceau pyramidal (« Cortex moteur », 2023). Ce faisceau a comme rôle de transmettre « *la commande motrice du cortex*

cérébral jusqu'aux motoneurones et interneurones de la corne antérieure de la moelle épinière » (« Faisceau pyramidal », 2023). Quand l'information arrive à la corne antérieure, elle passe par les racines de la moelle épinière jusqu'aux nerfs périphérique pour être délivrée aux muscles.

La stimulation de M1 entraîne des modulations au niveau de certaines zones comme « *le thalamus, le tronc cérébral, les cortex insulaire et cingulaire* » (Moisset et al., 2016). Ces zones peuvent jouer un rôle dans la sensation douloureuse. En effet, on y trouve une forte présence de récepteur opioïdes. La capacité antalgique de la rTMS pourrait provenir de cet ensemble de structure stimulé lorsque l'on cible M1 (Moisset et al., 2016).

A l'heure actuelle, même si nous savons que la modulation de M1 permet de venir modifier la douleur neuropathique, les causes physiologiques qui permettraient d'expliquer cette variation de la douleur sont toujours incomprises. Des études ont été réalisées sur des souris afin de comprendre quelles étaient les structures à l'origine de ces capacités antalgiques.

Il a été découvert, que les différentes couches présentes dans le cortex moteur primaire, seraient à l'origine de la modulation de certains critères de la douleur. En effet, elles agiraient avec des structures adjacentes qui provoqueraient des répercussions sur les différents éléments de la douleur. Par exemple, la couche 6, jouerait un rôle dans la suppression de l'effet désagréable de la douleur et permettrait de diminuer les comportements adoptés par un individus lorsqu'il a des douleurs (Gan et al., 2022).

Cette voie de traitement de la douleur neuropathique reste une découverte récente, et encore en cours d'étude, pour en comprendre toute les nuances.

I.4 Optimisation de la rTMS

I.4.1 L'efficacité de la rTMS pour les douleurs neuropathiques

La rTMS à haute fréquence a une efficacité antalgique permettant la diminution de 30% des douleurs « *chez 46% à 62% des patients souffrant de douleurs neuropathiques* » (Hodaj, 2022), son efficacité doit être améliorée car elle reste incomplète et inconstante.

I.4.2 Etude STIRM

Ce mémoire d'initiation à la recherche s'inscrit dans un projet, l'étude STIRM, réalisée au sein d'un laboratoire de recherche. Son objectif principal est de tester, contre une condition contrôle (Sham), l'efficacité antalgique sur les douleurs neuropathiques chroniques, de la

stimulation magnétique répétée (rTMS) du cortex moteur primaire (M1) couplée à la thérapie miroir en réalité virtuelle.

L'efficacité de la rTMS étant inconstante, nous devons potentialiser ses effets antalgiques en l'associant avec une autre technique permettant de stimuler M1.

Il existe dans le cortex moteur primaire une voie permettant un effet antalgique ; il faudrait donc stimuler cette zone par le mouvement. C'est le mouvement qui permet une excitabilité de M1, qui est augmentée par la force de contraction (Liepert et al., 2001).

Cependant, il est compliqué, voire impossible, de demander aux patients de réaliser des activations motrices volontaires prolongées du membre douloureux, avant la séance de rTMS.

Le risque de cette méthode est de renforcer les douleurs neuropathiques du patient. Il faut donc pour cela envisager des méthodes permettant de détourner le mouvement volontaire.

Les chercheurs de l'étude STIRM se sont orientés vers les neurones miroirs. Il s'agit d'un ensemble de neurones que l'on trouve en commun chez le singe et l'Homme. On les retrouve au niveau du "*cortex prémoteur ventral, le cortex moteur primaire, le lobule pariétal inférieur [...], le cortex préfrontal*" (Bonini et al., 2022)

Cet ensemble a tendance à s'activer lors de la réalisation d'un mouvement et/ou de son observation, ils peuvent donc être activés par la méthode de thérapie miroir.

Il faudrait alors réaliser une illusion d'optique du membre douloureux en mouvement tandis que celui-ci reste au repos.

I.5 La thérapie miroir

I.5.1 Histoire et procédé

La thérapie miroir est une technique datant de 1995 par le Dr V. Ramachandran. Le but était de définir une technique permettant de traiter les complications de douleurs fantômes chez les patients ayant eu une amputation. Il met donc en place une boîte, composée d'un miroir, où le membre sain du patient est reflété par ce miroir afin que le reflet apparaisse à la place du membre atteint (Wittkopf & Johnson, 2017).

La thérapie miroir est une technique qui vise à placer un miroir de telle sorte que le patient puisse voir le reflet de son corps. On cache le membre atteint derrière le miroir, ce miroir reflète le membre non atteint. Ce procédé a pour but de créer une illusion pour que le patient ait l'impression d'avoir ses deux membres sains (Wittkopf & Johnson, 2017).

Les patients ayant un membre atteint ont tendance à moins bouger par crainte de la douleur et avec le temps, cela crée de l'évitement. Avec la thérapie miroir, on brise cette peur

car le patient ne voit plus ce membre douloureux et pense donc qu'il peut le bouger (Wittkopf & Johnson, 2017).

Le principe de la thérapie miroir repose sur la superposition d'un mouvement réalisé et de l'imagerie motrice de ce mouvement. Lorsque nous réalisons un mouvement, le retour visuel que nous observons doit être en concordance avec la volonté du mouvement réalisé. Cela n'est pas possible lorsque le membre est pathologique. Le miroir permet d'avoir un retour visuel cohérent quand le patient se représente mentalement le mouvement qu'il va effectuer.

La thérapie miroir possède des capacités antalgiques. Cette thérapie miroir permet une diminution significative de la douleur neuropathique, en particulier dans les douleurs du membre fantôme (Kannan et al., 2022). Cette méthode a permis, dans cette pathologie, une réduction de « *l'intensité, de la fréquence et de la durée des épisodes de douleur du membre fantôme* » (Campo-Prieto & Rodríguez-Fuentes, 2022), alors que certains patients recevaient des traitements médicamenteux n'ayant pas eu d'effets concrets sur la douleur (Campo-Prieto & Rodríguez-Fuentes, 2022).

I.5.2 La thérapie miroir et l'excitabilité corticale

La thérapie miroir permet une neuromodulation du cortex moteur primaire controlatéral à la main inactive quand le patient observe le reflet via le miroir, donc quand le patient observe le reflet de la main active qui cache la main inactive (Grunt et al., 2017; Kang et al., 2011; Nojima et al., 2012; Pfenninger et al., 2021).

Nous pouvons remarquer une augmentation plus grande de la neuromodulation lorsque le retour visuel est unilatéral, c'est-à-dire lorsque la main saine (active), qui est reflétée par le miroir, est bien cachée du champ de vision du patient. En effet, le patient ne doit être concentré que sur le côté pathologique (inactif) ; ce côté étant remplacé par un reflet de la main active (Hadoush et al., 2013).

I.5.3 La réalité virtuelle

La réalité virtuelle est une notion datant de 1963. Sa définition a changée au cours des cinquante dernières années, avec l'évolution des technologies associées. Aujourd'hui, elle est définie comme « *toute expérience dans laquelle l'utilisateur est effectivement immergé dans un monde virtuel réactif* » (Muhanna, 2015).

La réalité virtuelle est composée par des règles : la mise en place d'un monde virtuel qui doit être immersif et la personne placée dans ce monde doit avoir un retour sensoriel. Enfin, le participant doit entrer en interaction avec ce monde (Muhanna, 2015).

Pour mettre en place le protocole de thérapie miroir du projet STIRM, le choix a été de s'orienter vers la réalité virtuelle. Cet environnement virtuel permet de s'affranchir du miroir physique et d'augmenter l'immersion du patient.

Cette addition (réalité virtuelle et thérapie miroir) pourrait être une piste intéressante pour potentialiser les effets de la rTMS et serait un bénéfice pour traiter les douleurs neuropathiques chroniques. Mais avant cela, nous devons nous assurer que la thérapie miroir sous réalité virtuelle possède aussi la capacité de moduler le cortex primaire moteur comme le réalise la thérapie miroir simple.

La thérapie miroir sous réalité virtuelle peut induire une modification de la commande motrice, comme le met en évidence une étude réalisée sur une douzaine de patients ayant eu un AVC subaigu. Ces patients étaient soumis à une batterie d'exercices de mise en miroir des membres unilatéraux et bilatéraux dans une situation de réalité virtuelle. Les patients bénéficiant de la thérapie miroir sous réalité virtuelle ont vu leur score Fugl-Meyer (évaluant les capacités motrices) s'améliorer. La thérapie miroir sous réalité virtuelle permettrait donc d'améliorer le schéma moteur. Dans cette même étude, la réalisation d'une IRM fonctionnelle a été utilisée pour observer les répercussions sur le cortex moteur primaire : la thérapie miroir sous réalité virtuelle a permis une re-connectivité entre les hémisphères M1 en les stimulant (Mekbib et al., 2020).

Une étude a permis de mettre en lumière que la thérapie miroir sous réalité virtuelle aurait une meilleure capacité neuromodulatrice que la thérapie miroir sans réalité virtuelle (Kang et al., 2012). Cependant cette étude a été réalisée sur une population de patient AVC et sain.

De plus, cette étude compare une condition miroir sans réalité virtuelle face à une condition miroir avec réalité virtuelle. Ce qui est différent de STIRM qui évalue une tâche motrice avec réalité virtuelle, sans miroir, face à une tâche motrice avec réalité virtuelle, avec miroir. Les conclusions faites dans l'étude (Kang et al., 2012), ne sont donc pas applicable à l'étude STIRM.

Au vu des différentes étiologies de la douleur neuropathique chronique, et donc des patients qui intégreront STIRM, nous devons nous assurer que la thérapie miroir sous réalité virtuelle induira une neuromodulation de M1 sur une population de patients ayant des douleurs neuropathiques sur au moins un membre supérieur, et cela quel qu'en soit l'étiologie (central ou périphérique).

I.6 Problématisation

La rTMS présente un intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques, mais son efficacité reste incomplète. Par sa propriété modulatrice du cortex moteur primaire, la thérapie miroir pourrait optimiser l'efficacité de la rTMS comme essaie de prouver le projet STIRM. En l'associant avec de la réalité virtuelle, nous pourrions bénéficier d'une meilleure immersion du patient. Mais avant cela nous devons nous assurer que l'hypothèse modulatrice de la thérapie miroir lorsqu'elle est associée à de la réalité virtuelle, sur notre population cible, est bien confirmée.

Nous émettons donc la problématique suivante : **la thérapie miroir sous réalité virtuelle permet-elle une modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire, comparativement à une condition contrôle sous réalité virtuelle, sur une population ayant des douleurs neuropathiques chroniques sur au moins un membre supérieur ?**

II Méthode

II.1 Justifications scientifiques

II.1.1 Hypothèse de la recherche

L'hypothèse que nous fixons pour notre étude est que la réalisation de tâches motrices avec thérapie miroir sous réalité virtuelle entraine une neuromodulation plus importante que dans la condition contrôle (sans thérapie miroir) au niveau du cortex moteur primaire.

Cette différence de modulation est quantifiable par un test d'évaluation utilisant la stimulation transcrânienne magnétique (TMS).

II.1.2 Justification des choix méthodologiques

L'intégralité de notre projet a été pensé pour pouvoir s'incorporer au projet STIRM. Notre intervention se déroulera sur une unique séance, lors de la séance d'inclusion à l'étude STIRM, étant dotée d'un CPP.

Afin de participer à STIRM, nous avons fait le choix d'opter pour une intervention unique. La crainte de ce parti pris était qu'une intervention unique de thérapie miroir, sous réalité virtuelle, ne soit pas en mesure d'induire une neuromodulation significative. Cependant, nous avons trouvé dans la littérature une étude prouvant qu'une intervention unique par la thérapie miroir sans réalité virtuelle pouvait entraîner une neuromodulation de M1.

Dans cette étude, des patients ayant eu un AVC chronique ont reçu une séance de thérapie miroir. Au vu des résultats, les amplitudes PEM (marqueur de la neuromodulation de M1) en post-intervention étaient significativement supérieures aux amplitudes PEM en pré-intervention dans le cortex M1, chez les participants ayant reçu de la thérapie miroir comparativement à un groupe contrôle. On observait aussi à l'IRM que la zone ayant reçu la thérapie miroir, après l'intervention, avait une activité plus importante (Novaes et al., 2018). Nous pouvons donc supposer qu'une intervention unique ne représente pas un frein à notre étude.

Nous nous sommes inspirés, pour le plan de notre méthodologie, du plan des protocoles CPP des HCL. Nos travaux respectent les dispositions légales du RGPD.

Le laboratoire, dans lequel est effectué le projet STIRM, est doté de l'intégralité du matériel que nous utiliserons pour notre étude. Nous ne pourrons pas réaliser notre projet dans le temps contraint de l'échéance du rendu de ce mémoire, mais il pourra cependant être conduit ultérieurement.

II.1.3 Impacts attendus

Evaluer si le cortex moteur primaire est modulé par le système de thérapie miroir sous réalité virtuelle utilisé dans l'étude STIRM, permettrait de confirmer l'hypothèse principale de cette étude et ainsi en confirmer son intérêt. Pour rappels : La cible préférentielle de la rTMS étant le cortex moteur, une approche physiologiquement valable serait de potentialiser l'effet antalgique de la rTMS par une technique concomitante recrutant la zone corticale ciblée, la thérapie miroir.

Cette étude s'inscrit dans un objectif plus large, celui de STIRM qui est de proposer une solution non invasive et indolore aux patients souffrants de douleur neuropathique, réfractaires aux traitements médicamenteux.

II.2 Objectifs

II.2.1 Objectif principal

L'objectif principal sera d'évaluer la neuromodulation au niveau **corticospinale** par la technique de l'impulsion simple de la TMS d'une intervention de thérapie miroir sous réalité virtuelle, comparativement à un groupe réalisant de la tâche motrice sous réalité virtuelle sans thérapie miroir, sur une population de patient ayant une douleur neuropathique, d'étiologie centrale ou périphérique, se trouvant dans au moins un membre supérieur.

II.2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires seront d'évaluer d'autres niveaux neurologiques sur lesquels pourrait agir la thérapie miroir :

- Evaluer la neuromodulation au niveau des **mécanismes inhibiteurs du cortex moteur**, par la technique de l'impulsion simple de la TMS, d'une intervention de thérapie miroir sous réalité virtuelle, comparativement à un groupe réalisant de la tâche motrice sous réalité virtuelle sans thérapie miroir ;
- Evaluer la neuromodulation au niveau des **noyaux centraux des neurones corticaux**, par la technique de l'impulsion simple de la TMS, d'une intervention de thérapie miroir sous réalité virtuelle, comparativement à un groupe réalisant de la tâche motrice sous réalité virtuelle sans thérapie miroir.

II.3 La TMS pour évaluer l'excitabilité corticale

Certaines notions théoriques vont être présentées dans cette partie afin d'assurer une bonne compréhension du protocole.

II.3.1 Fonctionnement de la TMS classique : La TMS à impulsion unique

La TMS est un outil d'évaluation et de diagnostic. La méthode de la TMS est indirecte et non invasive. Elle se compose de bobines de fils qui, par l'intermédiaire d'un champ magnétique, module l'activité du cortex moteur primaire M1 d'un hémisphère, à travers le cuir chevelu. Cette action entraîne une contraction musculaire au niveau de la main controlatérale à l'hémisphère ciblé.

Le montage se compose d'une bobine en forme de 8 de diamètre inférieur à 70mm qui cible le cortex moteur primaire au niveau d'une zone nommé le « *hotspot* » (Derosiere et al., 2020).

La bobine produit un champ magnétique en direction de M1, ce champs induit un courant électrique bref, une impulsion, qui se déplace dans le cortex en allant de la partie postérieure à la partie antérieure (Derosiere et al., 2020).

Ce courant électrique provoque une dépolarisation d'amas de cellules présents en corticospinale, associée à une activation du cortex. Les cellules présentes au niveau corticospinale se dépolarisent de manière directe ou indirecte (Derosiere et al., 2020).

Les ondes des bobines arrivent de manière perpendiculaire au réseau qu'elles excitent (Klomjai et al., 2015). Dans le cerveau, la TMS active le réseau d'interneurones présent dans un plan parallèle au cuir chevelu. L'information descend, via les axones des cellules de Betz, sur les motoneurones spinaux, formant le tractus pyramidal, jusqu'à arriver au muscle du côté opposé au cortex, après décussation (Klomjai et al., 2015). C'est ainsi que la contraction a lieu.

Cette contraction est visible par un électromyogramme (EMG) et est appelée : potentiel évoqué moteur (PEM). L'utilisation d'un EMG est soumise exclusivement pour le cortex moteur primaire M1 car il capte l'activité musculaire provoquée par la neuromodulation du cortex moteur (Kallioniemi, 2021).

Les muscles que l'on retrouve le plus, afin de recueillir le PEM, sont les muscles intrinsèques de la main (interosseux dorsaux ou l'abducteur du pouce).

Mais avant de réaliser la TMS, le hotspot du cortex moteur primaire controlatéral au membre testé doit être identifié (Rossini et al., 2015). Le hotspot est la zone où la valeur du PEM est la plus optimale (Kamble et al., 2018). Ce sera la zone que nous évaluerons tout au long de l'étude.

Nous évaluerons l'excitabilité du cortex moteur primaire avec la TMS, avant et après la prise en charge dans les groupes contrôle et thérapie miroir. Lors de ces TMS, nous mesurerons les PEM afin d'observer des variations. L'amplitude du PEM n'augmente que lorsqu'il y a excitation au niveau du corticospinale (Liang et al., 2008) .

Il est à noter lorsque nous réalisons une impulsion unique, le PEM que nous retrouvons est celui du muscle controlatéral à l'hémisphère du cortex M1 testé. L'impulsion ne prend donc pas en considération l'ensemble de l'activité cérébrale dans les deux hémisphères (Derosiere et al., 2020).

