



**HAL**  
open science

# Implication du cortex pariétal postérieur dans le contrôle de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale post-AVC : étude et modulation de la connectivité du cortex pariétal postérieur controlésionnel

Etienne Allart

## ► To cite this version:

Etienne Allart. Implication du cortex pariétal postérieur dans le contrôle de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale post-AVC : étude et modulation de la connectivité du cortex pariétal postérieur controlésionnel. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017. Français. NNT : 2017LIL2S052 . tel-01883657

**HAL Id: tel-01883657**

**<https://theses.hal.science/tel-01883657>**

Submitted on 28 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Lille  
Ecole Doctorale Biologie Santé

## THESE

En vue de l'obtention du grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE  
*Spécialité Neurosciences*

# **Implication du cortex pariétal postérieur dans le contrôle de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale post-AVC : étude et modulation de la connectivité du cortex pariétal postérieur controlésionnel**

Présentée et soutenue le 27 Septembre 2017  
Par Etienne ALLART

**Jury :**

Mr le Pr Philippe MARQUE  
Mr le Pr Cyril SCHNEIDER  
Mr le Pr André THEVENON  
Mme le Pr Isabelle BONAN  
Mr Hervé DEVANNE  
Mr le Dr Arnaud DELVAL

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Examineur  
Directeur



Cette Thèse a été réalisée au sein de l'équipe INSERM U1171 « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires », dirigée par le Pr Régis BORDET, dans le service de Neurophysiologie Clinique du CHRU de Lille, dirigé par le Pr Philippe DERAMBURE.

Ce travail a bénéficié du soutien financier de la bourse CHRU « Fonds hospitalier d'aide à l'émergence et à la structuration des activités et équipes de recherche » 2013 et de l'UF recherche du pôle de « Rééducation Réadaptation Soins de Suites » du CHRU de Lille.

## REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Pr Philippe MARQUE

*Je suis très honoré que vous ayez accepté d'être rapporteur de ce travail. Votre expertise dans le domaine de la neurorééducation et votre rigueur apporteront un éclairage riche d'enseignement. Je vous remercie pour votre implication dans le suivi de cette Thèse et pour vos précieux conseils. Je suis par ailleurs ravi de notre collaboration actuelle dans le travail que vous menez sur la prise en charge de la spasticité et espère pouvoir en poursuivre d'autres à l'avenir.*

Monsieur le Pr Cyril SCHNEIDER

*Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail et veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude. Je vous remercie pour votre implication dans le suivi de ce travail et pour vos précieux conseils. Je vous remercie également de m'avoir accueilli dans votre laboratoire à Québec et de m'avoir fait découvrir votre pratique et l'organisation de la filière de rééducation au Canada. Nos échanges ont été riches et j'espère pouvoir les poursuivre à l'avenir.*

Monsieur le Pr André THEVENON

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre confiance au fil des années depuis mon internat. Je vous remercie également pour le soutien financier du pôle ayant permis l'acquisition de matériel à une période charnière de ce travail.*

Madame le Pr Isabelle BONAN

*Je vous remercie vivement de votre présence dans le jury pour juger ce travail. Votre expertise, vos commentaires et remarques seront d'une grande valeur. Je suis par ailleurs ravi de nos collaborations actuelles et vous remercie de votre confiance.*

A mes deux encadrants pour ce travail

*Arnaud et Hervé, je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté dans le cadre de ce travail et bien au-delà. Je vous suis reconnaissant de votre confiance lors de l'engagement de ce travail, qui n'était initialement qu'une page blanche (ou presque), de votre dynamisme, de votre disponibilité sans faille et de votre soutien. Votre rigueur et votre approche d'encadrement représentent un modèle pour moi. Je vous remercie enfin pour tous ces à côtés qui font la qualité des relations humaines. Ce travail n'est que le début d'un parcours que j'espère long !*

Je tiens par ailleurs à remercier tout particulièrement dans le cadre de ce travail :

*Les personnes, patients comme sujets sains, ayant accepté de participer à ce travail et sans qui il n'aurait pas été possible.*

*L'équipe du service de Neurophysiologie Clinique, en particulier le Pr Philippe Derambure, Jean-Louis Bourriez et les hôtessees pour leur accueil bienveillant. Un regret, ne pas avoir été davantage présent le vendredi midi...*

*L'équipe de la plateforme d'imagerie du vivant de l'U1171, et plus particulièrement dans le cadre de ce travail Christine Delmaire, Julien Dumont, Renaud Lopes et Romain Viard pour m'avoir fait découvrir le monde de l'imagerie « connectée ». Merci Romain pour ton temps, ta patience, tes conseils et encouragements.*

*A tous ceux qui ont apporté leur patte à la réalisation des expérimentations, et en particulier Alex et Félix*

Et au-delà de ce travail :

*L'équipe du service de Rééducation Neurologique Cérébrolésion à l'hôpital Swynghedauw. Je suis fier d'être à la tête de ce service et de faire partie de cette équipe pleine de diversité et de passions. Je ferai de mon mieux pour perpétuer l'identité et la qualité de notre travail. Merci aux différentes personnes qui s'impliquent de près ou de loin dans la vie du service et dans les activités de recherche : sans elles point de salut, vous aurez toujours mon écoute. Des remerciements particuliers à Xavier, Anne et François pour avoir compensé mes « absences » des derniers temps.*

*Le Dr Marc Rousseaux pour m'avoir transmis ses connaissances, sa philosophie de la cérébrolésion et de la recherche et pour sa confiance. Je suis fier d'avoir pris votre suite dans le service.*

*Odile, Marie-Jo et Franck, pour notre parcours ininterrompu depuis le début de mon internat, et Julie Paquereau (10 ans déjà !).*

*Mes autres maîtres, trop nombreux pour tous les citer, ils se reconnaîtront.*

*Mes collègues médecins du pôle de Rééducation Réadaptation Soins de Suite, puissions-nous continuer de travailler dans cette bonne entente.*

*L'équipe du réseau TC-AVC 59/62*

*Les membres de l'équipe de neuro-orthopédie, le Pr Christian Fontaine, Nadine Sturbois-Nachef et Michel-Yves Grauwin.*

*Céline Tard pour son écoute et sa bonne humeur.*

*Le Pr Luc Defebvre pour son écoute et ses précieux conseils.*

Enfin, des remerciements plus personnels :

*A Caroline, pour sa présence et son amour. Tu m'as soutenu (et « supporté »...) sans relâche, je n'en serais pas là sans toi ! Je mesure chaque jour ma chance et celle de Suzanne et Simon.*

*A mes parents, pour l'éducation qu'ils nous ont offert, leur présence de tous les instants, l'autonomie qu'ils nous ont donnée et pour les bons moments passés et à venir. Papa n'est plus là, mais jamais très loin finalement...*