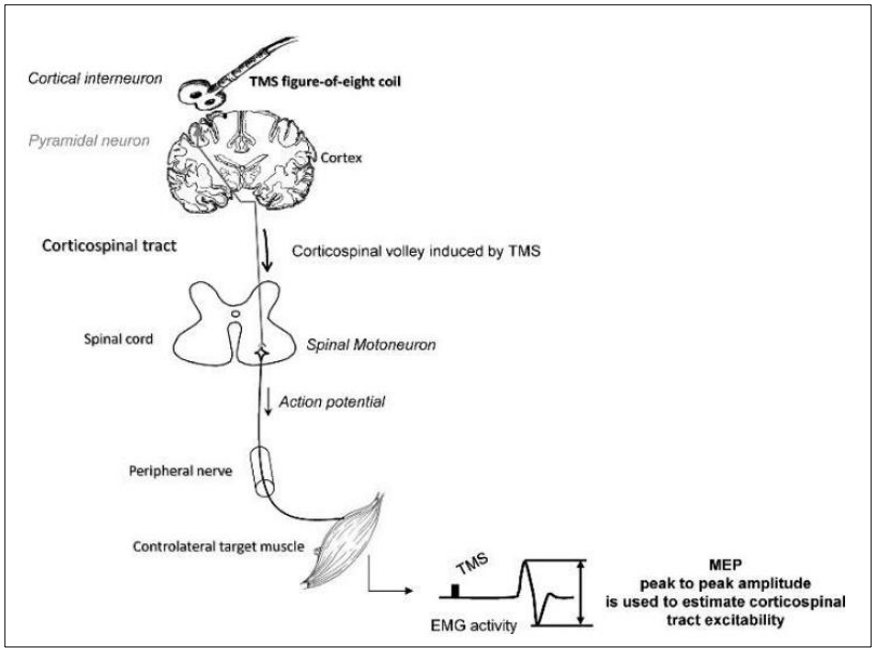


Figure 2 : Mécanismes d'action de la TMS sur le cortex moteur
Tirée de l'article (Klomjai et al., 2015).

La TMS peut être utilisée de plusieurs manières et n'évalue pas les mêmes structures au niveau du cortex. Nous pouvons réaliser une impulsion simple, nommée « single pulse » ou alors une double impulsions nommés « double choc ». Nous prendrons le choix de l'impulsion simple, car elle permettra d'évaluer les critères suivants : potentiel évoqué moteur (PEM), période de silence et seuil moteur au repos (Rossini et al., 2015).

II.3.2 Potentiel évoqué moteur (PEM)

Le PEM est considéré comme « *reflétant globalement l'excitabilité intrinsèque des cellules corticospinales* » (Derosiere et al., 2020). Le PEM permet donc d'évaluer l'excitabilité au niveau de l'étage cortical et de l'étage spinale.

Nous pouvons évaluer les changements d'excitabilité corticale en réalisant ces mesures sur plusieurs muscles avec des électrodes, ce qui n'est pas possible pour l'IRM ou l'EEG (Derosiere et al., 2020).

Afin d'évaluer la présence d'un changement de l'excitabilité, nous mesurerons l'impact de la thérapie miroir et du groupe contrôle sur les amplitudes PEM. La valeur de l'amplitude se mesure de la crête supérieur à la crête inférieur.

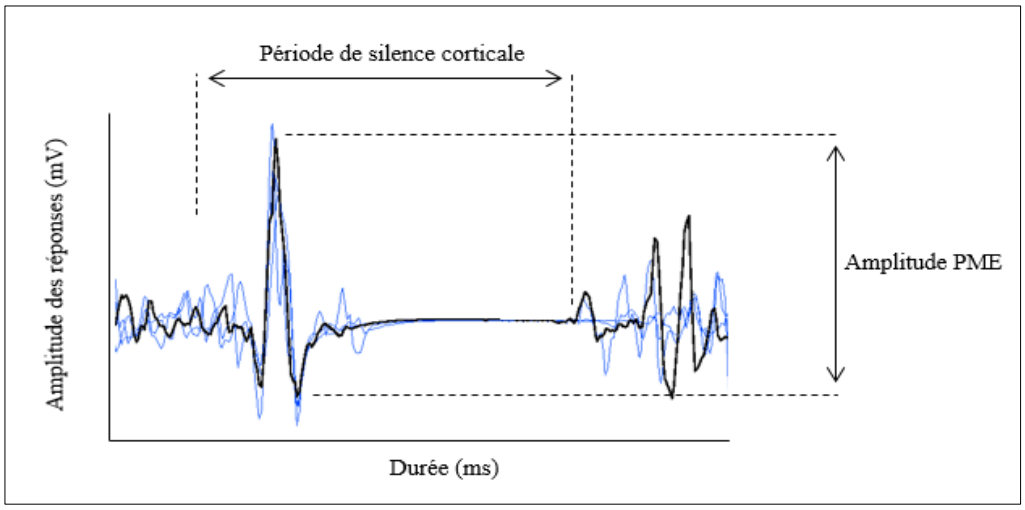


Figure 3 : Représentation EMG d'un potentiel évoqué moteur
Tirée de l'article (Opplert, 2019) (PME correspond à PEM).

II.3.3 Seuil moteur au repos (SMR)

Le seuil moteur au repos correspond à l'intensité minimale afin de pouvoir réaliser un PEM possédant une amplitude supérieure à 50µV, obtenue dans la moitié des essais, quand on applique dix impulsions simples de TMS sur le M1 (Magalhães et al., 2015).

Le seuil moteur permet de connaître l'excitabilité des noyaux centraux présent dans les neurones corticaux. La mesure doit être effectué lorsque le muscle est au repos (Magalhães et al., 2015).

Si l'excitabilité augmente, nous devons retrouver une diminution du seuil moteur au repos.

II.3.4 Période de silence (PS)

A l'EMG quand le patient réalise une contraction du muscle évalué, nous retrouvons, à la suite du PEM, la présence d'une durée nommée la période de silence (Magalhães et al., 2015). Il s'agit d'un empêchement à la formation d'une seconde contraction immédiatement après la phase de dépolarisation et permet de laisser un temps de repolarisation aux tissus nerveux.

La période de silence est un facteur de « *l'excitabilité des motoneurones spinaux et aux mécanismes d'inhibition intra-corticaux* ». A la suite de l'impulsion, nous avons une inhibition

d'origine spinal dans les « *50 à 75 premières ms de la période de silence cortical* » (Magalhães et al., 2015). Le reste de la période est dû à une action d'inhibition corticale présente au niveau de M1 (Magalhães et al., 2015).

La période de silence est donc un marqueur intéressant afin d'évaluer un changement d'excitabilité en intra-corticale dû aux mécanismes d'inhibition cortical de M1, notamment de la voie GABA (Rossini et al., 2015).

Plus la récupération de l'excitabilité corticale est meilleure, plus l'activité de l'EMG reprend rapidement, on retrouve donc un raccourcissement de la durée de la période de silence.

II.4 Conception de la recherche

II.4.1 Critères d'évaluation

II.4.1.a Critère d'évaluation primaire

Le critère principal sera l'amplitude du PEM. L'amplitude permettra d'évaluer l'excitabilité au niveau corticospinal.

II.4.1.b Critères d'évaluations secondaires

Les critères secondaires seront le seuil moteur au repos qui permettra d'évaluer la neuromodulation au niveau des noyaux centraux des neurones corticaux et la période de silence qui nous éclairera sur les modifications des mécanismes d'inhibition lors des variations d'excitabilité.

II.4.2 Méthodologie de la recherche

Notre recherche sera un essai contrôlé randomisé (en simple aveugle) en double bras multicentrique au sein de la région Rhône-Alpes.

Nos deux bras seront : un groupe recevant de la thérapie miroir sous réalité virtuelle et un autre groupe recevant des exercices de tâche motrice sous réalité virtuelle sans thérapie miroir.

Chaque individu inclus dans l'étude sera admis dans un des deux groupes, par tirage au sort, afin de normaliser les deux populations d'étude. Les patients inclus dans les groupes ne sauront pas s'ils sont dans le groupe actif ou le groupe contrôle.

Le protocole présenté dans ce mémoire interviendra lors de la visite d'inclusion de l'étude STIRM.

Tableau II : Récapitulatif de l'ensemble des examens prévus

Visites	**Recrutement** Pré-inclusion	**Inclusion dans STIRM**	**Intervention de notre projet**
Semaine **Actions**		**S0**	**S0**
Notice d'information	X		
Consentement éclairé		X	
Antécédents et critères d'inclusions/non-inclusion		X	
Randomisation		X	X
Tâches motrices sous réalité virtuelle (avec ou sans thérapie miroir)			X
TMS/électrodes			X
Amplitude PEM pré et post intervention			X
Seuil moteur au repos pré et post intervention			X
Période de silence pré et post intervention			X
Recherche d'événements indésirables			X

II.4.3 Mesures prises pour réduire et éviter les biais

Afin de réduire et/ou éviter des biais, nous mettrons en place plusieurs méthodes :

- Nous réaliserons un tirage au sort afin d'intégrer les participants de manière aléatoire dans l'un des deux bras de l'essai. Ce tirage au sort se déroulera lors de la visite d'inclusion. Cela permettra une randomisation et donc d'avoir des groupes comparables et plus représentatifs de la population.
- Les populations dans chaque bras seront soumises aux mêmes critères et aux mêmes outils d'évaluation.
- Les tâches motrices que réaliseront les patients durant la séance du groupe contrôle seront identiques à celles réalisées en thérapie miroir. La seule différence résidera dans le fait que, dans le groupe contrôle, il n'y aura pas d'illusion d'optique due à la thérapie miroir.
- Afin de s'assurer du bon déroulé et de la reproductibilité de notre intervention, un technicien indépendant, expérimenté et non impliqué dans l'évaluation, sera responsable du placement du casque de réalité virtuelle et du guidage du patient dans les réalisations des tâches motrices (thérapie miroir ou contrôle), ainsi que du placement de la sonde de TMS et de la surveillance du patient pendant la séance de stimulation magnétique.
- Les expérimentateurs de l'étude seront tous des docteurs en neurosciences dont certains sont détenteurs d'un D.E de masseur-kinésithérapeutes et travaillent dans le domaine de la neuroscience. Ils sont donc habitués et formés à l'utilisation des divers dispositifs utilisés pour notre étude. On évitera ainsi les erreurs de biais d'automatisation d'origine humaine.
- Si le patient n'est pas à l'aise, il risquera de se crisper et la contraction des muscles faussera les valeurs obtenues. Il faudra donc s'assurer que le patient soit détendu (Kamble et al., 2018).
- Le seuil moteur est défini comme l'intensité afin d'avoir une amplitude PEM supérieure à 50µV, obtenue dans 5 essais sur 10 d'impulsions TMS. C'est une valeur dont la reproductibilité sera basse. Cependant, nous augmenterons le nombre d'essais pour augmenter la précision et obtenir des résultats reproductibles. Sur 20 essais réalisés, 10 essais validés permettront de quasiment doubler « *la probabilité d'obtenir un estimateur diagnostiquement acceptable pour ce sujet dépassant 0,95* » (Awiszus, 2012). On aura une probabilité de précision des mesures allant de 47,6% à 96,2% (Awiszus, 2012).
- Un biais de sélection pourrait survenir. Nos critères d'inclusion seront identiques à ceux présents dans STIRM et nous retrouvons une population âgée entre 18 et 85

ans, or, l'âge est un facteur altérant la valeur du PEM. En effet, il est observé que plus l'âge du sujet augmente, plus l'amplitude du PEM a tendance à diminuer (Magalhães et al., 2015).

Lors de la randomisation, si nous observions, une répartition inégale des patients selon leur âge, cela représenterait un biais non négligeable. Si la proportion de sujet ayant un âge élevé était plus grande dans le groupe contrôle, les résultats iraient en notre faveur avec des PEM plus basses que la moyenne. A contrario, si nous retrouvions cette proportion du côté du groupe thérapie miroir, ce facteur irait en notre défaveur.

Un autre critère pourrait induire des modifications de la neuromodulation et n'est pas pris en compte dans les critères de sélection de STIRM ; il s'agit de la latéralité du patient. Ce qui est pris en compte est la présence de douleurs neuropathiques dans au moins un membre supérieur.

Chez les patients dont on avait réalisé une TMS pour le côté non dominant, on retrouvait des périodes de silence qui étaient plus longues que chez les patients à qui on avait réalisé une TMS du côté dominant, dans une population de patients sains (Magalhães et al., 2015).

Dans notre étude, nous évaluerons le coté douloureux, qui pourrait être le membre non dominant. Les résultats seront alors différents entre les patients ayant des douleurs neuropathiques dans leur membre dominant ou non dominant.

Afin de lutter contre ces biais, nous réaliserons une évaluation pré et une évaluation post intervention au sein des deux bras d'étude. La différence obtenue entre l'intervention pré et post, au sein d'un bras, sera comparée à l'autre bras. Grâce à cela, nous comparerons l'impact de l'intervention sur la neuromodulation, en empêchant que ces variabilités entre participants ne représentent un biais.

II.5 Déroulement de l'étude

II.5.1 Calendrier de l'étude

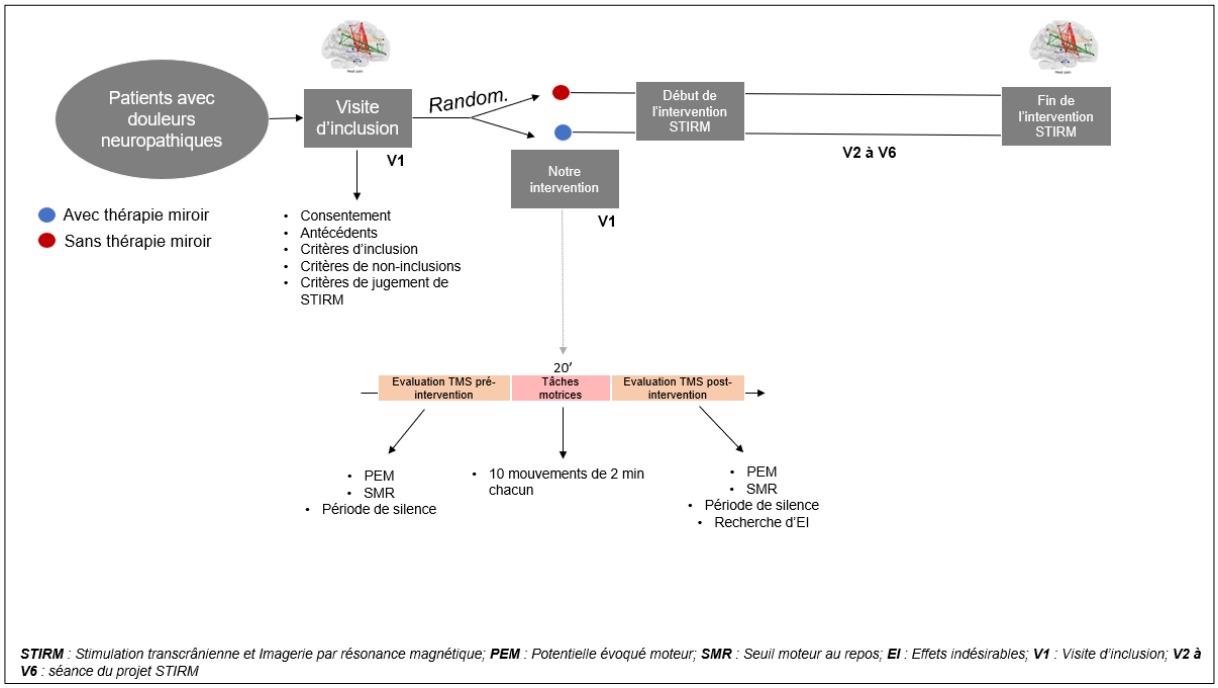


Figure 4 : Design du calendrier de l'étude
Tirée du fond privé de Mme THOMAS, avec son accord et modifiée pour le cadre de notre étude.

L'étude se déroulera lors de la visite d'inclusion des patients au protocole STIRM. Soit avant leur entrée dans le protocole STIRM (séances de rTMS), c'est-à-dire lors de l'évaluation de l'état basal du patient.

II.5.2 La sélection au projet STIRM

Notre étude, étant réalisée dans le cadre du projet STIRM, répondra aux caractéristiques de la population incluse. Nous retrouverons donc des patients correspondant aux critères d'inclusion de STIRM, avec comme critère principal, les douleurs neuropathiques chroniques sur au moins un membre supérieur.

Seront sélectionnés tous les patients pris en charge pour des douleurs neuropathiques chroniques au Centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne, à l'Hôpital Nord de Saint-Etienne et à l'hôpital neurologique de Lyon. Tous ces patients seront considérés comme éligibles.

Les patients répondant aux critères d'inclusion de STIRM se verront inviter à participer à notre étude par l'investigateur.

II.5.3 Visite d'inclusion au projet STIRM

Ces informations sont tirées du protocole CPP de STIRM :

La visite d'inclusion aura lieu trois semaines avant le début des séances du projet STIRM. Au cours de cette séance le patient rencontrera l'investigateur de l'étude. Cette visite d'une durée d'une heure permettra d'apporter des réponses à toutes interrogations des participants. Lors de la visite, l'intégralité du protocole du projet STIRM sera décrite au patient.

L'investigateur s'assurera de bien recueillir les antécédents du patient et d'évaluer si le patient répond aux critères d'inclusion et de non-inclusion. Il récoltera alors le consentement éclairé (Annexe I) signé par le patient, si ce dernier donne son accord pour participer à l'étude. L'investigateur devra signer l'accord à son tour. Cet accord sera réalisé en plusieurs exemplaires dont un sera remis au patient, accompagné de la notice d'information (Annexe II) remise également par l'investigateur.

La période d'inclusion des patients devra avoir lieu dans une plage se situant entre les 7 jours précédant la première séance du premier patient de STIRM et le mois suivant cette première séance.

A la suite de la visite d'inclusion de STIRM, chaque patient, qui donnera son consentement afin de participer à notre étude, sera randomisé.

II.5.4 Méthode de randomisation

Nous effectuerons une méthode de randomisation tirée du site (The4, s. d.) pour les patients participant à notre étude.

La randomisation s'effectuera à l'aide du logiciel Excel. Nous attribuerons à chaque patient un nombre aléatoire entre 0 et 1 grâce à la fonction RAND(). A la suite de cela, nous trierons les patients selon leur nombre aléatoire, du plus petit au plus grand. Le groupe sera alors considéré comme randomisé.

La dernière étape sera l'étape d'assignation à leur bras d'étude.

Nous affecterons un numéro entier 0 ou 1 à chaque patient de l'étude. Le premier de la colonne randomisé sera 0, le deuxième 1, le troisième 0, le quatrième 1. Et nous répéterons cette suite jusqu'à la fin de la liste.

Les patients ayant reçu le nombre 0 seront dans le bras contrôle sans thérapie miroir que nous nommerons « Contrôle » et les patients ayant le numéro 1 seront placés dans le groupe avec thérapie miroir que nous nommerons « TM ».

Après l'entrée du patient dans l'un des deux bras de l'étude, la visite d'inclusion se terminera avec l'intervention de notre protocole.

II.5.5 Déroulement

II.5.5.a Evaluation via TMS (pré-intervention)

Le patient devra être assis sur une chaise, dans une salle isolée et calme.

Grâce à un appareil MAGPRO X100, nous aurons une bobine en forme de 8 qui enverra de manière perpendiculaire un champ magnétique. Le MAGPRO X100 sera accompagné d'un bras robot-guidé, qui permettra de cibler le cortex moteur primaire.

Au niveau du montage, nous brancherons la TMS à un amplificateur. Celui-ci sera branché à une matrix. Les électrodes seront branchées elles aussi à la matrix, et la matrix à un convertisseur, afin que l'information puisse être lue sur le logiciel System Plus Evolution, installé sur un ordinateur.

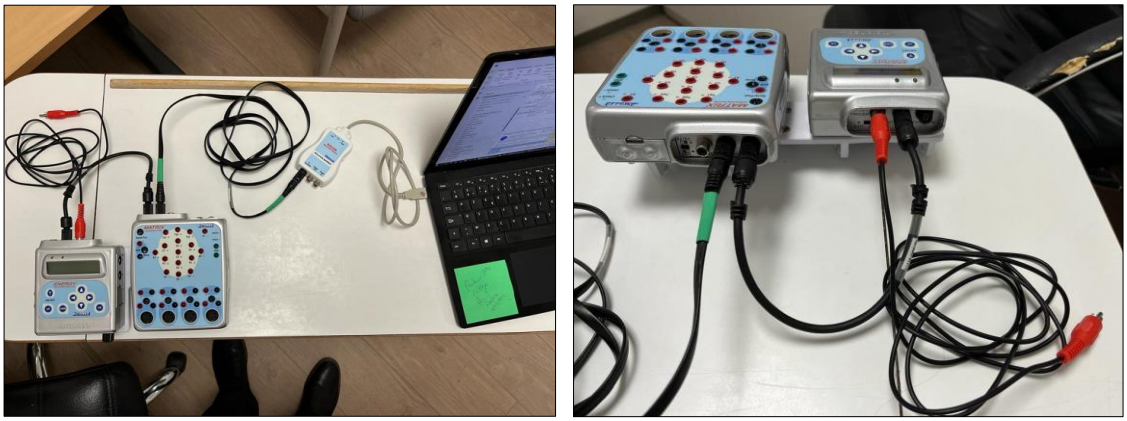


Figure 5 : Montage permettant le recueil des données de l'évaluation TMS

Les électrodes seront placées au niveau du muscle du premier interosseux dorsal (Derosiere et al., 2020). Nous procéderons à un montage d'électrodes bipolaires, c'est-à-dire avec une électrode au niveau du corps musculaire et une autre sur le tendon (Lefaucheur, 2019). Le PEM sera recueilli au niveau de l'électromyographie.

Le cortex moteur primaire que nous évaluerons sera le cortex controlatéral au muscle que l'on veut tester.

Pour la méthode d'utilisation de la TMS, nous suivrons le rapport actualisé sur les principes et les procédures d'application clinique de la stimulation magnétique non invasive par un comité de la « *International Federation of Clinical Neurophysiology* » (Rossini et al., 2015).

Afin de faciliter la compréhension du processus d'évaluation, nous listons les différentes étapes qui seront réalisées à l'échelle d'un participant de l'étude :

1- Identifier le hotspot

La bobine sera située à 45° de la ligne antéro-postérieure médiane, du côté du front controlatéral au muscle testé, tout en étant orientée vers l'arrière (Kamble et al., 2018) ce qui correspond à la zone motrice de la main. La bobine sera maintenue par un bras mécanique.

2- Mesure du seuil moteur au repos

Notre objectif va être de mesurer le seuil moteur au repos. En effet, à partir de la mesure de ce seuil, nous pourrons définir notre critère d'évaluation principal : l'amplitude PEM.

La méthode pour mesurer le seuil moteur au repos est nommée « *méthode de fréquence relative* ». Elle consistera à commencer une TMS avec une intensité basse. On se placera à 35% de l'intensité maximale que peut produire la machine TMS. Puis, nous augmenterons l'intensité par tranches de 5% jusqu'à ce que la séparation entre les crêtes du PEM soit supérieure à 50µV (Rossini et al., 2015).

La séparation d'une crête à une autre sera considérée comme la valeur en allant du pic supérieur au pic inférieur de l'onde (cf. Figure 3)

Quand nous aurons atteint cette intensité, nous diminuerons de 1% (Rossini et al., 2015), à chaque essai, jusqu'à avoir une amplitude de 50µV entre les crêtes des PEM pour la moitié des 20 essais (Awiszus, 2012).

On ajoutera +1 à l'intensité trouvée et cela correspondra à notre seuil moteur au repos (Rossini et al., 2015).

Le seuil moteur au repos (SMR), nous permettra de définir l'amplitude du PEM.

3- Mesure du potentiel évoqué moteur (PEM)

Nous nous placerons à une intensité égale à 140% du seuil moteur au repos. Cette intensité correspond à l'intensité la plus optimale pour avoir notre amplitude maximale de PEM. C'est à ce niveau que l'intensité est « *suffisamment élevée pour exciter tous les neurones corticospinaux et motoneurones spinaux à seuil élevé et à conduction rapide* » (Rossini et al., 2015).

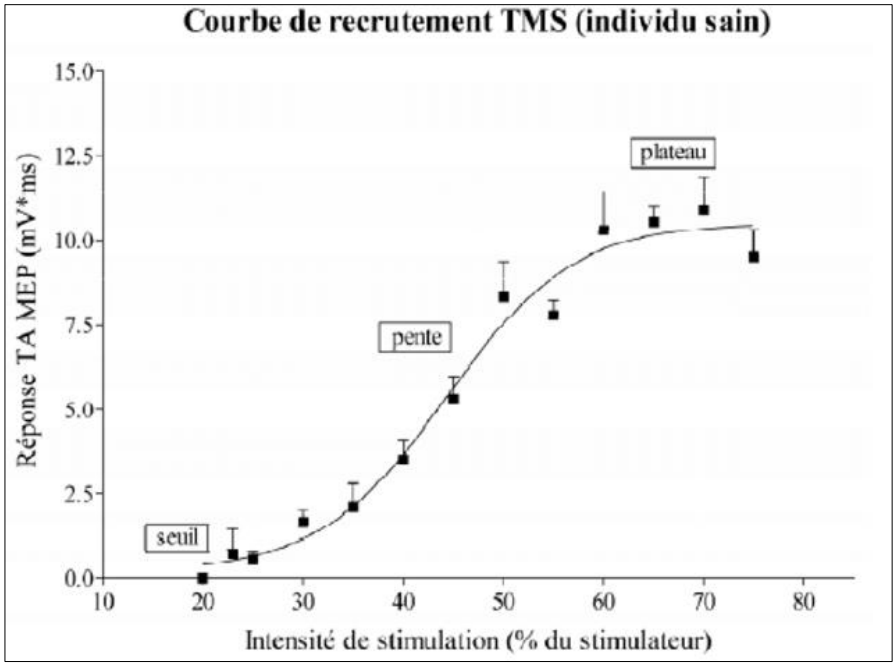


Figure 6 : Exemple de courbe stimulus-réponses de l'amplitude du PEM en fonction de l'intensité

Tirée de l'article (Meziane, 2009). (Dans le schéma présenté, l'intensité est définie par le pourcentage d'intensité du stimulateur et non du SMR, mais dans notre mémoire nous l'avons défini par le pourcentage de SMR. Cela ne change en rien l'allure de la courbe).

A 140%, nous serons au début de la phase plateau. La phase plateau du PEM est due au fait qu'à partir d'une certaine intensité, l'amplitude du PEM n'est plus soumise à cette dernière et déclenchera toujours, à peu près, la même amplitude quelle que soit l'intensité.

Afin d'obtenir cette valeur, nous mesurerons l'amplitude d'une crête à l'autre sur plusieurs PEM de suite. Pour le mesurer, au niveau du premier interosseux dorsal, nous devrons enregistrer 5 à 6 PEM consécutifs et nous sélectionnerons le PEM ayant l'amplitude la plus grande (Rossini et al., 2015).

4- Mesure de la période de silence

Nous terminerons par la mesure de la période de silence sur 5 à 6 essais lors d'une contraction du muscle ciblé, cette contraction doit être réalisée par le patient. Un essai sera considéré comme la période entre l'enclenchement du PEM jusqu'au retour d'une activité à l'EMG (Cf. Figure 3). Nous réaliserons une moyenne des durées obtenues sur les essais (Rossini et al., 2015)

II.5.5.b Tache motrice sous réalité virtuelle

Notre intervention sera unique et nous la réaliserons dans des conditions sous réalité virtuelle pour les deux bras de notre étude.

Pour le matériel, nous utiliserons le logiciel Steam VR 2.0. Il s'agit d'une station de base permettant de fournir des expériences en réalité virtuelle. Les patients porteront des casques de réalité virtuelle connectés au Steam VR.

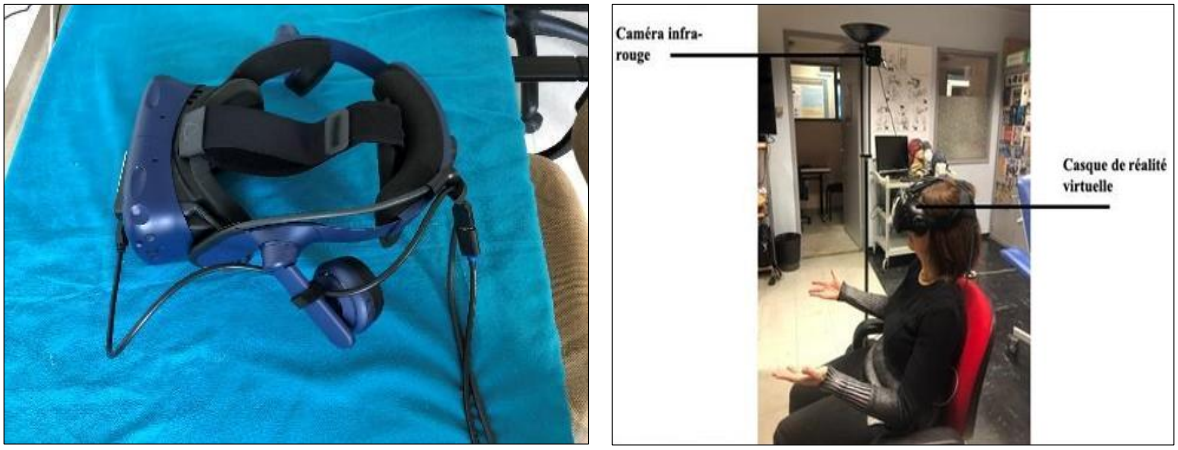


Figure 7 : Casque de réalité virtuelle utilisé lors de notre étude
Tirée du fond privé de Mme THOMAS, avec son accord.

Le patient devra être placé dans une salle calme et isolée afin de ne pas être perturbé lors de l'intervention. Nous placerons le casque de réalité virtuelle sur la tête du patient.

« *La station de base sera placée en diagonale à des coins opposés de l'espace. Chaque station de base aura un champ de vision horizontal de 150 degrés et un champ de vision vertical de 110 degrés. Pour optimiser l'espace de jeu, nous installerons à une hauteur supérieure à la tête (la hauteur sera fixée à 2m) l'angle de chaque station de base étant ajusté entre 25 et 35 degrés. Nous ajusterons les stations de base afin que les panneaux avant soient dirigés vers le centre de l'espace de jeux. Pour de meilleures performances, les objets pouvant être suivis (mains) doivent être distants d'au moins 0,5 m d'une station de base.* ». (Informations tirées du fond privé de Mme THOMAS, avec son accord).

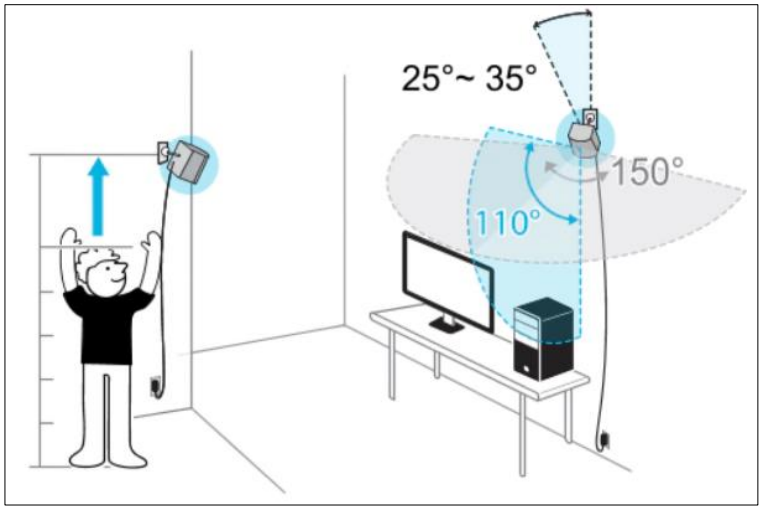


Figure 8 : Schéma du montage du STEAM VR 2.0
Tirée du fond privé de Mme THOMAS avec son accord.

Nous utiliserons un casque de la marque HTC-Vive ®. La présence de capteur infrarouge sur le casque permettra de capter les mouvements que réalisera le participant avec sa main saine. Toutes les informations seront récoltées sur un logiciel nommé 4reed ® qui traduira les mouvements du côté sain, que réalisera le patient dans le monde réel, en mouvement virtuel, sur le côté pathologique. Cela provoquera donc un phénomène d'illusion d'un membre sain du côté pathologique.

- Groupe avec thérapie miroir :

Le patient aura une séance de thérapie miroir sous réalité virtuelle. Dans cette séance, le patient devra réaliser une série d'une dizaine de tâches motrices composée de mouvements différents. Ces exercices seront montrés au patient avant la pose du casque de réalité virtuelle. Le patient se positionnera assis à une table. Le casque sera réglé de telle sorte que le patient puisse voir ses mains. Par la suite, le technicien guidera le patient dans ses exercices.

Le patient devra réaliser ces mouvements avec sa main « saine ». Chaque mouvement que le patient réalisera durera deux minutes, ce qui correspond à une vingtaine de minutes pour dix mouvements différents.

Grâce au programme de réalité virtuelle, lorsque le patient réalisera des mouvements avec sa main saine, ces mouvements seront reconstitués de manière fidèle sur le côté douloureux.

Cet effet d'optique permettra de créer l'illusion que la main douloureuse bouge sainement.

Il sera demandé au patient d'imaginer la sensation de mouvements en même temps qu'il observera sa main douloureuse en mouvement.

- Groupe contrôle:

Dans le groupe contrôle, les patients suivront la même intervention que le groupe thérapie miroir mais sans l'illusion d'optique de cette dernière.

Les 10 tâches réalisées dans les deux bras de l'étude devront être identiques.

Sans l'illusion d'optique, il sera demandé au patient d'imaginer la sensation de mouvement sur sa main saine.

Ci-dessous, nous joignons, une liste des mouvements possiblement réalisables lors de l'étude. Nous sélectionnerons 10 mouvements qui devront être identiques pour les deux groupes concernés (nous avons joint des photographies des différentes étapes des tâches motrices dans l'Annexe III).

Tableau III : Tâches motrices réalisées par les patients

MOUVEMENTS SIMPLES				
Indications		**Cinétique**		
		Coude	**Poignet**	**Doigts**
1	Retourner une feuille recto/verso	Prono/Supination	Neutre	Semi-tendu
2	Faire du vent avec la main	Neutre	Flexion/Extension	Relâchés (Effet Ténodèse)
3	« Faire coucou » en pronation	Pronation	Inclinaisons	Semi-tendu
4	Retourner la main le poing fermé	Pronation/Supination	Neutre	Fléchis
5	Accélérer à moto	Pronation	Flexion/Extension	Fléchis
6	Gommer	Pronation	Inclinaisons	Fléchis
MOUVEMENTS COMBINÉS				
	Indications	**Coude**	**Poignet**	**Doigts**
7	Prendre la monnaie pour la rendre	Pronation/Supination	Neutre	Flexion/Extension (préhension)
8	Courir avec les doigts sur la table	Flexion/Extension	Neutre	Pianoter

9	Pianoter	Pronation	Neutre	Pianoter
10	Compter sur les doigts	Supination	Neutre	Flexion/Extension (Coordination)
11	Lever les doigts un à un	Pronation	Neutre	Pianoter (Coordination)
12	Jeter ce qui vous gêne	Pronation	Flexion/Extension	Flexion/Extension (Explosivité)
13	Serrer les freins d'un vélo	Pronation	Extension	Neutre/Flexion
14	Balancer la main de droite à gauche	Pronation(++)/Supination	Neutre	Tendus

Tiré du fond privé de Mme THOMAS, avec son accord.