*A Hélène et Charles, Stéphanie et toute la clique pour tous les bons moments passés ensemble. Un clin d'œil particulier à Maxence, toujours aussi débordant d'énergie...*

*Au reste de ma famille et ma belle-famille avec qui nous perpétons ce lien familial si nécessaire. Un merci appuyé à certains particulièrement « concernés » par ce travail (ils se reconnaîtront...).*

*A Walter, pour notre amitié, ses conseils avisés et pour tout ce qu'il m'apporte, ainsi qu'à Myriam, Paul et Rémi.*

*A Hélène et Xavier, a presto.*

*A mes autres amis, d'ici et d'ailleurs, ils se reconnaîtront*

Je dédie ce travail :

*A Suzanne et Simon, qui pourront (enfin) arrêter de dire à tout le monde la raison de mes absences... et avec qui je me réjouis de passer encore et toujours plus de temps et de bons moments !*

*A mon père*

## RESUME

Le cortex pariétal postérieur (PPC) est une structure clé de l'intégration sensori-motrice qui forme, avec les structures frontales auxquelles il est connecté, des réseaux pariéto-frontaux aux fonctions spécifiques. Il est ainsi impliqué dans la planification et le contrôle des mouvements de préhension visuo-guidés mais aussi dans le contrôle de l'attention spatiale. L'atteinte fonctionnelle du membre supérieur et la négligence spatiale sont deux conséquences fréquentes et invalidantes après un accident vasculaire cérébral (AVC). Dans ces deux situations, il est démontré que la connectivité cérébrale des réseaux pariéto-frontaux est modifiée au sein de l'hémisphère lésé, mais aussi vers et au sein de l'hémisphère non-lésé. Par ailleurs, ces modifications semblent impliquées dans la genèse et/ou les mécanismes de récupération de la négligence spatiale et de la déficience motrice. Cependant, la spécificité des modifications de connectivité du PPC controlésionnel reste partiellement méconnue, en particulier si on considère les régions fonctionnelles spécialisées qui y ont été identifiées chez le sujet sain. Ces dernières incluent notamment les parties antérieure et postérieure du sillon intra-pariétal (respectivement aIPS et pIPS) et le cortex pariéto-occipital supérieur (SPOC). Les objectifs de ce travail étaient (1) d'étudier les modifications de la connectivité intra- et inter-hémisphérique de ces trois zones chez des patients post-AVC comparativement à un groupe de sujets contrôles sains, (2) de déterminer les liens de la connectivité avec la sévérité des déficiences motrices et visuo-spatiales, et enfin (3) de juger de l'effet de la modulation du PPC sur ces dernières.

Dans un premier temps, nous avons mesuré, au repos, la connectivité des réseaux pariéto-frontaux au sein de l'hémisphère controlésionnel en utilisant une technique de stimulation magnétique transcrânienne à impulsion double (ppTMS). La deuxième étude s'est intéressée aux aspects fonctionnels (IRM fonctionnelle de repos) et structurels (mesure de la fraction d'anisotropie sur des séquences de diffusion) de la connectivité intra- et inter-hémisphérique du PPC controlésionnel. Nous avons enfin analysé l'effet de la modulation inhibitrice du PPC controlésionnel (rTMS en mode theta-burst continu (cTBS)) sur les paramètres du mouvement de pointage avec le membre supérieur parétique.

La première étude a mis en évidence une hyperexcitabilité des connexions pariéto-frontales chez les patients négligents lorsque la stimulation conditionnante concernait le SPOC, ce d'autant plus que la négligence péripersonnelle était sévère. La connectivité aIPS-M1 n'était pas différente entre sujets hémiparétique et contrôles, et le degré de déficience motrice n'était pas lié aux données de connectivité. Le travail d'imagerie a montré que la connectivité fonctionnelle et structurelle du PPC controlésionnel était altérée chez les patients, au sein de l'hémisphère controlésionnel mais aussi vers l'hémisphère lésé, de manière différente selon les sites du PPC. Les données de connectivité fonctionnelle montraient des liens avec la sévérité de la négligence spatiale mais peu avec celle de la déficience motrice. Enfin, l'inhibition du PPC controlésionnel par un protocole de cTBS pourrait améliorer l'excitabilité de M1 du côté lésé et certains paramètres spatiaux et temporels du mouvement de pointage.



Les patients post-AVC présentaient donc des modifications étendues de connectivité cérébrale du PPC controlésionnel, à la fois intra- et inter-hémisphériques. Alors que des liens entre connectivité et négligence ont été mis en évidence, il n'existait que peu de relation avec la déficience motrice, probablement parce qu'elle est déterminée par un nombre important d'autres facteurs. Enfin, ce travail ouvre de nouvelles pistes d'évolution des stratégies de modulation par les techniques de stimulation cérébrale non-invasives en post-AVC.

## **ABSTRACT**

The posterior parietal cortex (PPC) is a key structure for sensorimotor integration. It forms with the frontal areas to which it is connected the parieto-frontal networks that have specialized functions. It is involved in the planning and online control of visually-guided prehension but also in the control of spatial attention. Upper limb impairment and spatial neglect are two frequent and disabling consequences of stroke. In these two deficiencies, it has been shown that cerebral connectivity in the parieto-frontal networks is modified within the lesioned hemisphere, but also towards and within the non-lesioned hemisphere due to an imbalance in the interhemispheric influences between parietal areas. Furthermore, these modifications seem to be involved in the genesis and/or the recovery of spatial neglect and motor deficiency. However, the changes in connectivity remain partly unknown, especially if we consider the different PPC functional areas identified in healthy subjects in the PPC (anterior and posterior parts of the intraparietal sulcus (respectively aIPS and pIPS) and the superior parieto-occipital cortex (SPOC)). The aims of the present work were (1) to study the modifications of intra- and interhemispheric cerebral connectivity of these 3 PPC areas in post-stroke patients vs healthy controls, (2) determine the relationship between connectivity data and the severity of motor and visuo-spatial deficiencies, and (3) study the effect of a modulation of the PPC on these deficiencies.

We first assessed the connectivity of parieto-frontal networks within the contralesional hemisphere using a paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol (ppTMS). In a second study, we addressed the functional (resting state fMRI) and structural (fractional anisotropy on diffusion weighted imagery) intra- and interhemispheric connectivity of the contralesional PPC. We finally study the effect of an inhibitory modulation of the contralesional PPC (continuous theta-burst stimulation (cTBS)) on reaching parameters with the paretic upper limb in stroke patients.

In the first study, we demonstrated an hyperexcitability of parieto-frontal connections in neglect patients when the conditioning stimulus was applied over the SPOC, especially when peripersonal neglect was severe. Connectivity between the aIPS and M1 was not different between patients and healthy controls and the severity of motor deficiency was not associated with connectivity. The neuroimaging study revealed that functional and structural connectivity from the contralesional PPC was altered in stroke patients, within the contralesional hemisphere but also to the lesioned hemisphere,

in different ways depending on the PPC site considered. Functional connectivity showed some relationships with neglect severity but almost not with motor deficiency. Finally, the inhibition of the contralesional PPC lead by a cTBS protocol may increase lesioned M1 excitability and some spatio-temporal parameters of pointing movements.