II.5.5.c Evaluation via TMS (post-intervention)

Nous réaliserons par la suite une nouvelle évaluation via TMS. Nous effectuerons le même procédé qu'en pré-intervention avec l'évaluation des mêmes critères.

II.5.6 Durée de participation à l'étude pour un patient

La durée de participation à notre étude sera fixée à 1h30.

II.5.7 Participation à une autre étude simultanément ou à la fin de celle-ci

Toute personne entrant dans le protocole de STIRM ne pourra pas intégrer un autre protocole durant la totalité de sa période d'inclusion dans l'étude.

II.5.8 Description des règles d'arrêt définitif

La description des règles d'arrêt définitif sera fixée à partir des règles du CPP du projet STIRM.

Pour les patients :

- Les participants pourront à tout moment retirer leur consentement et quitter l'étude selon leurs propres choix et raisons,
- En cas de survenue d'événements indésirables, qui seront jugés comme mettant en danger le participant, l'investigateur aura le droit, à tout moment, d'arrêter l'intervention

De l’essais :

- En cas de survenue d’un évènement indésirable grave
- Dans le cas où le nombre de participant attendu dans l’étude ne serait pas atteint

II.6 Sélection et exclusion des personnes de la recherche

II.6.1 Critère d’inclusion

Les critères d’inclusion seront ceux fixés par le CPP du projet STIRM :

- Nous sélectionnerons des patients ayant une couverture sociale, ayant reçu une information éclairée par rapport à l’étude et ayant donné leur consentement pour participer à l’étude.
- Les patients devront être âgés entre 18 et 85 ans.
- Nous devrons retrouver une douleur neuropathique, d’étiologie centrale ou périphérique, se trouvant dans au moins un membre supérieur.
- La fréquence de cette douleur devra être importante avec une présence « *quasi-quotidienne* » soit 4 jours sur 7.
- La douleur devra être chronique avec une douleur présente depuis au moins 6 mois. Quant à l’intensité, elle devra être d’un score supérieur ou égale à 40/100 selon l’échelle de douleur neuropathique NPSI.
- Le patient devra avoir pris un traitement antalgique stable depuis minimum 1 mois sans qu’il n'ait besoin d’être modifié lors de la période de l’étude.
- Le patient pourra être disponible durant la période de l’essai.

II.6.2 Critère de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

Les critères de non-inclusion seront les critères fixés par le CPP du projet STIRM :

- Si le participant vit un accident du travail ou un litige.
- En cas de contre-indication à la rTMS et/ou l’IRM (traitement par sismothérapie durant le mois précédent ; épilepsie et/ou antécédents d’épilepsie ; antécédent de traumatisme crânien ; lésion neurochirurgicale ; hypertension intracrânienne ; clip métallique intracérébral ; piercing ; pacemaker ; pompe insuline ; prothèse métallique ; femme enceinte ou allaitante ; claustrophobie).
- Présence d’abus de drogues ou de substances psychoactives.
- Présence de douleurs neuropathiques associées une pathologie évolutive (VIH, cancer, maladie de système non stabilisée) ou de douleur intermittente.
- Participant ayant une autre douleur plus douloureuse que celle permettant d’être inclus.

- En cas d'incapacité au participant de comprendre le consentement éclairé ainsi que les participants sous tutelle ou curatelle.
- Participant ne voulant pas ou ne pouvant pas arrêter les traitements interdits durant le protocole.
- En cas de participation à un autre protocole de recherche entrainant la prise d'un médicament dans les 30 jours précédant l'inclusion.

II.6.3 Justification de la participation de personne incapable de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations spéciales et la description

Non applicable.

II.6.4 Détailler les critères de sortie d'essai (arrêt de l'essai) et les procédures spécifiques

Pour les critères de sortie d'essai, nous retrouverons :

- Apparition d'effets indésirables entraînant un arrêt de l'intervention.
- Retrait du consentement du patient.
- Présence de pathologie incompatible avec l'exécution d'une séance de TMS.

Les procédures qui suivront la sortie de notre essai seront les mêmes que celles définies dans le protocole CPP de STIRM : l'investigateur aura pour rôle de notifier, dans un cahier d'observation, les raisons de la sortie du patient de l'étude via un formulaire de sortie. Aucun remplacement ne sera effectué pour les patients sortant de l'étude. Quelles que soient les raisons de la sortie de l'étude, nous fixerons un suivi médical et des consultations seront réalisées par l'investigateur ou un médecin. En effet, les patients sélectionnés dans notre étude seront les patients qui intégreront par la suite le projet STIRM. Ils pourront donc bénéficier du suivi clinique que proposera l'étude STIRM.

II.7 Droits liés à la protection des données et documents sources

II.7.1 Protection des données

Chaque patient de l'étude devra recevoir de la part de l'investigateur : la notice d'information et le formulaire de consentement. L'investigateur devra s'assurer que le patient ait pris connaissance des droits pour sa participation :

- *« De la nature et de la finalité des données recueillies dans le cadre de la recherche ainsi que du délai de conservation de ces données*
- *De la possibilité d'arrêter l'étude à tout moment et de la conservation, par le promoteur, des informations recueillies (sauf indication contraire de la personne concernée).*

- *De leurs droits d'accès, de rectification, d'opposition, de limitation, d'effacement et de portabilité des données recueillies dans le cadre de la recherche. Ces droits pourront s'exercer à tout moment de la recherche soit en effectuant une demande auprès du médecin qui suit les personnes dans le cadre de la recherche (et qui contactera le promoteur) soit en déposant une demande auprès du Délégué à la Protection des Données du promoteur*
- *De la possibilité, en cas de problème/désaccord, d'effectuer une réclamation auprès de la CNIL »* (Tiré du protocole CPP de STIRM)

Les données recueillis lors de notre étude seront protégées et leurs accès sera accessible exclusivement par les acteurs de l'étude et des représentants des autorités de santé.

II.7.2 Description des variables recueillies

L'investigateur s'assurera de recueillir dans le cahier d'observation les données suivantes :

- Age
- Sexe
- Etiologie de la douleur neuropathique
- Localisation de la douleur (latéralité en priorité car nous évaluerons en TMS le coté controlatéral à la douleur)
- Antécédents
- Médicaments
- L'amplitude PEM
- La période de silence
- Le seuil moteur au repos

L'investigateur devra notifier ces données et les accompagner d'une signature sur le cahier d'observation.

II.7.3 Dossier médical et données sources

Le dossier médical sera composé de l'ensemble des informations privées du parcours de soin du patient avant l'intervention de notre étude. Dans ce dossier, nous notifierons notre intervention : consentement, date d'intervention, effets indésirables.

Les données sources seront constituées de tous les documents, considérés comme une ressource utile à notre intervention, produit au cours de l'étude.

Ces données seront stockées par l'investigateur et pourront être consultables par tout acteur ayant reçu une délégation par le promoteur de l'étude.

II.8 Contrôle et assurances qualité

Le promoteur de l'étude nommera un Attaché de Recherche Clinique (ARC) provenant de l'Unité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie (URCIP) du CHU de Saint-Etienne. Notre ARC sera celui défini pour l'étude STIRM.

L'Attaché aura comme objectif de surveiller le déroulement de l'étude (organisation, matériels, consentements, coordination entre les centres, suivi des participants, suivi des dépenses, etc.) et veillera au respect des Bonnes Pratiques Cliniques.

Il sera présent lors de la visite de mise en place du protocole de notre étude et lors d'une visite de vérification du cahier d'observation, selon le pourcentage du cahier d'observation, fixé par le niveau de monitoring du promoteur.

Un compte rendu sera rédigé à l'issue de chaque visite, ces comptes rendus seront délivrés au chef de projet de l'URCIP, pour validation, dans les 30 jours suivant la visite.

II.9 Considérations éthiques

II.9.1 Protection des personnes

Notre étude sera considérée comme une étude de la catégorie « 2 » de la loi Jardé. En effet, nous serons sur une étude de recherche à risques et contraintes minimes avec de la thérapie miroir sous réalité virtuelle associée à de la TMS.

Notre étude s'inscrira à l'étude STIRM ayant reçu un avis favorable d'un CPP.

Une notice d'information, ainsi qu'un formulaire de consentement, seront fournis aux participants de l'étude. Chaque participant sera accompagné par un investigateur afin de répondre à ses questionnements.

II.9.2 Assurance

L'assurance contractée par le promoteur de l'étude, le CHU de Saint-Etienne, est une police d'assurance en responsabilité civile.

II.9.3 Rapport bénéfices/risques

II.9.3.a Bénéfices attendus

La méthode que nous avons sélectionnée permettra de garantir au maximum la sécurité des patients. En effet les techniques utilisées ne sont pas invasives et donc ne mettent pas en danger la vie du patient, tout en permettant de pouvoir répondre à nos questions.

De plus, utiliser la technique de TMS permet d'explorer la neuromodulation cortico-spinale à un coût inférieur à un électroencéphalogramme.

II.9.3.b Risques liés aux procédures

L'étude utilise des techniques qui sont non invasives. Cependant, il reste malgré tous des risques d'événements indésirables.

La TMS peut être la cause d'effets indésirables comme des convulsions avec un risque de déclenchement étant considéré comme faible. Ces crises étaient identifiées chez des patients ayant des « *pathologies cérébrales structurelles* » (Groppa et al., 2012). C'est pour cela que pour ne pas déclencher de crise, nous devrons analyser les patients au cas par cas afin de détecter la présence de risques de déclenchement. Nous devrons analyser le dossier du patient (antécédents et prise de médicaments) afin de détecter la présence de « *lésions cérébrales épileptogènes* » (Groppa et al., 2012) telles que des tumeurs ou des accidents vasculaires cérébraux, ainsi que la prise de médicaments neuroactifs (Groppa et al., 2012).

Nous retrouvons aussi un risque de syncope, qui reste tout de même considéré comme ayant un faible risque d'apparition (Groppa et al., 2012).

Pour finir, l'investigateur et le patient devront porter des bouchons d'oreilles afin d'éviter des « *modifications transitoires du seuil auditif* » possibles, plus présentes en rTMS mais pouvant être retrouvées dans une TMS simple (Groppa et al., 2012).

Les sensations de la TMS étant peu connu du patient, nous ferons des TMS d'impulsion test avant, pour familiariser les patients.

II.10 Traitement des données (justification, déclaration CNIL) et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Nous choisirons d'utiliser la même méthode qu'a adopté le projet STIRM afin de faciliter la pratique des investigateurs et garder une continuité dans le traitement des données.

II.10.1 Justification du recueil des données et du type de déclaration CNIL

Les données que nous récolterons seront des « *données de santé et présentant un caractère d'intérêt public* » (*Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement*, s. d.).

Notre étude sera une étude ayant une méthodologie de référence MR-001.

II.10.2 Archivage des documents de l'essai (papier et informatique)

Le CHU de Saint-Etienne et l'hôpital neurologique de Lyon s'engageront à conserver tous les documents produits lors de notre étude pour une durée de 15 ans. Cette règle concernera aussi les documents informatisés.

II.11 Financement de l'étude

L'ensemble des finances du projet STIRM sera pris en charge par le laboratoire. Le montant du budget de cette étude ne peut être communiqué.

Le matériel que nous utiliserons sera identique à celui utilisé au sein même du projet STIRM. Le matériel de thérapie miroir sous réalité virtuelle ainsi que la TMS seront déjà présents dans le laboratoire.

Un budget devra être alloué pour la rémunération des investigateurs qui réaliseront les séances. Ils seront sélectionnés parmi ceux déjà présents pour le projet STIRM.

Un budget de rémunérations des patients pour leur participation sera aussi à prendre en compte.

III Résultats

III.1 Stratégie de la récupération des données

- Au sein d'un bras :

Nous réaliserons une moyenne des amplitude PEM, une moyenne des SMR et une moyenne des PS, obtenues en pré-intervention, que nous nommerons $PEM_{pré}$, $SMR_{pré}$ et $PS_{pré}$

Et nous effectuerons une moyenne des amplitudes PEM, une moyenne des SMR et une moyenne des PS, obtenues en post-intervention, que nous nommerons PEM_{post}, SMR_{post} et PS_{post}.

Nous comparerons au sein de chaque bras et pour chaque critère, les valeurs obtenues en post face aux valeurs obtenues en pré, via un test statistique, afin d'évaluer l'impact de chaque intervention (thérapie miroir et sans thérapie miroir) sur l'excitabilité des patients.

Par la suite, nous réaliserons une différence (post – pré) pour chaque moyenne des critères d'évaluations. Cette différence nous donnera une nouvelle valeur moyenne pour chaque critère au sein d'un bras.

Nous obtiendrons nos amplitudes PEM finales par bras, après une différence entre les moyennes post et les moyennes pré : $PEM_{final} = PEM_{post} – PEM_{pré}$

Pour obtenir la valeur SMR moyenne par bras, nous réaliserons une différence entre le post et le pré intervention : $SMR_{finaux} = SMR_{post} – SMR_{pré}$

Pour obtenir la valeur PS moyenne par bras, nous réaliserons une différence entre le post et le pré intervention : $PS_{finaux} = PS_{post} – PS_{pré}$

- Entre les bras :

Cette phase sera la phase de comparaison entre les groupes, nous réaliserons une analyse statistique entre les moyennes PEM_{final}, SMR_{final} et PS_{final} obtenues dans chaque bras.

III.2 Aspect statistique

III.2.1 Nombre de participants nécessaires

Pour définir le nombre de patients à prendre en compte, nous utiliserons comme base de connaissances un article évaluant l'amplitude PEM, entre un groupe réalisant une tâche motrice associée à de l'imagerie motrice sous thérapie miroir face à un groupe recevant la même chose sans thérapie miroir, cependant, sans réalité virtuelle et avec une population saine (Kang et al., 2011) :

- Les moyennes entre les groupes TM et Contrôle : $\mu 1 = 5,83$ et $\mu 2 = 5,48$
- L'écart type a été fixé à 0,41

- Le risque alpha est à 5%.
- La puissance (1- β) est fixée à 80%
- Le test est un test bilatéral

Pour calculer le nombre de sujets nécessaire, nous utiliserons la formule : n=2 σ2 Δ2 (Z1-α/2+ Z1-β)2. Afin de faciliter les calculs, nous ferons appel au logiciel BiostaTGV (*BiostaTGV - Statistiques en ligne*, s. d.). Le nombre de sujets adéquat serait donc de 44 participants.

Nous répartirons ces 44 participants en 2 groupes de 22, soit 22 pour le CHU de Saint-Etienne et 22 pour l'hôpital neurologique de Lyon. Chaque centre possèdera donc 2 bras d'étude de 11 patients chacun.

III.2.2 Population d'analyse

Nous choisirons un protocole d'analyse en intention de traiter. Nous analyserons les résultats de l'intégralité des personnes qui ont été incluses, selon les critères d'inclusion et de non-inclusion, dans les deux bras de l'étude.

III.2.3 Description de la méthode statistique au sein d'un bras

L'hypothèse H1 : l'amplitude du PEM des patients en post intervention sera significativement supérieure à l'amplitude en pré intervention.

A partir de H1, nous déterminerons H0 comme étant : l'amplitude du PEM ne sera pas significativement supérieure en post intervention comparativement à la pré intervention.

III.2.3.a Analyses descriptives

La population incluse sera dans un premier temps décrite par les statistiques suivantes :

- Variables quantitatives : nombre de données disponibles, moyenne, écart-type, médiane, 1er et 3ème quartiles, minimum et maximum,
- Variables quantitatives ne suivant pas une loi Normale : médiane, 1er et 3ème quartiles, minimum et maximum,
- Variables qualitatives : fréquences absolues et relatives (exprimées en %).

III.2.3.b Analyse du critère principal

Notre critère d'évaluation principal sera l'amplitude du PEM. Nous procéderons à une analyse uni-variable. Pour définir notre test statistique, nous aurons besoin de plusieurs facteurs. Notre variable est une variable quantitative en échelle de ratio. Le test sera un test paramétrique et sera exécuté en bilatéral avec un risque alpha de 5% réparti en 2,5% de chaque côté de la courbe.

A partir de ces informations, nous nous orienterons vers un test de Student.

Certaines conditions devront être remplies : la population devra suivre une Loi Normale et les variances des deux bras devront être similaires. Dans le cas où nous retrouverions des variances non similaires, nous procéderons à un test non paramétrique de Wilcoxon. L'analyse statistique sera réalisée sur le logiciel JASP.

III.2.3.cAnalyse des critères secondaires

Les critères d'analyse secondaires sont des variables quantitatives type échelle de ratio et univariées dans des échantillons indépendants. Nous réaliserons donc un test paramétrique.

Nous réaliserons une analyse statistique entre les moyennes SMR obtenues en pré et en post intervention pour chaque bras, grâce à un test de Student.

Nous procéderons de la même manière pour les moyennes PS obtenues en pré et en post intervention pour chaque bras, grâce à un test de Student.

Comme nous l'avons précisé précédemment, il faudra s'assurer que les conditions d'un test de Student soient respectées (Loi Normal et variances similaires), sinon, nous nous orienterons vers un test de Wilcoxon. Le logiciel JASP sera utilisé pour ces analyses statistiques.

III.2.4 Description de la méthode statistique entre les bras

L'hypothèse H1 : l'amplitude du PEM des patients dans le bras thérapie miroir avec réalité virtuelle sera significativement supérieure au patient présent dans le bras contrôle.

A partir de H1, nous déterminerons H0 comme étant : l'amplitude du PEM ne sera pas significativement augmenté chez les patients dans le bras thérapie miroir avec réalité virtuelle par rapport au bras contrôle.

Une randomisation a été effectuée. Les groupes sont donc comparables car homogènes en tout point sauf sur l'intervention reçue.

III.2.4.a Analyses descriptives

La population incluse sera dans un premier temps décrite par les statistiques suivantes :

- Variables quantitatives : nombre de données disponibles, moyenne, écart-type, médiane, 1er et 3ème quartiles, minimum et maximum,
- Variables quantitatives ne suivant pas une loi Normale : médiane, 1er et 3ème quartiles, minimum et maximum,
- Variables qualitatives : fréquences absolues et relatives (exprimées en %).

III.2.4.b Analyse du critère principal

Notre critère d'évaluation principal sera l'amplitude du PEM_{final}. Nous procéderons à une analyse uni-variable. Pour définir notre test statistique, nous aurons besoin de plusieurs facteurs. Notre variable est une variable quantitative en échelle de ratio. Le test sera un test paramétrique et sera exécuté en bilatéral avec un risque alpha de 5% réparti en 2,5% de chaque côté de la courbe.

A partir de ces informations, nous nous orienterons vers un test de Student.

Certaines conditions devront être remplies : la population devra suivre une Loi Normale et les variances des deux bras devront être similaires. Dans le cas où nous retrouverions des variances non similaires, nous procéderons à un test non paramétrique de Wilcoxon. L'analyse statistique sera réalisée sur le logiciel JASP.

III.2.4.c Analyse des critères secondaire

Les critères d'analyse secondaire sont des variables quantitatives type échelle de ratio et univariées dans des échantillons indépendants. Nous réaliserons donc un test paramétrique.

Nous réaliserons une analyse statistique entre les moyennes SMR_{finaux} obtenues dans chaque bras, grâce à un test de Student.

Nous procéderons de la même manière pour les moyennes PS_{finaux} obtenues dans chaque bras, grâce à un test de Student.

Comme nous l'avons précisé précédemment, il faudra s'assurer que les conditions d'un test de Student soient respectées (Loi Normal et variances similaires), sinon, nous nous orienterons vers un test de Wilcoxon. Le logiciel JASP sera utilisé pour ces analyses statistiques.

III.2.5 Degré de signification statistique

On considérera les résultats comme significatifs à un seuil de 5%.

III.2.6 Méthode de prise en compte des données manquantes

Notre étude est une étude à intervention unique. Il n'y aura donc aucun perdu de vue. Cependant, nous pouvons avoir des données manquantes si nous n'arrivons pas à récolter des données grâce à la TMS. Pour ces patients randomisés, nous n'imputerons aucunes valeurs manquantes. Cependant, si les données manquantes à l'étude deviennent importantes, nous nous orienterons vers une méthode d'imputation des données qui sera notifiée dans le plan d'analyse statistique.

III.2.7 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale

La stratégie initiale a été définie avant la réception des données. Dans le cadre où des modifications devraient être réalisées au cours de l'étude, nous notifierions toutes ces modifications au sein de notre compte rendu final.

III.2.8 Responsable des analyses

Non applicable

IV Discussion

IV.1 Validation ou invalidation de l'hypothèse

Ce présent mémoire porte sur la proposition d'un protocole expérimental. En cas de validation de notre hypothèse, nous trouverons :

- Les patients du groupe actif (avec thérapie miroir) présentent une augmentation significative de l'amplitude du potentiel évoqué moteur (PEM) comparativement au groupe contrôle (sans thérapie miroir),
- Les patients du groupe actif présentent une diminution significative du seuil moteur au repos comparativement au groupe contrôle,
- Les patients du groupe actif présentent une diminution significative de la durée de la période de silence comparativement au groupe contrôle.

IV.1.1 Validation de l'hypothèse par le critère principal et les critères secondaire

En cas de validation statistique, nous retrouverons une amplitude PEM significativement supérieure dans le groupe thérapie miroir (TM). Nous pourrons en conclure que la thérapie miroir sous réalité virtuelle induit une plus grande modulation de l'excitabilité au niveau des neurones corticospinaux sur une population de patients ayant des douleurs neuropathiques chroniques à au moins un membre supérieur, d'étiologies centrales ou périphériques.

Il n'a pas été retrouvé d'étude s'intéressant à l'excitabilité corticale de la thérapie miroir sous réalité virtuelle comparativement à une tâche motrice.

La thérapie miroir, sans réalité virtuelle, induirait une excitabilité au niveau corticospinal avec une augmentation de l'amplitude PEM (Grunt et al., 2017; Nojima et al., 2012).

En effet, dans une population d'individus sains, on observe une augmentation significative en post intervention comparativement à la pré intervention dans le groupe miroirs. Ce qui n'est pas le cas dans le groupe contrôle (sans thérapie miroir) où on ne retrouve pas de différence significative (Nojima et al., 2012).

Dans cette même étude, le PEM post intervention du groupe miroir est significativement supérieur au groupe contrôle surtout à partir de 120% du seuil moteur d'intensité à l'évaluation TMS. Nojima et son équipe ont réalisé une courbe stimulus-réponse afin d'évaluer le PEM sur plusieurs niveaux d'intensité. Le bénéfice de la thérapie miroir sur l'excitabilité est donc visible à partir de 120% du seuil moteur, ce qui correspond à la phase ascendante de la courbe (cf. Figure 6) (Nojima et al., 2012).

Dans notre étude, nous avons décidé de nous placer à 140%, comparativement aux autres études qui évaluent en général à une intensité entre 110% et 120%, afin de capter la majeure partie des neurones corticospinaux. Ce choix ne représente pas un frein à notre étude car l'augmentation serait significative à partir de 120%.

D'autres études sur sujets sains confirment une validation du PEM (Kang et al., 2011; Pfenninger et al., 2021).

Chez les patients souffrant d'hémiparésies, Grunt et son équipe décrivent également une augmentation du PEM, lors de l'exécution d'une tâche motrice, significative en condition miroir, comparativement à un groupe contrôle sans miroir. Cette augmentation est surtout retrouvée au niveau du cortex controlatéral, contrairement au cortex homolatéral, où la différence n'était pas significative (Grunt et al., 2017).

Une augmentation du PEM se retrouve également lors de la comparaison de la thérapie miroir sous réalité virtuelle comparativement à la thérapie miroir sans réalité virtuelle, en post-AVC. En effet, la thérapie miroir sous réalité virtuelle avait une meilleure neuromodulation, avec des amplitudes PEM plus grandes que la thérapie miroir sans réalité virtuelle (Kang et al., 2012). On peut supposer que l'ajout de réalité virtuelle ne devrait donc pas empêcher les capacités neuromodulatrices de la thérapie miroir.

Pour la période de silence, en cas de validation statistique, on retrouverait une durée significativement plus petite dans le groupe TM par rapport au groupe contrôle. On pourrait en conclure que la thérapie miroir agirait au niveau des mécanismes de l'inhibition. Dans le cas où la thérapie miroir diminue la période de silence, cela voudrait dire qu'elle agit sur l'excitabilité par un phénomène de désinhibition. En effet, en diminuant les phénomènes d'inhibition, la phase de repolarisation serait écourtée et donc on retrouverait une période de silence plus petite.

Cette diminution de la période de silence est compatible avec ce que nous trouvons dans la littérature.

Dans une étude, on observe une diminution de la période de silence significative dans le groupe miroir face au groupe contrôle réalisant des mouvements, sur une population saine (Zult et al., 2016).

D'autres études ont fait le choix de s'orienter vers la méthode de TMS à impulsion double, et ont évaluées les mécanismes de l'inhibition via un autre critère que la période de silence, nommé l'inhibition intracorticale à court intervalle (SICI). Lorsque le SICI diminue, il reflète une désinhibition des mécanismes inhibiteurs (comme la période de silence). En effet, dans l'étude de (Zult et al., 2015) sur des sujets sains, on observe une diminution du SICI lors des conditions miroirs par rapport à l'utilisation de tâches motrices. On retrouve donc un phénomène de réduction de l'inhibition significatif dans le groupe miroir.

On peut donc supposer, pour notre étude, que la thérapie permettrait une meilleure neuromodulation face à notre groupe contrôle, par une meilleure désinhibition.

Concernant le seuil moteur au repos, on observerait une diminution significative de ce seuil dans le groupe TM comparativement au groupe contrôle. On pourrait en conclure que la thérapie miroir sous réalité virtuelle induirait une modulation de l'excitabilité plus importante que le groupe contrôle, en agissant au niveau des noyaux centraux corticaux.

Cependant, nous retrouvons dans la littérature que la thérapie miroir sans réalité virtuelle ne permettrait pas d'avoir une variation significative du seuil moteur face au groupe contrôle (Nojima et al., 2012). Pourtant, dans cette étude, la thérapie miroir permettait une diminution du seuil moteur entre le pré et post intervention dans le bras actif (thérapie miroir), mais aucune différence avec le groupe contrôle n'a été retrouvée.

Cette invalidation se trouve aussi dans l'étude (Läppchen et al., 2012).

Dans le cas d'une validation de notre hypothèse, nous supposerons qu'une pré-activation de M1 via la thérapie miroir sous réalité virtuelle, avant la réalisation d'une rTMS dans le cadre de l'étude STIRM, serait retrouvée.

IV.1.2 Validation statistique uniquement par le critère principal

En cas de validation statistique, uniquement par le critère principal et non par les critères secondaires, nous en conclurons que la thérapie miroir sous réalité virtuelle, comparativement à un groupe contrôle, permettrait une amélioration de l'excitabilité cortico-spinale. Cependant, la modulation ne proviendrait pas d'une diminution des mécanismes d'inhibition ou d'une stimulation des noyaux centraux.

Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, d'étude alliant une validation du PEM avec une invalidation de la période de silence.

Pour le cas du seuil moteur, dans l'étude (Nojima et al., 2012), la validation du PEM s'accompagne d'une invalidation du SMR.

IV.1.3 Validation statistique uniquement par les critères secondaires

En cas de validation statistique, uniquement par les critères secondaires et non par le critère principal, nous en conclurons que la thérapie miroir sous réalité virtuelle, comparativement à un groupe contrôle, permettrait une amélioration de l'excitabilité au niveau des neurones centraux corticaux associée à une diminution des mécanismes d'inhibition.

La modulation ne proviendrait donc pas d'une excitabilité d'origine corticospinale.

Cette voie paraît peu probable car la thérapie miroir agit sur l'excitabilité corticospinale (Grunt et al., 2017; Kang et al., 2012; Nojima et al., 2012; Novaes et al., 2018; Pfenninger et al., 2021), donc en cas d'une validation uniquement par les critères secondaires, nous interrogerons la sensibilité de l'évaluation du PEM.

Nous avons pour autant trouvé une étude où aucune différence significative n'a été démontrée dans la valeur de l'amplitude PEM entre la tâche motrice sans miroir face à la tâche motrice avec miroir. Lorsqu'on regarde la méthode d'évaluation, on remarque que le niveau d'intensité a été placé à 110% du seuil moteur (Fukumura et al., 2007). Or, dans l'étude de (Nojima et al., 2012), on s'est aperçu que les résultats devenaient significatifs à partir du moment où la TMS évaluait une plus grande proportion de neurones (en plaçant donc l'intensité à 120%).

Nous avons écarté cette possibilité, en nous plaçant à 140%, cependant cela nous alerte sur le fait qu'une invalidation de l'amplitude PEM pourrait provenir de l'évaluation TMS et non pas forcément de l'intervention thérapie miroir.

IV.1.4 Aucun des critères ne valident statistiquement l'hypothèse

Dans le cas où aucun critère, qu'il soit principal ou secondaire, n'ait été validé, nous interpréterons que la thérapie miroir sous réalité virtuelle ne permettrait pas une modulation plus importante du cortex moteur primaire et de la voie spinale moteur par rapport à la réalisation d'une tâche motrice sans thérapie miroir. Et que l'effet de la thérapie miroir sur les noyaux centraux ou les mécanismes de l'inhibition n'est pas supérieur aux tâches motrices.

D'après l'étude de Funase et son équipe sur une population de patients sains, la thérapie miroir n'avait pas permis d'avoir une amplitude PEM significativement supérieure comparée à la réalisation de tâches motrices (Funase et al., 2007).

L'interprétation proposée par les auteurs, était que s'il n'existait pas de variation entre la condition miroir (observation indirecte de la main active) et la condition non-miroir (observation directe de la main active) c'est parce que l'observation directe du mouvement d'un muscle (sans miroir) permettait de venir stimuler les neurones du système miroir.

Un retour visuel de la main active en mouvement permettrait donc une activation au niveau homolatéral du côté sain.

Une revue de littérature a été effectuée sur 85 articles et dans la majorité des études, nous observons une augmentation significative de l'amplitude PEM dans les conditions d'observations comparativement aux conditions de contrôle (Naish et al., 2014).

L'observation direct d'un mouvement peut donc induire une neuromodulation corticospinale.

La tâche motrice qui aurait donc dû stimuler son hémisphère controlatéral (car les motoneurones décussent), pourrait aussi stimuler l'hémisphère homolatéral (qui serait donc l'hémisphère moteur du côté pathologique et donc celui que nous évaluons) à partir du moment où l'on observe la tâche directement sans miroir.

L'hypothèse d'une possible répercussion de l'observation se retrouve aussi dans d'autres études.

En effet, une étude sur sujets sains a comparé une technique de thérapie miroir face à une technique de tâches motrices sur le membre sain et à la différence de notre méthode, cette étude avait ciblée son comparatif sur l'observation du patient (Garry et al., 2005). Pour cela, 4 bras d'études correspondant à quatre points d'observations ont été comparés : observer la main active saine, le miroir, la main inactive quand la main active bouge et le centre de la zone en face du patient.

Au vu des résultats, l'observation de la condition « *miroir* » provoque une augmentation significative du PEM par rapport aux conditions d'observations « *inactive* » et « *centrale*» (Garry et al., 2005).

Cependant, la thérapie miroir n'avait pas de variation du PEM assez significatif comparé à l'observation du membre actif. La valeur tendait vers la significativité en faveur de la thérapie miroir (Garry et al., 2005).

A partir de cela, on pourrait émettre l'hypothèse qu'il existerait donc une association entre l'observation et l'exécution du mouvement qui permettrait de stimuler le cortex homolatéral du membre en mouvement.

Dans le cas où nous retrouvons, dans notre étude, que la thérapie miroir sous réalité virtuelle n'ait pas pu entraîner une amplitude PEM supérieurement significative comparativement à la réalisation de tâche motrice, nous analyserons quelles ont été les stratégies d'observation des patients dans le groupe tâche motrice sans miroir.

Selon l'hypothèse précédemment décrite, il se pourrait que l'observation de la main dans le groupe contrôle ait pu entraîner des répercussions sur le PEM évalué dans le cortex controlatéral du côté pathologique, ce qui expliquerait la non-validation statistique.

Quant aux critères secondaires, nous en conclurons que la thérapie miroir n'a pas prouvé sa supériorité sur la réalisation de tâches motrices dans la neuromodulation via les mécanismes d'inhibition ou la stimulation des noyaux centraux corticaux.

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'étude mettant en évidence une invalidation de la période de silence.

Malgré cela, avec le critère SICI sur une population de sujets sains, on observe une désinhibition significative produite par la thérapie miroir comparativement à une tâche motrice réalisée sans observer la tâche. Cette désinhibition n'était, cependant, pas significative lorsque que l'individu observait sa main au mouvement (Kumru et al., 2016).

De plus, le PEM n'est pas validé entre le retour visuel miroir et le retour visuel direct. Cet article partage donc aussi la piste de l'impact de l'observation de la tâche motrice au côté sain sur l'excitabilité du cortex controlatéral du membre atteint (Kumru et al., 2016).

Cette hypothèse soulève donc, que l'observation des tâches motrices dans le groupe contrôle pourrait induire une neuromodulation homolatérale, autant efficace que la thérapie miroir, via la réduction des mécanismes d'inhibition.

Pour le seuil moteur au repos, une invalidation serait cohérente avec la littérature (Läppchen et al., 2012; Nojima et al., 2012). Nous en conclurons, que notre étude n'a pas pu mettre en évidence un effet significatif de la TM sous réalité virtuelle sur la neuromodulation des noyaux centraux corticaux, comparativement au groupe contrôle.

Dans le cas d'une invalidation de l'hypothèse de notre mémoire, nous supposerons que la pré-activation via la TM sous réalité virtuelle, avant la rTMS, dans le cadre de l'étude STIRM, ne serait pas utile comparativement à la tâche motrice sur le membre sain.

IV.2 Force et limites du mémoire

IV.2.1 Forces de l'étude

Une multitude de procédés est mise en place dans ce protocole afin de lutter contre certains biais prévisibles.

La randomisation permet d'obtenir des groupes comparables car plus homogènes et limite le biais de sélection.

Une étude à intervention unique possède aussi des bénéfices. En effet, une intervention unique évite la présence de perdus de vues.

Pour lutter contre des biais de mesures, nos patients sont soumis aux mêmes critères de jugement principal et secondaires et les tâches motrices que les patients réalisent sont, elles aussi, identiques. Dans le cas où certains mouvements plus élaborés que d'autres entraîneraient une excitabilité plus grande.

En plus de cela, il y a une donnée importante à prendre en compte : le seuil moteur. Dans la plupart des études avec une évaluation diagnostic TMS, le seuil moteur est défini comme l'intensité permettant une amplitude supérieure à 50µV, obtenue dans la moitié des essais, quand on applique 10 impulsions simples. Cependant, à 10 impulsions, la précision de la mesure est de 47,6%, soit moins d'une chance sur deux. Afin d'améliorer la reproductibilité de notre mesure, qui servira de valeur étalon pour le reste de l'évaluation, nous avons décidé de doubler le nombre d'impulsions afin de définir le seuil moteur. Cette technique permet de doubler et de passer à une valeur de 96,2% de précision (Awiszus, 2012; Rossini et al., 2015). Nous ajouterons, en plus de cette méthode, la prise de mesure de 6 PEM consécutifs et nous sélectionnerons la plus grande amplitude des six (Rossini et al., 2015). Grâce à cela, nous aurons l'amplitude la plus représentative et le seuil moteur le plus reproductible possible.