In conclusion, post-stroke patients showed wide modifications of cerebral connectivity of the contralesional PPC, both within the contralesional and toward the lesioned hemisphere. Whereas we identified links between connectivity and neglect severity, relationships were poorer with motor deficiency, certainly since this last is determined by several other factors. Finally, this work puts light on new perspectives of modulation protocols using non-invasive brain stimulation in stroke patients.

# TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	1
-----------------------------	---

## **CHAPITRE I : CADRE THEORIQUE**

<b>I. Rôle du cortex pariétal postérieur et des réseaux-pariéto-frontaux dans le contrôle de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale</b> .....	<b>2</b>
<b>I.1. Anatomie du PPC et des réseaux pariéto-frontaux</b> .....	<b>3</b>
<i>I.1.1. Le cortex pariétal postérieur</i> .....	3
<i>I.1.2. Connexions anatomiques intra- et inter-hémisphériques du cortex pariétal postérieur</i> .....	5
<b>I.2. Implication du PPC dans les mouvements de préhension visuo-guidés</b> .....	<b>6</b>
<i>I.2.1. Concepts et définitions</i> .....	6
<i>I.2.2. Rôle des réseaux pariéto-frontaux dans les préhensions visuo-guidées</i> .....	9
<i>I.2.3. Autres arguments témoignant de l'influence du PPC sur M1 et le mouvement chez le sujet sain</i> .....	14
<b>I.3. Attention spatiale et implication du PPC et des réseaux pariéto-frontaux</b> .....	<b>15</b>
<i>I.3.1. Définitions et concepts</i> .....	15
<i>I.3.2. Modèles cognitifs de l'attention spatiale</i> .....	16
<b>II. Troubles de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale post-AVC</b> .....	<b>22</b>
<b>II.1. Les troubles de la fonction du membre supérieur post-AVC</b> .....	<b>22</b>
<i>II.1.1. Epidémiologie et retentissement</i> .....	22
<i>II.1.2. Facteurs entrant en jeu dans la genèse des troubles de préhension</i> .....	23
<i>II.1.3. Principes d'évaluation des troubles neuromoteurs et fonctionnels du membre supérieur parétique</i> .....	25
<i>II.1.4. Troubles de la cinématique de préhension en post-AVC – focus sur le mouvement de pointage</i> .....	26
<b>II.2. La négligence spatiale</b> .....	<b>28</b>
<i>II.2.1. Définition et sémiologie</i> .....	28
<i>II.2.2. Epidémiologie et retentissement</i> .....	31
<i>II.2.3. Evaluation</i> .....	32
<i>II.2.4. Principales hypothèses explicatives cognitives de la négligence spatiale</i> .....	34
<b>III. Concept de connectivité cérébrale et implications en post-AVC</b> .....	<b>36</b>
<b>III.1. Emergence de la notion de connectivité et cadre conceptuel</b> .....	<b>36</b>
<i>III.1.1. Historique abrégé des conceptions du fonctionnement cérébral et émergence de la notion de connectivité</i> .....	36
<i>III.1.2. Cadre conceptuel de la connectivité cérébrale et principales méthodes d'analyse</i> .....	37
<b>III.2. Pourquoi étudier la connectivité cérébrale en post AVC ?</b> .....	<b>39</b>
<b>III.3. Limites communes aux différentes techniques d'évaluation de la connectivité cérébrale</b> .....	<b>41</b>
<b>IV. Connectivité cérébrale, négligence spatiale et déficience motrice</b> .....	<b>42</b>
<b>IV.1. Connectivité cérébrale et négligence spatiale : de la lésion à la disconnexion, d'un hémisphère à l'autre</b> .....	<b>42</b>
<i>IV.1.1. Que nous apprend l'étude des corrélats anatomiques de la négligence spatiale ?</i> .....	43
<i>IV.1.2. La négligence spatiale : un syndrome de disconnexion</i> .....	45
<i>IV.1.3. Synthèse : comment lier connectivité cérébrale et troubles visuo-spatiaux ?</i> .....	50
<b>IV.2. Connectivité cérébrale et déficience motrice</b> .....	<b>53</b>
<i>IV.2.1. Intégrité du faisceau pyramidal et connectivité inter-hémisphérique M1-M1</i> .....	54
<i>IV.2.2. Connectivité de M1 avec le cortex pré-moteur et l'aire motrice supplémentaire</i> .....	57
<i>IV.2.3. PPC et réseaux pariéto-frontaux</i> .....	59

<b>V. Méthodes d'étude et de modulation de la connectivité cérébrale</b> .....	<b>63</b>
V.1. La stimulation magnétique transcrânienne.....	63
V.1.1. Principes de la TMS.....	64
V.1.2. Généralités sur les méthodes d'étude et de modulation de la connectivité cérébrale en TMS.....	68
V.1.3. Protocole à impulsion double (ppTMS).....	68
V.1.4. TMS répétitive.....	71
V.1.5. Remarques méthodologiques.....	75
V.2. Techniques d'étude de la connectivité cérébrale par IRM fonctionnelle.....	77
V.2.1. Principes de l'IRMf.....	77
V.2.2. IRMf de repos : modalités de mesure et limites.....	78
V.2.3. Méthodes de mesure de la connectivité fonctionnelle en IRMf de repos.....	79
V.2.4. Méthodes de mesure de la connectivité effective.....	80
V.3. Etude de la connectivité structurelle.....	80
V.3.1. Principes et paramètres mesurés.....	80
V.3.2. Méthodes d'analyse des données de connectivité structurelle.....	81
V.3.3. Limites.....	82
V.3.4. Liens entre connectivité fonctionnelle et structurelle.....	83
<b>VI. Synthèse et objectifs</b> .....	<b>84</b>