La technique de neuronavigation est aussi utile afin de cibler la zone la plus optimale et donc de limiter les biais de mesure ainsi que les biais d'origine humaine. En ciblant le hotspot, on s'assure d'évaluer les PEM les plus optimaux possibles.

La méthode de neuronavigation comparée à d'autres méthodes, comme celle du bonnet marqué (méthode qui vise à placer manuellement la bobine par l'opérateur selon des marquages présents sur le bonnet que porte le patient), limite les variations inter-opérateurs. Elle permet aussi de gagner en précision de visée, en limitant le décalage de la bobine. La neuronavigation recueille également des valeurs plus exactes, en produisant un champ magnétique avec une meilleure intensité sur la zone que nous ciblerons (Caulfield et al., 2022).

Afin de diminuer le biais de réalisation, nous ferons appel à un expérimentateur (docteur ou doctorant en neurosciences) expérimenté en thérapie miroir sous réalité virtuelle qui s'assurera du bon déroulé de l'intervention TM et contrôle.

Ce technicien aura la charge de suivre le patient tout au long de l'intervention, ne sera pas responsable de l'évaluation des résultats, afin de limiter le biais de confirmation et privilégier un évaluateur en aveugle.

L'étude est pensée afin de ne pas représenter un trop grand surcoût pour l'étude STIRM. Nous utiliserons exclusivement du matériel déjà disponible dans le laboratoire. L'intervention sous réalité virtuelle sera utilisée dans les mêmes conditions que l'étude STIRM afin que nos résultats puissent venir appuyer l'hypothèse émise par STIRM.

IV.2.2 Limites de l'étude

Il est important de considérer le risque de biais potentiel dans l'interprétation des résultats.

Nous retrouvons un possible risque de confusion. Certains facteurs influenceront la neuromodulation entre les différents individus d'une population, telles que « *la vigilance, l'attention et l'imagerie mental* » (Magalhães et al., 2015), qui sont des facteurs pouvant fausser les résultats trouvés avec l'outil de TMS.

En plus de ces facteurs cognitifs, « *la qualité du sommeil au cours de la nuit précédant les expériences TMS* » (Magalhães et al., 2015) peut également être un facteur de confusion. Si le patient connait un épisode d'insomnie ou alors ne passe pas par l'étape de sommeil paradoxale, la nuit précédant le jour de l'intervention, cela entrainera des répercussion sur la mesure de la période de silence (Magalhães et al., 2015). Tous ces facteurs correspondent à un potentiel biais de confusion. Il est donc important de récolter ces informations lors de l'évaluation.

Il est à noter aussi que notre étude est en simple aveugle. Le patient ne sera pas informé du traitement qu'il recevra, cependant, l'examinateur sera, lui, informé du traitement qu'il administrera. Notre étude n'est donc pas à l'abri de biais de confirmation. C'est pour cela que les études en simple aveugle, même avec des examinateurs rigoureux, peuvent être touchées par ce type de biais.

Il est à prendre en compte que la technique d'évaluation TMS est riche dans sa méthode d'utilisation. En effet, la technique peut varier dans le mode d'utilisation (TMS simple ou double), dans l'intensité avec laquelle on va évaluer, dans les critères choisis, leurs méthodes de recueil et la façon de les exprimer (valeur brute, pourcentage, proportion). Toutes ces variabilités entre les études peuvent être de possibles biais : les interprétations doivent être analysées selon la modalité d'utilisation de l'outil TMS.

Le choix de l'étude avec intervention unique nous a été imposé car si notre étude s'était déroulée sur une période plus longue, nous permettant de recueillir plus de données, elle serait rentrée en concurrence avec l'étude STIRM.

Malheureusement, ce choix imposé n'est pas sans inconvénient. Notre étude détectera moins d'évènements indésirables qu'une étude à long terme. L'intervention est trop courte pour repérer la survenue d'effets indésirables post-intervention, connus ou nouveaux.

La présence de l'immersion et de l'habituation ne seront pas prises en compte. L'immersion renvoie au sentiment de faire partie du monde dans lequel le patient est placé. L'habituation, est l'accoutumance à un environnement virtuel due à son exposition répétée.

Si nous avions pu réaliser notre étude sur le long terme, l'immersion associées au phénomène d'habituation par des séances répétées auraient pu, potentiellement, entraîner des répercussions sur les résultats de notre étude.

IV.3 Perspectives

Pour rappel, l'objectif de notre étude était d'évaluer les capacités de neuromodulation de M1 de la thérapie miroir sous réalité virtuelle comparativement à l'exécution de tâche motrice. Cela afin que la thérapie miroir sous réalité virtuelle puisse être utilisée en association avec de la rTMS au cours de l'étude STIRM dans l'hypothèse que cette association augmenterait l'efficacité antalgique de la rTMS dans le traitement des douleurs neuropathiques.

IV.3.1 Piste d'amélioration de notre étude pour l'avenir de la recherche

Même si notre étude en intervention unique est judicieuse pour répondre aux contraintes que nous rencontrerons avec le projet STIRM, une étude plus longue dans le temps aurait été plus intéressante.

Une étude longitudinale permettrait de pouvoir évaluer le facteur d'immersion. L'immersion correspond au « *fait d'être complètement impliqué dans quelque chose tout en étant en action* » (Muhanna, 2015). Cette notion d'immersion se divise en deux notions : l'immersion mentale et l'immersion physique. L'immersion mentale, est la sensation de faire partie d'un monde qu'on considère réel. Et l'immersion physique, est le fait d'être en mesure de pouvoir interagir avec ce monde (Muhanna, 2015).

La question que nous pourrions nous poser est : l'immersion du patient qui vit une expérience sous réalité virtuelle pourrait-elle entraîner des répercussions sur la neuromodulation ?

Comme nous l'avons observé dans nos résultats, il existerait une possible notion d'observation et d'exécution du mouvement qui module l'excitabilité de M1. On peut donc poser l'hypothèse qu'un espace virtuel travaillé pour être le plus immersif possible pourrait favoriser la neuromodulation en poussant le patient à faire appel autant à l'observation qu'à l'exécution du mouvement. En effet, placer un patient dans un environnement autant réaliste (immersion mental) qu'interactif (immersion physique) pousserait le patient à interagir avec ce

monde par le mouvement. Il faudrait évaluer via une TMS simple si un patient, placé dans cette environnement, aurait une neuromodulation plus efficace qu'un patient étant seulement dans un environnement où l'immersion ne serait pas travaillée.

Nous pourrions évaluer le degré d'immersion avec une échelle comme le « *Embodiment Questionnaire* » (Peck & Gonzalez-Franco, 2021). Il s'agit d'un questionnaire subjectif adressé aux patients après une séance sous réalité virtuelle afin d'évaluer le degré d'immersion.

Le questionnaire (Annexe IV) permet à la fin d'établir un score, sur 16 items, avec chacun une note allant de -3 à 3. Nous pourrions évaluer s'il existe une corrélation entre le degré d'immersion et la neuromodulation de M1, en posant l'hypothèse qu'un score plus élevé serait associé à une amplitude PEM plus élevée.

Au vu de la littérature, deux hypothèses s'offrent à nous : la thérapie miroir permettrait une meilleure excitabilité que la tâche motrice ou la thérapie miroir n'aurait pas d'impact significatif par rapport à la tâche motrice sur l'excitabilité, par le fait que le retour visuel direct du membre sain stimulerait le cortex controlatéral du membre atteint.

Il serait intéressant d'évaluer ces deux bras sous différents modes d'observation comme ce qui a été réalisé dans l'étude (Garry et al., 2005).

Nous pourrions mettre en place différents groupes soumis à différents modes d'observations, placés dans un environnement virtuel, afin d'observer si le mode d'observation associé à l'exécution de tâche motrice entraîne des variations dans la neuromodulation de M1. L'objectif serait de trouver la combinaison observation/exécution la plus efficace dans la modulation de l'excitabilité de M1.

Nous mettrions en place : un groupe qui regarderait ses membres au repos, un groupe qui regarderait un point fixe devant son champ de vision sans observer ses membres, un groupe qui observerait l'exécution d'une tâche motrice réalisée par un autre individu, un groupe qui effectuerait une tâche motrice en observant la main active, un groupe qui n'observerait pas sa main active quand elle réalise la tâche motrice et enfin un groupe qui observerait le reflet de la main saine sous thérapie miroir.

La méthode d'évaluation serait identique à celle que nous avons décrite dans notre étude, avec une neuronavigation afin d'identifier le hotspot et une évaluation de la neuromodulation par TMS.

La technique permettant la meilleure neuromodulation pourrait, ensuite, être proposée en association avec la rTMS afin de potentialiser les effets antalgiques.

IV.3.2 La place de notre étude dans la pratique clinique

L'efficacité des capacités antalgiques de la rTMS doit être améliorée, la rTMS seule ne diminue les douleurs qu'à hauteur de 30% « *chez 46% à 62% des patients* » (Hodaj, 2022). L'étude STIRM représenterait un bénéfice pour les patients n'étant pas inclus dans ce pourcentage.

Dans le cadre de STIRM, ces deux techniques sont associées afin d'allier leurs capacités antalgiques propres. Mais dans le reste de la littérature, cette association ne se limite pas qu'à la lutte contre la douleur neuropathique.

Une méta-analyse à évaluer l'association entre la thérapie miroir et les techniques de stimulation transcrânienne non invasive dans un but moteur. Il en ressortait que la combinaison de ces outils faciliterait le regain des capacités motrices au niveau des membres supérieurs chez les patients post-AVC. L'association des techniques était plus efficace que l'utilisation unique de l'une d'elle, avec des améliorations des scores Fugl-Meyer, le signe donc que les fonctions motrices des membres supérieurs étaient améliorées (Zhao et al., 2022).

L'association de la thérapie miroir et de la rTMS constituerait donc une piste dans la prise en charge des complications retrouvées dans des pathologies neurologiques, qu'elles soient à but antalgiques ou de réhabilitation motrice. Les bénéfices qu'apporteraient ces techniques pourraient provenir de leur capacité à moduler l'excitabilité du cortex primaire moteur.

En effet, on retrouve une augmentation de la neuromodulation avec des périodes de silence qui étaient significativement réduites, chez des patients après un AVC, ayant reçu l'association de thérapie miroir (sans réalité virtuelle) avec de la stimulation cérébrale non invasive comparativement aux groupes avec une seule technique reçue (Zhao et al., 2022).

De plus, dans l'avenir, la thérapie miroir sera de plus en plus utilisée dans des conditions de réalité virtuelle. On le remarque avec l'essor d'études mêlant la TM avec la réalité virtuelle ces dix dernières années sur PUBMED. L'étude STIRM en serait un exemple, avec le choix de s'orienter vers la réalité virtuelle.

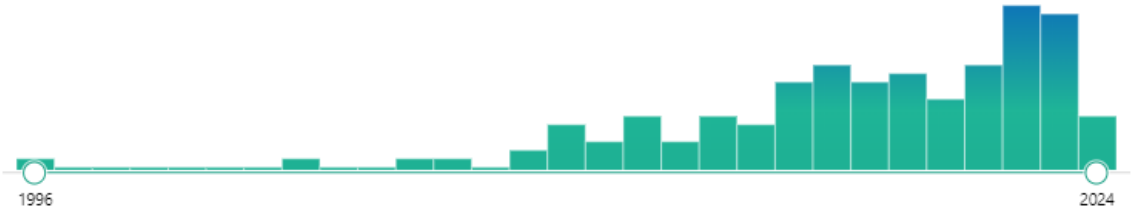


Figure 9 : Proportion d'articles dans le temps
Capture tirée de PUBMED en recherchant « mirror therapy virtual reality ».

Lors de la rédaction de ce présent mémoire, nous ne sommes pas en mesure de prouver que l'ajout de réalité virtuelle sur la thérapie miroir permettrait d'obtenir de meilleures bénéfices cliniques (antalgique et/ou de réhabilitation motrice). Mais si la réalisation de notre étude nous permet d'obtenir des résultats concluants, allant dans le sens d'une neuromodulation supérieure dans le groupe TM, cette voie permettrait d'envisager la véracité de l'hypothèse sur laquelle s'appuie l'étude STIRM.

L'étude STIRM pourrait, par la suite, démontrer l'apport clinique potentiel de cet ajout de réalité virtuelle dans le cadre de la prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques. Ceci représenterait un nouvel outil pour venir en aide aux patients dont les traitements de douleurs neuropathiques précédents ont été un échec.

De plus, notre étude ne sera pas qu'un simple préambule à l'étude STIRM. Dans le cas où elle sera mise en œuvre, et si nos résultats vont dans le sens de notre hypothèse, notre étude pourrait être un point de départ pour d'autres recherches en clinique sur les capacités neuromodulatrices de la thérapie miroir sous réalité virtuelle.

La thérapie par le miroir repose sur le fait que le mouvement est à l'origine du traitement des douleurs ou de la réhabilitation motrice et cela par la stimulation de M1.

Il est possible de retrouver des déficits du contrôle moteur et des douleurs neuropathiques chez les patients ayant une affection neurologique. Une rééducation des déficits devrait alors être réalisée.

Cette rééducation entre dans le champ d'actions des kinésithérapeutes. C'est pour cela que la place de ce professionnel serait importante dans l'avenir de la thérapie miroir sous réalité virtuelle.

Les pathologies neurologiques provoquent des altérations au niveau de différents niveaux d'action de l'excitabilité. Nous pouvons citer la sclérose en plaque (SEP), les AVC ou les myélopathies cervicales qui diminuent l'excitabilité corticospinale avec des amplitudes PEM diminuées. Pour le cas de la SEP et de l'AVC, on retrouve aussi une augmentation de la durée de la période de silence qui est le signe d'une augmentation du phénomène d'inhibition (Rossini et al., 2015).

Si notre hypothèse se valide, on pourrait supposer que la thérapie miroir sous réalité virtuelle permettrait d'agir sur ces pathologies via une meilleure neuromodulation de M1 qui pourrait être traduite en clinique par une amélioration du contrôle moteur ou une réduction des douleurs neuropathiques.

Il est donc intéressant, même pour la clinique, d'évaluer l'intérêt neuromodulateur de la thérapie miroir sous réalité virtuelle qui pourrait être proposée comme outil de prise en soins par les kinésithérapeutes. Les kinésithérapeutes seraient amenés à l'utiliser pour venir en aide aux patients ayant des douleurs neuropathiques ou des déficits moteurs.

Dans notre mémoire, nous avons émis l'hypothèse que le mouvement venant exciter M1 permet de lutter contre les douleurs. Pour résumer, le mouvement est antalgique.

Mais chez des patients ayant des douleurs neuropathiques chroniques, on retrouve de la kinésiophobie due à la douleur. La thérapie miroir sous réalité virtuelle pourrait lutter contre cette kinésiophobie.

Donc, en plus d'être une nouvelle technique utilisable par les kinésithérapeutes, elle faciliterait leurs prises en soins des patients

V Conclusion

Ce mémoire avait pour objectif de proposer un protocole évaluant l'évolution de l'excitabilité corticale du cortex moteur primaire après l'utilisation de la thérapie miroir sous réalité virtuelle, comparativement à la réalisation d'une tâche motrice simple.

Dans le cas où l'hypothèse serait validée, on pourrait supposer que la thérapie miroir pré-activera le cortex moteur primaire avant la réalisation de la rTMS. Notre étude serait donc un bénéfice pour l'étude STIRM afin de renforcer la véracité de l'hypothèse sur laquelle cette dernière se base.

Cela serait aussi utile pour les études qui évalueront les bénéfices cliniques de la TM associées à la réalité virtuelle. En effet, nous pourrions émettre des pistes sur les mécanismes de l'excitabilité sur lesquels la thérapie miroir virtuelle agit.

En tant que kinésithérapeutes, notre panel de techniques doit être guidé par l'Evidence Based Practice. Nous devons être capables de proposer des techniques ayant fait leurs preuves lors d'études cliniques et nous devons être en mesure de savoir quelles sont les causes, scientifiquement prouvées, qui nous poussent à l'utilisation de ces pratiques, ce qu'elles provoquent d'un point de vue physiologique et les bénéfices que le patient peut en tirer.

Il était donc intéressant, pour notre pratique en kinésithérapie, que nous étudions l'effet de la thérapie miroir sous réalité virtuelle sur M1 afin qu'elle puisse être testée, lors d'études cliniques, pour en bénéficier un jour dans nos prises en soins.

GUIDE BIBLIOGRAPHIQUE

Norme APA 7ème édition avec Zotero

Awiszus, F. (2012). On relative frequency estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(11), 2319-2320. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.04.014

Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*, *1*(8437), 1106-1107. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4

Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain : Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet. Neurology*, *9*(8), 807-819. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5

Berg-Johnsen, J., & Høgestøl, E. (2018). Supplementary motor area syndrome after surgery for parasagittal meningiomas. *Acta Neurochirurgica*, *160*. https://doi.org/10.1007/s00701-018-3474-3

BiostaTGV - Statistiques en ligne. (s. d.). Consulté 1 février 2024, à l'adresse https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=etudes/sujets#

Bonini, L., Rotunno, C., Arcuri, E., & Gallese, V. (2022). Mirror neurons 30 years later : Implications and applications. *Trends in Cognitive Sciences*, *26*(9), 767-781. https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.06.003

Bouhassira, D. (2019). Neuropathic pain : Definition, assessment and epidemiology. *Revue Neurologique*, *175*(1-2), 16-25. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016

Campo-Prieto, P., & Rodríguez-Fuentes, G. (2022). Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain : A literature review. *Neurologia*, *37*(8), 668-681. https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.08.005

Caulfield, K. A., Fleischmann, H. H., Cox, C. E., Wolf, J. P., George, M. S., & McTeague, L. M. (2022). Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning : Evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain Stimulation*, *15*(5), 1192-1205. https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.08.013

Cavalli, E., Mammana, S., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). The neuropathic pain : An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, *33*, 2058738419838383. https://doi.org/10.1177/2058738419838383

Cortex moteur. (2023). In *Wikipédia*. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cortex_moteur&oldid=210271624

Derosiere, G., Vassiliadis, P., & Duque, J. (2020). Advanced TMS approaches to probe corticospinal excitability during action preparation. *NeuroImage*, *213*, 116746. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116746

Douleur · Inserm, La science pour la santé. (s. d.). Inserm. Consulté 1 octobre 2023, à l'adresse https://www.inserm.fr/dossier/douleur/

Faisceau pyramidal. (2023). In *Wikipédia*. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Faisceau_pyramidal&oldid=209640762

Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *14*(2), 162-173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0

Fukumura, K., Sugawara, K., Tanabe, S., Ushiba, J., & Tomita, Y. (2007). Influence of mirror therapy on human motor cortex. *The International Journal of Neuroscience*, *117*(7), 1039-1048. https://doi.org/10.1080/00207450600936841

Funase, K., Tabira, T., Higashi, T., Liang, N., & Kasai, T. (2007). Increased corticospinal excitability during direct observation of self-movement and indirect observation with a mirror box. *Neuroscience Letters*, *419*(2), 108-112. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.025

Gan, Z., Gangadharan, V., Liu, S., Körber, C., Tan, L. L., Li, H., Oswald, M. J., Kang, J., Martin-Cortecero, J., Männich, D., Groh, A., Kuner, T., Wieland, S., & Kuner, R. (2022). Layer-specific pain relief pathways originating from primary motor cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *378*(6626), 1336-1343. https://doi.org/10.1126/science.add4391

Garry, M. I., Loftus, A., & Summers, J. J. (2005). Mirror, mirror on the wall : Viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Experimental Brain Research*, *163*(1), 118-122. https://doi.org/10.1007/s00221-005-2226-9

Gilron, I., Baron, R., & Jensen, T. (2015). Neuropathic pain : Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(4), 532-545. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018

Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G. W., Rossini, P. M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., & Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation : Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(5), 858-882. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010

Grunt, S., Newman, C. J., Saxer, S., Steinlin, M., Weisstanner, C., & Kaelin-Lang, A. (2017). The Mirror Illusion Increases Motor Cortex Excitability in Children With and Without Hemiparesis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *31*(3), 280-289. https://doi.org/10.1177/1545968316680483

Hadoush, H., Mano, H., Sunagawa, T., Nakanishi, K., & Ochi, M. (2013). Optimization of mirror therapy to excite ipsilateral primary motor cortex. *NeuroRehabilitation*, *32*(3), 617-624. https://doi.org/10.3233/NRE-130884

Histoire de la stimulation magnétique transcrânienne – Speechneurolab. (s. d.). Consulté 14 septembre 2023, à l'adresse https://speechneurolab.ca/histoire-de-la-stimulation-magnetique-transcranienne/

Hodaj, H. (2022). *Efficacité des techniques de stimulation corticale non-invasive dans le traitement des douleurs chroniques et apport de la neuro-imagerie à la compréhension des mécanismes d'action et la recherche de biomarqueurs pronostiques* [These de doctorat, Université Grenoble Alpes]. https://www.theses.fr/2022GRALS044

Kallioniemi, E. (2021). Cortical excitability measures from TMS-EEG and TMS-EMG - two sides of the same story? *The Journal of Physiology*, *599*(11), 2779-2780. https://doi.org/10.1113/JP281523

Kamble, N., Netravathi, M., Nagaraju, B. C., Lenka, A., Kumar, K., Sowmya, V., Jain, S., & Pal, P. K. (2018). Evaluation of Cognition and Cortical Excitability in Huntington's Disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le*

Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, *45*(2), 176-181. https://doi.org/10.1017/cjn.2017.277

Kang, Y. J., Ku, J., Kim, H. J., & Park, H. K. (2011). Facilitation of corticospinal excitability according to motor imagery and mirror therapy in healthy subjects and stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, *35*(6), 747-758. https://doi.org/10.5535/arm.2011.35.6.747

Kang, Y. J., Park, H. K., Kim, H. J., Lim, T., Ku, J., Cho, S., Kim, S. I., & Park, E. S. (2012). Upper extremity rehabilitation of stroke : Facilitation of corticospinal excitability using virtual mirror paradigm. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *9*, 71. https://doi.org/10.1186/1743-0003-9-71

Kannan, P., Bello, U. M., & Winser, S. J. (2022). Physiotherapy interventions may relieve pain in individuals with central neuropathic pain : A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *13*, 20406223221078672. https://doi.org/10.1177/20406223221078672

Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208-213. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005

Kumru, H., Albu, S., Pelayo, R., Rothwell, J., Opisso, E., Leon, D., Soler, D., & Tormos, J. M. (2016). Motor Cortex Plasticity during Unilateral Finger Movement with Mirror Visual Feedback. *Neural Plasticity*, *2016*, 6087896. https://doi.org/10.1155/2016/6087896

Läppchen, C. H., Ringer, T., Blessin, J., Seidel, G., Grieshammer, S., Lange, R., & Hamzei, F. (2012). Optical illusion alters M1 excitability after mirror therapy : A TMS study. *Journal of Neurophysiology*, *108*(10), 2857-2861. https://doi.org/10.1152/jn.00321.2012

LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! (s. d.). Consulté 2 mai 2024, à l'adresse https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_06/d_06_cr/d_06_cr_mou/d_06_cr_mou.html

Lee, C., Kim, Y., & Kaang, B.-K. (2022). The Primary Motor Cortex : The Hub of Motor Learning in Rodents. *Neuroscience*, *485*, 163-170. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.01.009

Lefaucheur, J.-P. (2019). Transcranial magnetic stimulation. *Handbook of Clinical Neurology*, *160*, 559-580. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0

Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., … Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) : An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *131*(2), 474-528. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002

Liang, N., Murakami, T., Funase, K., Narita, T., & Kasai, T. (2008). Further evidence for excitability changes in human primary motor cortex during ipsilateral voluntary contractions. *Neuroscience Letters*, *433*(2), 135-140. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.12.058

Liepert, J., Dettmers, C., Terborg, C., & Weiller, C. (2001). Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *112*(1), 114-121. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00503-4

Magalhães, S. C., Kaelin-Lang, A., Sterr, A., do Prado, G. F., Eckeli, A. L., & Conforto, A. B. (2015). Transcranial magnetic stimulation for evaluation of motor cortical excitability in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Medicine*, *16*(10), 1265-1273. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.03.018

Martinez, V., Attal, N., Bouhassira, D., & Lantéri-Minet, M. (2010). Les douleurs neuropathiques chroniques : Diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*, *11*(1), 3-21. https://doi.org/10.1016/j.douler.2009.12.009

Mekbib, D. B., Zhao, Z., Wang, J., Xu, B., Zhang, L., Cheng, R., Fang, S., Shao, Y., Yang, W., Han, J., Jiang, H., Zhu, J., Ye, X., Zhang, J., & Xu, D. (2020). Proactive Motor Functional Recovery Following Immersive Virtual Reality-Based Limb Mirroring Therapy in Patients with Subacute Stroke. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *17*(4), 1919-1930. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00882-x

Meziane, H. B. (2009). *Anticipation d'une perturbation d'origine périphérique ou centrale du mouvement volontaire chez l'homme* [PhD Thesis, Aix-Marseille 2]. https://www.academia.edu/download/51205028/these.pdf

Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain : A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, *123*(2), e273-e283. https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023

Moisset, X., de Andrade, D. C., & Bouhassira, D. (2016). From pulses to pain relief : An update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *European Journal of Pain (London, England)*, *20*(5), 689-700. https://doi.org/10.1002/ejp.811

Muhanna, M. A. (2015). Virtual reality and the CAVE : Taxonomy, interaction challenges and research directions. *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*, *27*(3), 344-361. https://doi.org/10.1016/j.jksuci.2014.03.023

Naish, K. R., Houston-Price, C., Bremner, A. J., & Holmes, N. P. (2014). Effects of action observation on corticospinal excitability : Muscle specificity, direction, and timing of the mirror response. *Neuropsychologia*, *64*, 331-348. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.034

Neuromodulation Defined. (s. d.). Consulté 14 septembre 2023, à l'adresse https://www.neuromodulation.com/neuromodulation-defined

Nojima, I., Mima, T., Koganemaru, S., Thabit, M. N., Fukuyama, H., & Kawamata, T. (2012). Human motor plasticity induced by mirror visual feedback. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(4), 1293-1300. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5364-11.2012

Novaes, M. M., Palhano-Fontes, F., Peres, A., Mazzetto-Betti, K., Pelicioni, M., Andrade, K. C., Dos Santos, A. C., Pontes-Neto, O., & Araujo, D. (2018). Neurofunctional changes after a single mirror therapy intervention in chronic ischemic stroke. *The International Journal of Neuroscience*, *128*(10), 966-974. https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1447571

Opplert, J.-A. (2019). *Effets aigus des étirements statiques et dynamiques sur le système neuromusculaire* [PhD Thesis, Université Bourgogne Franche-Comté]. https://theses.hal.science/tel-02369721/

Peck, T. C., & Gonzalez-Franco, M. (2021). Avatar Embodiment. A Standardized Questionnaire. *Frontiers in Virtual Reality*, *1*. https://doi.org/10.3389/frvir.2020.575943

Pfenninger, C., Grosprêtre, S., Remontet, A., & Lapole, T. (2021). Comparison of the on-line effects of different motor simulation conditions on corticospinal excitability in healthy participants. *Scientific Reports*, *11*(1), 13176. https://doi.org/10.1038/s41598-021-92591-4

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain : Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976-1982. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939

Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement. (s. d.). Consulté 1 mai 2024, à l'adresse https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement

Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., … Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves : Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1071-1107. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001

Rothwell, J. (2018). Transcranial brain stimulation : Past and future. *Brain and Neuroscience Advances*, *2*, 2398212818818070. https://doi.org/10.1177/2398212818818070

Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., … Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11 : Chronic

neuropathic pain. *Pain*, *160*(1), 53-59. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365

The4. (s. d.). *Tutoriel Excel : Comment affecter au hasard les participants à des grou*. excel-dashboards.com. Consulté 1 mai 2024, à l'adresse https://excel-dashboards.com/fr/blogs/blog/excel-tutorial-randomly-assign-participants-groups

Wittkopf, P. G., & Johnson, M. I. (2017). Mirror therapy : A potential intervention for pain management. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, *63*(11), 1000-1005. https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.11.1000

Zhao, Q., Li, H., Liu, Y., Mei, H., Guo, L., Liu, X., Tao, X., & Ma, J. (2022). Non-invasive brain stimulation associated mirror therapy for upper-limb rehabilitation after stroke : Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Frontiers in Neurology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.918956

Zult, T., Goodall, S., Thomas, K., Hortobágyi, T., & Howatson, G. (2015). Mirror illusion reduces motor cortical inhibition in the ipsilateral primary motor cortex during forceful unilateral muscle contractions. *Journal of Neurophysiology*, *113*(7), 2262-2270. https://doi.org/10.1152/jn.00686.2014

Zult, T., Goodall, S., Thomas, K., Solnik, S., Hortobágyi, T., & Howatson, G. (2016). Mirror Training Augments the Cross-education of Strength and Affects Inhibitory Paths. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(6), 1001-1013. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000871

ANNEXES

Sommaire des annexes :

Annexe I : Consentement de participation du patient 1
Annexe II : Notice d'information 3
Annexe III : Etapes de réalisation des tâches motrices 8
Annexe IV : Embodiment Questionnaire 12

Annexe I : Consentement de participation du patient

Tiré du protocole de CPP du projet STIRM et modifié pour notre étude

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION DU PATIENT

Le Docteur m'a proposé de participer à une recherche organisée par « Nom du promoteur » sur « Titre de l'étude ».

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. Cela ne changera pas nos relations pour mon traitement.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

- Le but de cette recherche est d'évaluer l'effet de la thérapie miroir sous réalité virtuelle sur la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire
- J'aurai :
  - Une première visite d'inclusion où je répondrais à plusieurs questionnaires sur ma douleur, mon état d'anxiété psychologique et ma qualité de vie.
  - Après la phase de questionnement, je réaliserais des exercices moteurs dans un environnement virtuel. Ces exercices seront précédés et suivi par une séance de TMS, que je réaliserais.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la notice d'information.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment de revenir sur ma décision. J'en informerai alors le médecin référent. Dans ce cas, les données préalablement recueillies seront conservées sauf refus de ma part (dans ce cas, elles seront supprimées uniquement si cela ne compromet pas les résultats de la recherche).

J'accepte que mes données, enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J'ai bien noté que je pourrai à tout moment faire valoir mon droit d'accès, de rectification, d'opposition, de limitation, d'effacement et de portabilité des données prévu par le Règlement Européen sur la Protection des Données soit auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité (et qui contactera le promoteur de la recherche) soit auprès du Délégué à la Protection des Données. En cas de désaccord, je pourrai également effectuer une réclamation auprès de la CNIL.

Je pourrai à tout moment demander toutes informations complémentaires en appelant le

Fait à , en trois exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e)

Nom du médecin : Prénom du médecin	Nom du patient : Prénom du médecin :
Date :	Date :
Signature du médecin :	Signature du patient :

Annexe II : Notice d'information

Inspiré du plan des notices d'informations du comité d'éthique pour les recherches de l'université Lyon 1, version 2021. Certaines informations sont tirées du protocole de CPP du projet STIRM et les risques de l'article (Groppa et al., 2012)

NOTICE D'INFORMATION

Titre du projet : EVALUATION DES CAPACITÉS MODULATRICE DE L'EXCITABILITÉ DE LA THÉRAPIE MIROIR SOUS RÉALITÉ VIRTUELLE SUR LE CORTEX MOTEUR PRIMAIRE M1

Chercheur titulaire responsable scientifique du projet :

Coordonnées du promoteur (responsable du traitement des données)	Coordonnées du Délégué à la Protection des Données	Coordonnées de l'investigateur coordonnateur
CHU de Saint-Étienne Direction des Affaires Médicales et de la Recherche	Direction du système d'information *A compléter*	*A compléter*

ASSUREZ-VOUS D'AVOIR LU LA NOTICE D'INFORMATION DU PROJET STIRM, AVANT CELLE-CI.

- **Lieu(x) de recherche**

L'étude est une étude multicentrique qui se déroulera au Centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne, à l'Hôpital Nord de Saint-Etienne et à l'hôpital neurologique de Lyon

Madame, Monsieur,

Vous avez été convié.e à participer au projet STIRM, car vous souffrez de douleurs neuropathiques, qui perdurent depuis un moment, présentes au niveau de votre membre supérieur. Vous êtes suivi dans l'un des centres de lutte contre la douleur à l'hôpital Nord de Saint-Etienne ou l'hôpital neurologique de Lyon. Le projet STIRM, étant une étude large, des projets annexes sont mis en place afin de renforcer la base scientifique du projet STIRM. Notre projet s'inscrit dans cette démarche.

- **But du projet de recherche**

Vos douleurs peuvent être désagréables, même avec la prise de vos médicaments, et nous en sommes conscients. C'est pour cela que nous testons des pistes de nouvelles techniques, comme vous avez pu le lire sur la notice d'informations du projet STIRM.

Afin de s'assurer du bon déroulement du projet STIRM, nous vous proposons de faire partie d'une étude qui se déroulera avant votre entrée d'inclusion dans le circuit de séances du projet STIRM.

Pour tester l'association de la rTMS avec l'exécution d'exercice sous réalité virtuelle, nous devons nous assurer que ces exercices sous réalité virtuelle entraînent bien des répercussions

sur le cortex moteur primaire. Ce cortex est la zone du cerveau, que nous chercherons à stimuler, via la rTMS lorsque vous intégrerez l'étude STIRM.

- **Ce que l'on attend de vous (méthodologie)**

Cette étude se déroulera sur un seul rendez-vous à la fin de votre visite d'inclusion au projet STIRM. Elle durera 1h30.

Vous serez placé dans une salle avec un casque de réalité virtuelle. Elle débutera avec la réalisation d'une dizaine d'exercices moteurs de la main, que vous effectuerez dans un environnement virtuel, ces exercices vous seront préalablement montrés par un technicien de notre laboratoire.

Avant et après ces 10 exercices, vous passerez un examen TMS.

L'examen TMS est un outil d'évaluation de l'excitabilité cérébrale, non invasive. Elle consistera à envoyer une impulsion magnétique au niveau du crâne. Cette impulsion stimulera vos neurones et enverra une information électrique qui descendra au niveau de vos muscles. Cette information terminale sera récoltée avec des électrodes placées au niveau de votre main.

- **Vos droits de vous retirer de la recherche en tout temps**

Il est important de rappeler que cette étude est purement volontaire et n'est pas obligatoire afin de pouvoir intégrer le projet STIRM. Vous pourrez quitter cette intervention à n'importe quels moments de sa réalisation sans avoir à vous justifier. Si vous prenez la décision de partir cela n'entraînera aucune répercussions sur :

- Les relations futurs avec le laboratoire
- Votre participation au projet STIRM
- La qualité du suivis médical de vos douleurs par l'ensemble de l'équipe de soin

- **Vos droits à la confidentialité et au respect de la vie privée**

Vos données seront traitées avec confidentialité et votre identité protégée. Les informations que nous collecterons ne permettent pas de pouvoir vous identifier.

Seuls les responsables de l'étude y auront accès.