## **CHAPITRE II : TRAVAUX EXPERIMENTAUX**

<b>I. Etude de la connectivité effective pariéto-frontale par un protocole de TMS double choc dans l'hémisphère controlésionnel post-AVC</b> .....	<b>86</b>
I.1. Introduction.....	86
I.2. Patients et Méthode.....	86
I.2.1. Population.....	86
I.2.2. Procédure expérimentale.....	87
I.2.3. Protocole TMS.....	87
I.2.4. Localisation des sites cérébraux de stimulation.....	88
I.2.5. Evaluations cliniques.....	88
I.2.6. Analyses statistiques.....	89
I.3. Résultats.....	90
I.3.1. Population.....	90
I.3.2. Seuil moteur de repos et intensité de stimulation de MI.....	91
I.3.3. Différences intergroupes de connectivité PPC-MI.....	92
I.3.4. Différences intragroupes.....	93
I.3.5. Liens entre la connectivité PPC-MI et évaluations cliniques.....	94
I.4. Discussion.....	95
I.4.1. Connectivité fonctionnelle entre les sites postérieurs du PPC et MI.....	95
I.4.2. Connectivité fonctionnelle aIPS-MI.....	97
I.4.3. Mécanismes sous-jacents aux modifications de connectivité PPC-MI en post-AVC.....	97
I.4.4. Limites de l'étude.....	98
I.5. Conclusion.....	98
<b>II. Influence de la négligence spatiale et de la déficience motrice sur la connectivité fonctionnelle et anatomique du cortex pariétal postérieur chez des patients post-AVC</b> .....	<b>100</b>
I.1. Introduction.....	100
II.2. Patients et Méthodes.....	100
II.2.1. Participants.....	100
II.2.2. Evaluations cliniques.....	101
II.2.3. Imagerie.....	101
II.2.4. Analyses statistiques.....	105

<b>II.3. Résultats</b>	105
II.3.1. <i>Participants</i>	105
II.3.2. <i>Connectivité fonctionnelle</i>	107
II.3.2. <i>Connectivité structurelle</i>	112
<b>II.4. Discussion</b>	113
II.4.1. <i>Connectivité fonctionnelle chez les sujets contrôles</i>	113
II.4.2. <i>Altérations de la connectivité fonctionnelle chez les patients post-AVC</i>	114
II.4.3. <i>Altérations de la connectivité structurelle</i>	115
II.4.4. <i>Limites de l'étude</i>	117
<b>II.5. Conclusion</b>	117
<b>III. Influence de la modulation du cortex pariétal postérieur sur le mouvement de pointage du membre supérieur parétique en post-AVC</b>	<b>119</b>
<b>III.1. Introduction</b>	119
<b>III.2. Patients et Méthode</b>	121
III.2.1. <i>Patients</i>	121
III.2.2. <i>Déroulement de l'étude</i>	122
III.2.3. <i>Protocole de rTMS</i>	123
III.2.4. <i>Evaluations</i>	124
III.2.5. <i>Analyses statistiques</i>	127
<b>III.3. Résultats</b>	128
III.3.1. <i>Description des sujets</i>	128
III.3.2. <i>Protocole</i>	129
III.3.3. <i>Effet sur les paramètres cinématiques du mouvement de pointage</i>	129
III.3.4. <i>Effet sur l'excitabilité de M1 et la connectivité PPC-M1</i>	132
III.3.5. <i>Evaluation du biais spatial</i>	132
<b>III.4. Discussion</b>	133
III.4.1. <i>Population et caractéristiques initiales du mouvement de pointage</i>	133
III.4.2. <i>Effet sur les paramètres cinématiques du mouvement de pointage</i>	134
III.4.3. <i>Effet sur l'excitabilité de M1 et la connectivité PPC-M1</i>	135
III.4.4. <i>Synthèse sur l'intérêt de la modulation du PPC controlésionnel en post-AVC</i>	134
<b>III.5 Conclusion</b>	136

## **CHAPITRE III : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

<b>I. Connectivité cérébrale : quels résultats pour quelles méthodes ?</b>	<b>137</b>
<b>II. Variabilité inter- et intra-individuelle des mesures de connectivité cérébrale : quel impact et quelles solutions ?</b>	<b>140</b>
<b>III. Quelles stratégies futures de modulation en post-AVC ? Vers une approche personnalisée ?</b>	<b>142</b>
III.1. <i>Théorie de groupe vs cas individuel : vers une approche personnalisée ?</i>	143
III.2. <i>Quels protocoles de TMS pour renforcer la plasticité cérébrale ?</i>	143
III.3. <i>Quelles pistes pour la neuromodulation dans les troubles de la fonction motrice ?</i>	144
<b>IV. Perspectives de recherche</b>	<b>144</b>
<b>V. Conclusion générale</b>	<b>145</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>146</b>
<b>Annexes</b>	<b>162</b>

**Liste des abréviations**

ADM : muscle adductor digiti minimi  
 AF : anisotropie fractionnelle  
 aIPS : partie antérieure du sillon intrapariétal  
 AMS : aire motrice supplémentaire  
 AMT : seuil moteur actif (active motor threshold)  
 AVC : accident vasculaire cérébral  
 BOLD : blood oxygen level dependent (signal IRMf)  
 DTI : imagerie du tenseur de diffusion  
 ECB : échelle Catherine Bergego  
 EEG : électroencéphalogramme  
 EMG : électromyogramme  
 FLS : faisceau longitudinal supérieur  
 FMA-MS : partie « membre supérieur » de l'échelle de Fugl-Meyer  
 IIH : inhibition inter-hémisphérique  
 IIS : intervalle interstimulus  
 IPS : sillon intrapariétal  
 IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle  
 JTP : jonction temporo-pariétale  
 LPI : lobule pariétal inférieur  
 LPS : lobule pariétal supérieur  
 LTD : dépression synaptique à long terme  
 LTP : potentialisation synaptique à long terme  
 M1 : cortex moteur primaire  
 MAL : motor activity log  
 MNI : Montreal neurological institute (référentiel IRM)  
 PAS : stimulation appariée associative (paired associative stimulation)  
 PEM : potentiel évoqué moteur  
 pIPS : partie postérieure du sillon intrapariétal (posterior intraparietal sulcus)  
 PM : prémoteur (PMv : prémoteur ventral ; PMd : prémoteur dorsal)  
 PPC : cortex pariétal postérieur (posterior parietal cortex)  
 ppTMS : protocole TMS double impulsion (paired-pulse TMS)  
 RAD : réseau attentionnel dorsal  
 RAV : réseau attentionnel ventral  
 RMT : seuil moteur de repos (resting motor threshold)  
 ROI : région d'intérêt (region of interest)  
 rTMS : TMS répétitive  
 SC : stimulation conditionnante  
 SICI : inhibition intracorticale de courte latence  
 SPOC : cortex pariéto-occipital supérieur (posterior parieto-occipital cortex)  
 ST : stimulation test  
 TBS : mode de stimulation theta-burst (theta-burst stimulation), cTBS : mode continu, iTBS : mode intermittent  
 tDCS : stimulation électrique transcrânienne à courant direct (transcranial direct current stimulation)  
 TMS : stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation)

## **CHAPITRE I : CADRE THEORIQUE**

### **I. Rôle du cortex pariétal postérieur et des réseaux-pariéto-frontaux dans le contrôle de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale**

Le contrôle de l'attention spatiale et du mouvement intentionnel chez l'animal et le sujet sain a été l'objet de travaux de recherche intenses initiés au cours du XXème siècle et qui se poursuivent encore à l'heure actuelle. Ces deux fonctions partagent, au moins en partie, un même support anatomique et fonctionnel : le cortex pariétal postérieur, et au-delà les réseaux pariéto-frontaux.