Conformément au Règlement Européen n°2016/679 sur la Protection des Données, vous pouvez :

- Demander à avoir accès, à rectifier, à recevoir sous un format lisible numériquement ou à effacer les données vous concernant
- Vous opposez au recueil et à la transmission de vos données ou limiter l'utilisation de vos données uniquement à cette étude ou à d'autres situations précises
- En cas de désaccord, procéder à une réclamation auprès de la Commission National de de l'Informatique et des Libertés, 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS ou sur https://www.cnil.fr/webform/adresser-une-plainte

Même si vous quittez l'étude pendant l'intervention, vos données seront prises en compte, sauf si vous vous opposez à ce choix et dans le cas où la suppression de ces données ne porte pas préjudice à l'élaboration de l'étude.

- **Bénéfices**

La participation à notre étude permettra de vous familiariser avec les techniques qui seront utilisées lors du projet STIRM. Les techniques que nous utiliserons sont toutes peu invasives.

Cette étude est aussi intéressante afin d'apporter plus de réponse au questionnement annexes que soulève l'étude STIRM sur les capacités de nos techniques à moduler votre cortex moteur. Notre étude apporterait plus de crédit à l'étude STIRM.

- **Risques possibles**

Les techniques qui seront utilisées sont peu invasives. Les risques liés à notre procédure sont donc peu dangereux. Nous avons posé des critères d'inclusion empêchant que des patients considérés comme « à risque » puissent entrer dans notre étude si leur état est contre indiquée à l'utilisation d'une de nos techniques.

Pour le cas de la TMS, les risques sont jugés comme rares avec de possibles convulsions, un risque de syncope ou alors de sensations d'inconfort. Les risques sont minimes. Il y a aussi un risque de modification de votre seuil auditif qui ne dure pas dans le temps et qui est considéré comme rare ; vous en serez protégé.e car vous porterez des bouchons d'oreilles.

- **Diffusion**

Vos données seront conservées jusqu'à la rédaction du rapport final de la recherche. Conformément à (choisir la bonne proposition) :

- L'Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, elles seront ensuite archivées durant au moins 15 ans (40 ans pour les médicaments dérivés du sang).

- L'Arrêté du 11 août 2008 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale autre que celle portant sur des médicaments à usage humain, elles seront ensuite archivées durant au moins 15 ans.

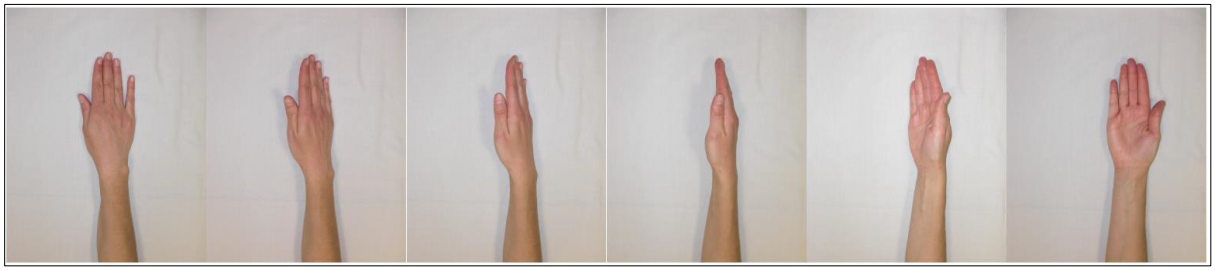
- **Vos droits de poser des questions en tout temps**

Vous possédez un droit de transparence quant à l'étude à laquelle vous participez. Vous pouvez poser des questions au responsable scientifique de l'étude, si besoin de renseignement, et cela par le mail ou par le numéro de téléphone notifié dans les coordonnées, fourni plus haut, dans votre notice d'information.

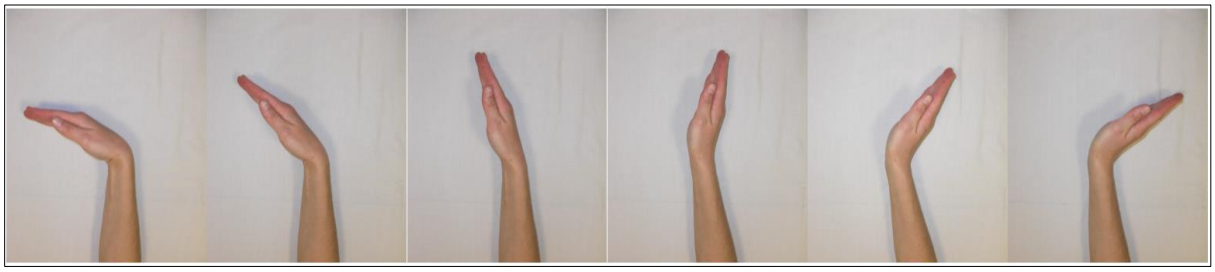
Annexe III : Etapes de réalisation des tâches motrices

Tiré du fond privé de Mme THOMAS, avec son accord

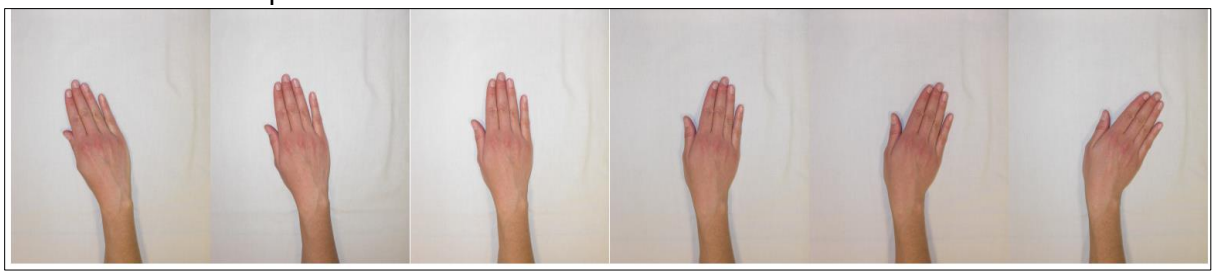
1- Retourner une feuille recto/verso



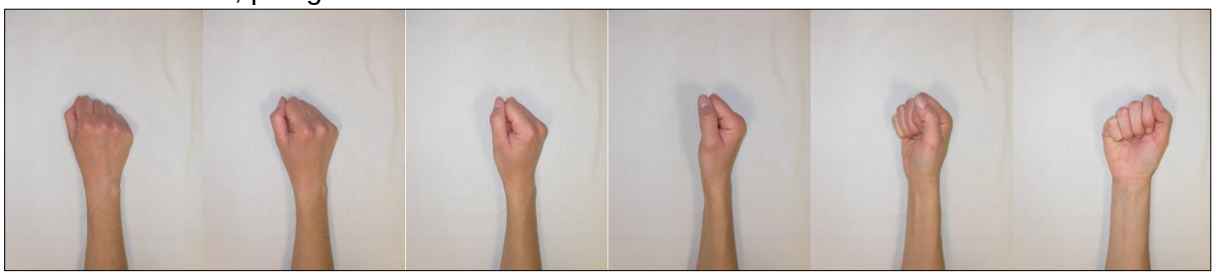
2- Faire du vent avec la main



3- « Faire coucou » en pronation

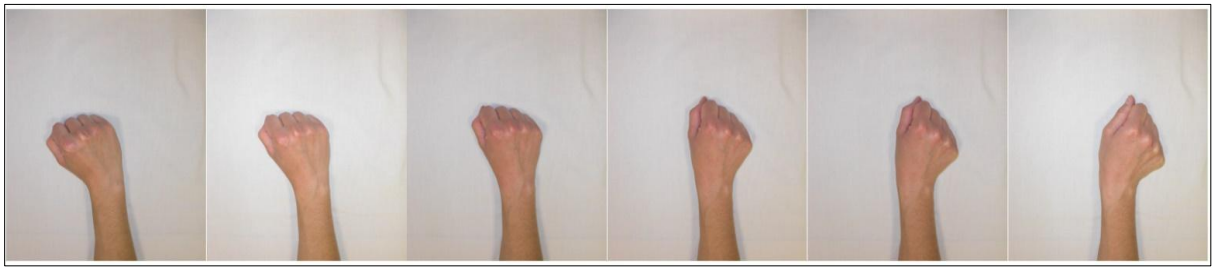


4- Retourner la main, poing fermé

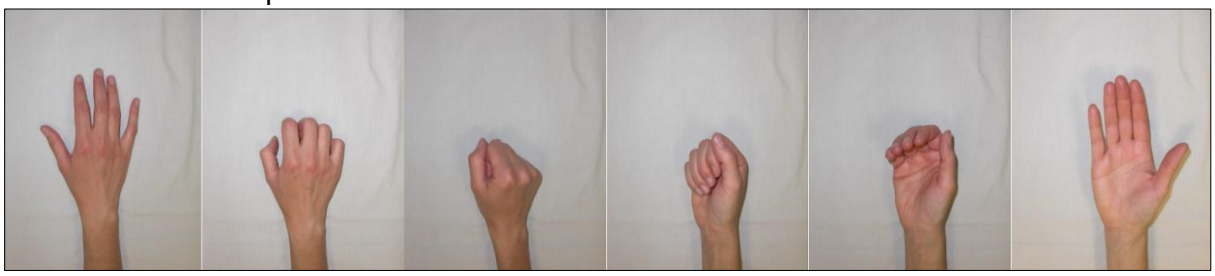


5- Accélérer à moto

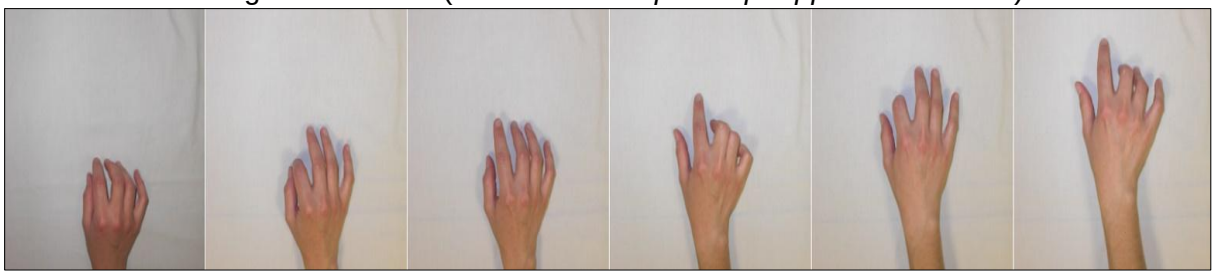
6- Gommer



7- Prendre la monnaie pour la rendre

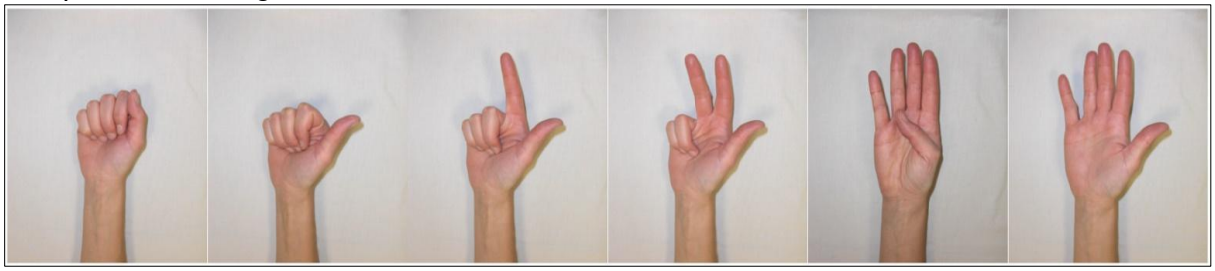


8- Courir avec les doigts sur la table (*attention de ne pas trop rapprocher la main*)

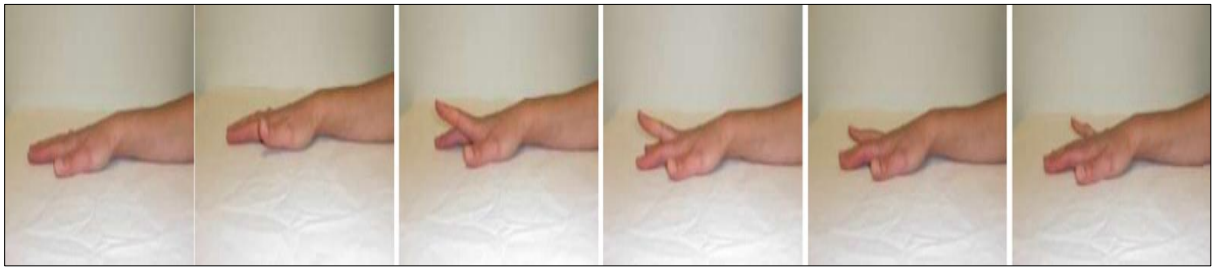


9- Pianoter

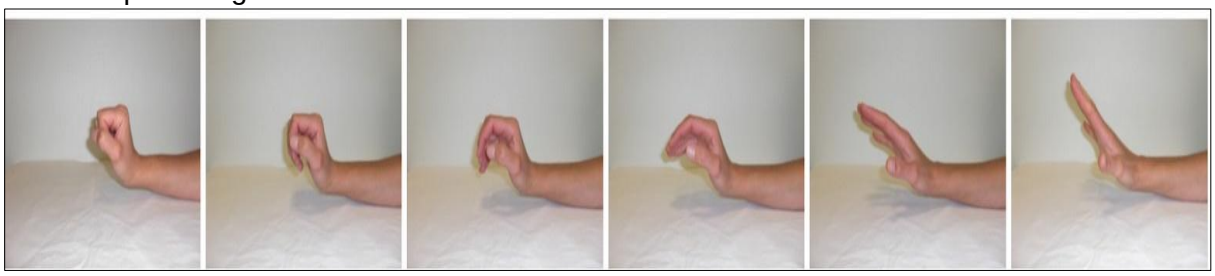
10- Compter sur les doigts



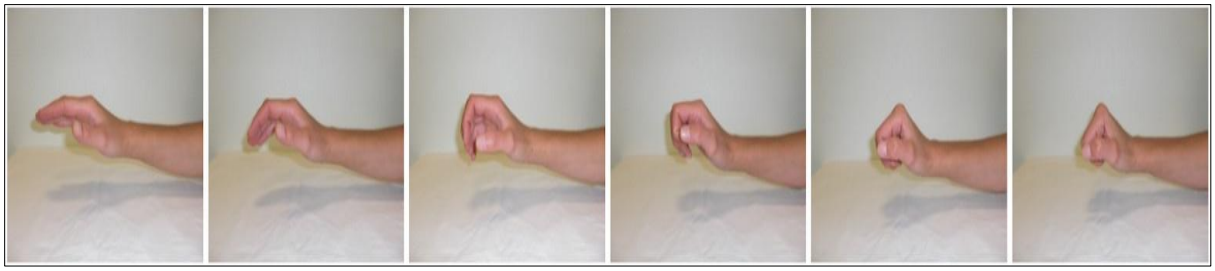
11- Lever les doigts un à un



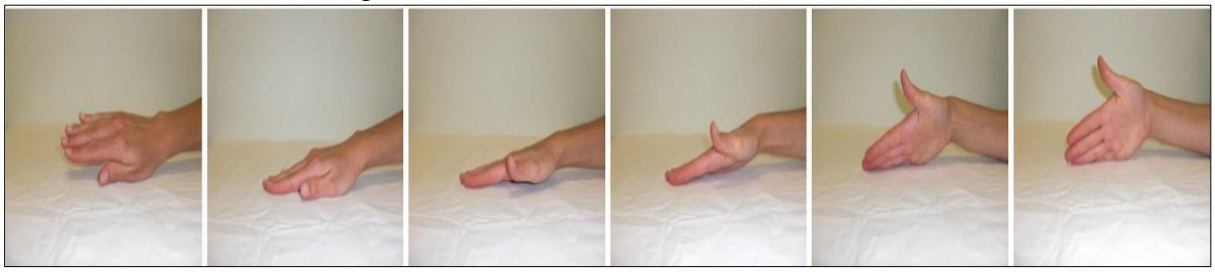
12- Jeter ce qui vous gêne



13- Serrer les freins d’un vélo



14- Balancer la main de droit à gauche



Annexe IV : Embodiment Questionnaire

Tiré de l’article (Peck & Gonzalez-Franco, 2021)

Embodiment Questionnaire

Participant ID _____ Condition _____

Please select your level of agreement with the following statements:

"During the experiment there were moments in which…

References in the questionnaire to body would need to be updated if only a body part is being explored. Blank spaces ____ depend on the experiment. Questions 14-16 can refer to the feet in touch with the virtual floor, if there are no further tactile stimuli this interpretation is preferable to removing the touch questions.}

Q1. I felt out of my body"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q2. I felt as if my (real) *body* were drifting toward the virtual *body* or as if the virtual *body* were drifting toward my (real) *body*"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q3. I felt as if the movements of the virtual *body* were influencing my own movements"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q4. It felt as if my (real) *body* were turning into an 'avatar' *body*"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q5. At some point it felt as if my real *body* was starting to take on the posture or shape of the virtual *body* that I saw"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q6. I felt like I was wearing different clothes from when I came to the laboratory"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q7. I felt as if my *body* had changed"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Embodiment Questionnaire

Q8. I felt a _____ sensation in my body when I saw _____"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q9. I felt that my own ***body*** could be affected by ____"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q10. I felt as if the virtual ***body*** was my body"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q11. At some point it felt that the virtual ***body*** resembled my own (real) ***body***, in terms of shape, skin tone or other visual features."

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q12. I felt as if my ***body*** was located where I saw the virtual ***body***"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q13. I felt like I could control the virtual ***body*** as if it was my own ***body***"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q14. It seemed as if I felt the touch of the ***floor*** in the location where I saw the virtual ***feet*** touched"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q15. It seemed as if the touch I felt was caused by the ***floor*** touching the virtual ***feet***"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)

Q16. It seemed as if my ***feet*** was touching the ***virtual floor***"

never	*almost never*	*rarely*	*half of the time*	*often*	most of the time	always
(-3)	*(-2)*	*(-1)*	*(0)*	(1)	(2)	(3)