Les fonctions attribuées au lobe pariétal, et plus particulièrement au cortex pariétal postérieur (que nous désignerons par son acronyme anglais PPC (posterior parietal cortex), utilisé aussi communément en français), sont nombreuses. Parmi celles-ci, on peut citer (liste non exhaustive) :

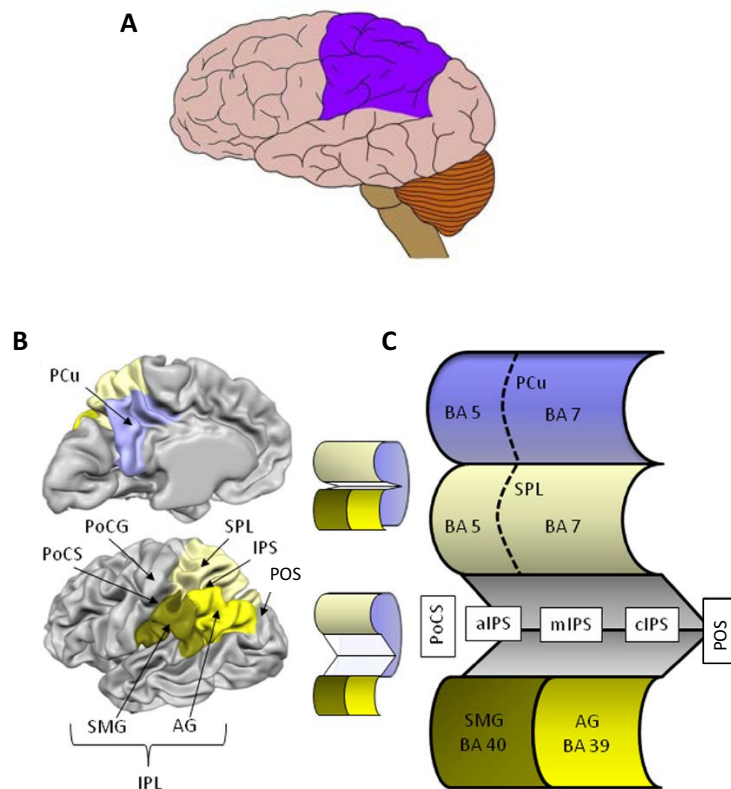
- Le traitement des informations sensori-motrices par la partie antérieure du lobe pariétal (Mountcastle, 1957)
  - L'intentionnalité, la planification et le contrôle des mouvements de préhension
  - L'utilisation des objets (praxies) (Vingerhoets, 2014)
  - Le contrôle de l'attention spatiale
  - La mémoire de travail visuelle (Vogel et al., 2005)
  - Le traitement de données chiffrées (Nieder et al., 2009)
  - L'homéostasie permettant d'assurer la stabilité de certaines fonctions mentales (Cole et al., 2014)
- La cognition sociale (Saxe et al., 2005)

La situation du PPC entre les aires visuelles et somatosensorielles le positionne parfaitement pour assurer un rôle d'intégration sensori-motrice, de planification et de contrôle des mouvements visuo- et proprio-guidés, et comme un acteur de l'attention spatiale. Ce sont sur ces aspects que la suite de ce travail va se concentrer. Nous aborderons d'abord l'anatomie des structures pariéto-frontales, en étudiant à la fois les régions corticales mais aussi les voies de communication les unissant. Nous ferons ensuite une revue du rôle de ces structures dans le contrôle des mouvements de préhension et de l'attention spatiale.

## I.1. Anatomie du PPC et des réseaux pariéto-frontaux

### I.1.1. Le cortex pariétal postérieur

Le PPC correspond à la région du lobe pariétal situé entre le gyrus post-central en avant et le lobe occipital en arrière (Fig. 1A). Il est divisé en une partie médiale qui comprend le précuneus et une partie latérale ; le sillon intrapariétal (IPS, intraparietal sulcus) divise cette dernière en deux lobules pariétaux inférieur et supérieur (LPS et LPI) (Fig. 1B). Le lobule pariétal supérieur et le précuneus comprennent deux régions cyto-architecturales différentes, l'aire 5 de Brodmann en avant et l'aire 7 de plus grande taille en arrière (Fig. 1C). La région postérieure du lobule pariétal supérieur est le cortex pariéto-occipital supérieur (SPOC), qui est délimité en arrière par le sillon pariéto-occipital, latéralement par l'IPS. Le lobule pariétal inférieur est également composé de deux aires différentes, le gyrus supramarginal (aire 40) en avant, le gyrus angulaire (aire 39) en arrière.



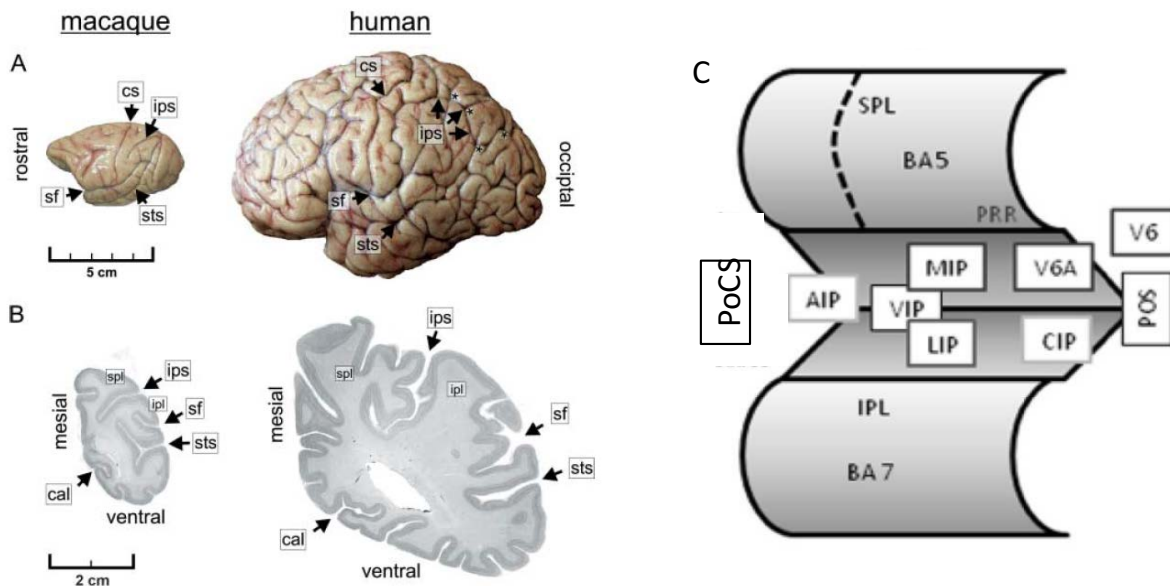
**Figure 1.** Description des composantes du cortex pariétal postérieur. (A) Situation du lobe pariétal (en violet). (B) Anatomie des différentes régions du PPC en vue médiale en haut, latérale en bas. (C) représentation schématique décrivant la segmentation selon la classification de Brodmann et les différentes parties du sillon intrapariétal. Les figures B et C sont tirées de Vingerhoets, 2014

*Pcu* : Précuneus ; *PoCG* : gyrus post-central ; *PoCS* : sillon post-central ; *SPL* : lobule pariétal supérieur ; *IPS* : sillon intrapariétal ; *POS* : sillon occipito-pariétal ; *AG* : gyrus angulaire ; *SMG* : gyrus supramarginal ; *IPL* : lobule infra-pariétal ; *BA* : aire de Brodmann



L'IPS mesure en moyenne 4,5cm de long et comprend 3 segments (Fig. 1C) : la partie antérieure (aIPS) correspond à la région initiale située à l'intersection de l'IPS et du sillon post-central, la partie médiane (mIPS) correspond à un court segment qui chemine horizontalement, et la partie postérieure ou caudale (pIPS ou cIPS) qui empreinte un chemin légèrement descendant jusqu'au sillon pariéto-occipital. La profondeur du sillon intrapariétal est variable, elle peut atteindre 3cm.

Comme de nombreuses études sur l'intégration sensori-motrice et le contrôle des mouvements de préhension ont été réalisées chez le singe, il est intéressant de souligner les analogies mais aussi les différences d'organisation cérébrale entre ces deux espèces (Fig. 2A et 2B). Macroscopiquement, le sillon intrapariétal du macaque apparaît plus fin, moins profond et dispose d'un degré de gyration moins important que le cerveau humain (Grefkes et al., 2005). Par ailleurs, il n'est pas divisé selon les mêmes aires cyto-architecturales puisque le lobule pariétal inférieur ne comprend qu'une seule aire (aire 7) tout comme le lobule pariétal supérieur (aire 5). Enfin, les différents travaux physiologiques ont identifié un nombre important de régions fonctionnelles au sein de l'IPS dont nous verrons qu'elles ont des homologies (plus ou moins importantes) avec les zones de l'IPS étudiées chez l'Homme (Fig. 2C).



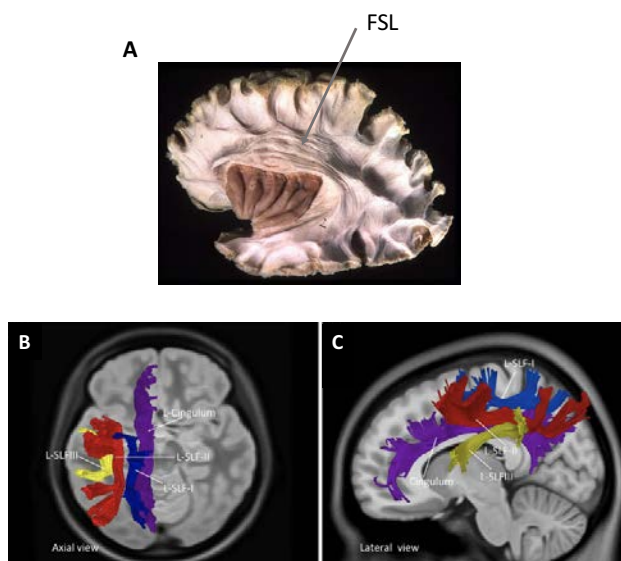
**Figure 2.** Organisation anatomique du cortex pariétal postérieur et du sillon intrapariétal entre le macaque et l'Homme. (A) anatomie macroscopique, (B) morphologie du sillon intrapariétal (IPS) et (C) segmentation fonctionnelle de l'IPS chez le singe. Tiré de Grefkes et Fink 2005 (A et B) et modifié d'après Vingerhoets 2014 (C)  
 IPS : sillon intrapariétal ; CS : sillon central ; IPL : lobule pariétal inférieur ; SPL : lobule pariétal supérieur. AIP ; MIP, CIP, LIP, VIP : parties antérieure, médiale, caudale, latérale et ventrale du sillon intrapariétal ; PRR : parietal reach region

### 1.1.2. Connexions anatomiques intra- et inter-hémisphériques du cortex pariétal postérieur

Les connexions partant du PPC sont dirigées au sein de l'hémisphère ipsilatéral mais aussi vers l'hémisphère controlatéral. Elles sont nombreuses et nous nous concentrerons ici sur celles qui nous seront utiles dans la suite de ce travail, c'est-à-dire celles issues de l'IPS et de la partie postérieure du LPS. Nous n'aborderons ici que les aspects macro-anatomiques, les données de connectivité mesurées in vivo seront abordées ultérieurement.

Les connexions intra-hémisphériques de l'IPS et du SPOC se font essentiellement vers les régions frontales via le faisceau longitudinal supérieur (FLS). Ce large faisceau d'association, présent dans les deux hémisphères, envoie des connexions dans les 4 lobes hémisphériques. La figure 3 en présente une vue anatomique et une reconstruction par tractographie qui, si elle n'en est qu'une reconstruction et non une vue anatomique, permet de mieux en identifier les composantes. Le FLS se compose de 3 branches :

- La première (FLS I) est la plus dorsale, elle relie les régions pariétales médiales (précuneus) et postérieures (SPOC) mais aussi occipitales et les régions frontales dorsales (cortex prémoteur dorsal (PMd)) ainsi que l'aire motrice supplémentaire (AMS). Il est inconstant, ses fibres étant parfois confondues avec celles du cingulum (Wang et al., 2016).
- La branche FLS II (ou dorsale) représente la partie la plus volumineuse du FLS, elle relie principalement pIPS et le gyrus angulaire au cortex PMd et préfrontal dorsolatéral (partie postérieure du gyrus frontal moyen)
- La branche FLS III (ou ventrale) reliant le gyrus supramarginal et l'aIPS d'une part au gyrus frontal inférieur (dont le cortex prémoteur ventral, PMv) et la pars opercularis d'autre part.



**Figure 3.** Faisceau longitudinal supérieur. (A) Vue anatomique. (B) et (C) Vues axiale et latérale des différentes branches du faisceau longitudinal supérieur (SLF (acronyme anglais de faisceau longitudinal supérieur) sur les parties B & C de la figure). Tiré de Wang et al. 2016.

Les connexions interpariétales se font via des fibres transcallosales, plus particulièrement dans les régions postérieures (régions 4 et 5) où elles occupent un volume important et où il existe souvent un chevauchement avec les fibres reliant chaque cortex sensoriel primaire en avant et visuel en arrière (Zarei et al., 2006).

**Points clés :**

- Le cortex pariétal postérieur est impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives, dont la planification et le contrôle des mouvements de préhension et l'attention visuo-spatiale
- Les structures antérieures et inférieures du PPC (aIPS, gyrus supramarginal) sont connectées au cortex PMv
- Les structures postérieures et supérieures (pIPS, SPOC en particulier) sont connectées au cortex PMd
- Les connexions pariéto-frontales se font via le faisceau longitudinal supérieur

## I.2. Implication du PPC dans les mouvements de préhension visuo-guidés

### I.2.1. Concepts et définitions

#### *I.2.1.1. La préhension n'est pas qu'un acte moteur : de l'intentionnalité du mouvement volontaire à la cible*

La production de mouvements volontaires dépend de processus qui peuvent être séparés en un niveau supérieur, moyen et inférieur (pour revue, voir Gracies, 2005a). Le contrôle du mouvement est aussi impacté par les mécanismes de rétrocontrôle qui surviennent au moment de leur exécution, et la réalisation de gestes finalisés fait appel à un certain nombre de capacités cognitives dont les praxies.

Le niveau de commande supérieur peut être séparé en deux unités. La première est responsable de la motivation (l'intentionnalité) du mouvement, principalement sous la dépendance des aires préfrontales et cingulaires antérieures. La seconde permet l'encodage des représentations spatiales et temporelles du mouvement, c'est-à-dire qu'elle génère les paramètres cinématiques du mouvement désiré en fonction de la cible à atteindre et de sa conformation. Cette étape de planification nécessite l'intervention d'aires associatives, permettant d'intégrer les configurations initiales du sujet et de la cible (ou de l'environnement) selon différents référentiels (cf infra), et d'interfaces sensori-motrices pour bâtir une représentation du mouvement nécessaire. Nous verrons en détail que les réseaux pariéto-frontaux jouent un rôle important à cette étape en particulier pour les

mouvements guidés par la vue. Le répertoire et les compétences praxiques interviennent à ce stade pour les mouvements signifiants.

Le second niveau de commande permet la préparation du programme moteur, c'est-à-dire la traduction opérationnelle du mouvement imaginé par le niveau supérieur en termes de timing, rapidité, intensité et durée des différentes activations musculaires nécessaires. Cette étape implique principalement les aires prémotrices, l'AMS, les ganglions de la base et le cervelet.

Le dernier niveau de la commande, dit inférieur, correspond à l'exécution du mouvement en lui-même. Cette dernière a un premier échelon central représenté par les voies motrices, principalement par le tractus cortico-spinal mais aussi par les voies motrices accessoires du tronc cérébral dont le rôle semble cependant peu important dans les préhensions chez l'Homme sain. Le second échelon est périphérique.

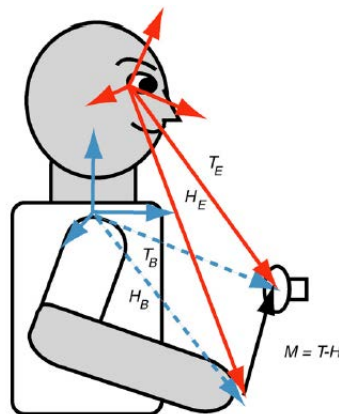
Enfin, une fois le mouvement engagé, un rétrocontrôle est mis en œuvre à partir des afférences sensorielles (proprioceptives, sensitives, visuelles, auditives, vestibulaires) pour adapter le mouvement prévu initialement aux déviations constatées.

Si une perturbation à l'ensemble de ces étapes est responsable d'un trouble du mouvement, seule une perturbation du niveau inférieur de commande (exécution) est responsable d'une paralysie. Cette remarque sera importante à considérer dans les facteurs impactant l'utilisation fonctionnelle du membre supérieur en post-AVC.

#### *1.2.1.2 Notion de référentiel et de boucle de contrôle*

La définition du référentiel de mouvement est importante car elle conditionne la nature des voies neurologiques en jeu dans la planification et le contrôle des mouvements de préhension au niveau pariétal (Buneo et al., 2006). Pour pouvoir planifier un mouvement de préhension (ou de pointage), le cerveau doit calculer la différence entre la position de départ de la main et la cible, encore appelée erreur motrice (Fig. 4). Cette erreur peut être déterminée comme la différence de positionnement dans l'espace entre la main et la cible, c'est-à-dire dans un référentiel visuel ou extrinsèque (on parle alors de mouvement visuo-guidé) ; elle peut alternativement être déterminée comme les modifications de positionnements articulaires ou d'activations musculaires nécessaires pour atteindre la cible, c'est-à-dire dans un référentiel intrinsèque ou centré sur le corps (mouvements proprioguidés). Dans le référentiel extrinsèque, l'erreur motrice correspond donc à un vecteur de déplacement (calcul du déplacement nécessaire entre la position initiale et finale en termes de déplacement spatial de la main), alors qu'il s'agit d'un vecteur de positionnement dans le référentiel intrinsèque (calcul des modifications nécessaires des positions articulaires (épaule et coude) pour permettre à la main d'atteindre la cible).

On distingue également les concepts de boucles de contrôle ouvertes et fermées. Dans le modèle de boucle ouverte ou « feed forward », il existerait une représentation interne, dynamique du mouvement qui mesure en temps réel celui-ci et prévoit son évolution. Elle est basée non seulement sur les influx moteurs mais aussi sensoriels (comparaison des signaux afférents et efférents). Ce modèle interne peut alors établir les commandes correctrices nécessaires pour ajuster ou corriger le programme moteur en cours d'exécution (valable essentiellement au début du mouvement). En effet, le délai de mise en place des boucles de rétrocontrôle (visuelles, vestibulaires, somesthésiques et proprioceptives) limite leur intervention la phase de post-production du mouvement (modèle en boucle fermée ou feedback). Ainsi, la réalisation d'un mouvement visuo-guidé nécessite de réunir des informations perceptives externes et internes codées dans des référentiels spatiaux différents de façon à construire une représentation interne du mouvement et le réaliser. Le cortex pariétal pourrait jouer ce rôle de transformation dans un référentiel commun de toutes ces informations.



**Figure 4.** Référentiels visuel (extrinsèque) en rouge et intrinsèque en bleu. Tiré de Bunéo et al. 2006

*H* : position de la main ; *T* : position de la cible ; coordonnées dans le référentiel visuel (eye-centered) ; *B* : coordonnées dans le référentiel intrinsèque (body-centered) ; *M* : erreur motrice

Nous envisagerons principalement les mouvements visuo-guidés dans la suite de ce travail. La planification et le contrôle des mouvements proprioguidés impliquent principalement le précuneus, mais aussi en partie les mêmes voies que celles que nous décrivons pour le mouvement visuo-guidé (Filimon et al., 2009).

### 1.2.1.3. Phases des mouvements de préhension

Le mouvement de préhension peut être divisé en deux composantes. D'abord, la composante de transport (reaching) permet d'amener la main au niveau de l'objet à saisir ; elle implique principalement des mouvements d'épaule (dépendants de l'espace dans lequel se situe la cible) et une extension de coude. La phase de saisie (grasping) permet une bonne orientation de la main et une ouverture adaptée des doigts (en fonction de sa taille, de son poids, de son orientation) pour autoriser

la saisie de l'objet ; elle dépend principalement de l'action des muscles contrôlant la position de l'avant-bras (prono-supination), du poignet et de la main, mais certains mouvements extrêmes peuvent nécessiter l'intervention de l'épaule (McCrea et al., 2002).

Pour que l'objet puisse être saisi le plus rapidement et efficacement possible, la cible du mouvement doit être repérée dans l'espace, la conformation de la main et des doigts doit être adéquate pour permettre la saisie, et les phases de transport et de saisie doivent être synchronisées (Jeannerod et al., 1995). Cette synchronisation est bien démontrée, puisque la perturbation d'une des phases entraîne des modifications de l'autre (Haggard et al., 1995).

### 1.2.2. Rôle des réseaux pariéto-frontaux dans les préhensions visuo-guidées

Si l'interaction entre la cinématique des deux phases des mouvements de préhension est bien établie, à la fois lors de la préparation du mouvement et de son exécution, les mécanismes neuronaux qui les sous-tendent ont fait l'objet de recherches plus récemment et la question de la spécificité des liens entre fonction et réseaux sous-jacents reste en partie ouverte. Lors de leur description initiale par Jeannerod (Jeannerod, 1984), la planification et le contrôle des deux phases ont été présentées comme relevant de deux processus indépendants : dans ce modèle, la phase de transport répond aux propriétés extrinsèques de l'objet (position, orientation) et la phase de saisie à ses caractéristiques intrinsèques (taille, forme). Nous verrons dans la suite de ce chapitre que plusieurs réseaux fronto-pariétaux sont impliqués. Nous nous focaliserons par la suite sur 2 d'entre eux, l'un reliant la partie caudale du PPC au cortex PMd, l'autre reliant la partie antérieure du PPC au cortex PMv. Il était classiquement admis que ces deux réseaux avaient chacun leur spécificité fonctionnelle pour le transport et la saisie (dans la logique de l'hypothèse initiale de Jeannerod), mais nous soulignerons les découvertes récentes qui remettent en cause cette dichotomie dans certaines configurations.

#### *1.2.2.1. Spécificités du contrôle des préhensions visuo-guidées chez le singe*

Les données acquises chez le singe ont longtemps été les seules disponibles et ont permis de faire naître les premières hypothèses chez l'Homme. Le rôle des différentes régions situées au niveau de l'IPS et à son pourtour est assez bien établi (pour revue, voir Andersen et al., 2009; Vesia et al., 2012). Un réseau dorso-médial a d'abord été mis en évidence, assurant la planification et le contrôle de la phase de transport. Ce réseau relie d'une part la partie moyenne du sillon intrapariétal (MIP), la région V6A et la parietal reach region (PRR), qui sont les homologues chez l'Homme de pIPS et SPOC, au cortex PMd. A l'opposé, la partie antérieure de l'IPS (AIP), équivalente à l'aIPS chez l'Homme, est connectée au cortex PMv et joue un rôle dans la pré-conformation de la main et la phase de saisie.

Des données plus récentes viennent rompre la stricte présentation dichotomique de ce modèle ; en effet, Fattori et al. (2010) ont montré que le réseau dorso-médial était également impliqué dans le contrôle de la phase de saisie, probablement pour permettre une bonne coordination avec la phase de transport. De la même façon, des neurones codant pour la phase de saisie ont été identifiés au sein du cortex PMd (Raos et al., 2004).

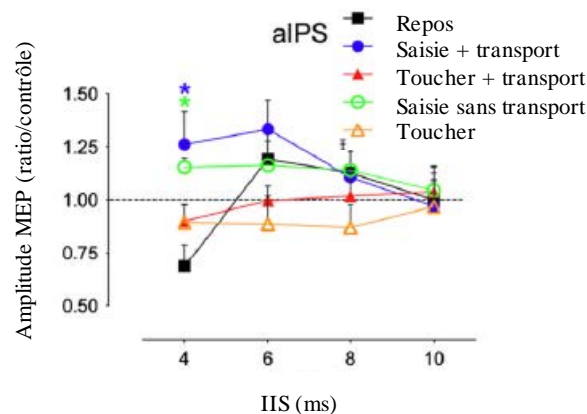
#### *1.2.2.2. Rôles de la partie antérieure du PPC et du réseau dorso-latéral*

Chez l'Homme, le réseau pariéto-frontal dorso-latéral unit l'aIPS (et la partie voisine du gyrus supramarginal) au cortex PMv puis à M1. La littérature est homogène sur le rôle de ce réseau, impliqué dans la phase de saisie des mouvements de préhension comme chez le singe (pour revue, voir Davare et al., 2011).

En imagerie fonctionnelle, il est ainsi montré qu'il existe une spécialisation fonctionnelle pour la phase de saisie au niveau de l'aIPS (Grol et al., 2007; Cavina-Pratesi et al., 2010b; Konen et al., 2013; Monaco et al., 2014). Cette spécialisation est également présente au niveau du cortex PMv (Cavina-Pratesi et al., 2010b; Konen et al., 2013). Monaco et collaborateurs (2014) ont abordé la problématique selon un angle différent, en s'intéressant à la ségrégation fonctionnelle au sein du PPC en se basant sur le référentiel objet, c'est-à-dire en étudiant les mécanismes en jeu lors de la détection spatiale de l'objet (attribué au réseau dorso-médial, cf infra) et de la discrimination de sa taille (attribuée au réseau dorso-latéral). Cette étude a confirmé l'implication principale de l'aIPS et du cortex PMv dans le traitement des caractéristiques intrinsèques de l'objet et pas dans sa localisation.

Les travaux réalisés en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ont confirmé les liens effectifs entre aIPS, PMv et M1 et en ont précisé la temporalité. D'abord, l'inactivation transitoire de l'aIPS lors de la planification du mouvement entraîne des modifications de la conformation de la main (Davare et al., 2007) et du réglage de la force de préhension (Davare et al., 2007; Rice et al., 2007; Dafotakis et al., 2008). Davare et collaborateurs ont montré que les deux perturbations étaient induites à des temps différents (la conformation de la main était perturbée lorsque l'inactivation se produisait aux alentours de 250ms avant le contact de l'objet, 150ms pour le réglage de la force) et que la latéralisation de ces deux fonctions était différente puisqu'une inactivation de la seule aIPS gauche pouvait provoquer un défaut de réglage de la force mais qu'une inactivation bilatérale était nécessaire pour perturber la conformation de la main. L'inactivation du cortex PMv provoque les mêmes difficultés (Davare et al., 2006; Dafotakis et al., 2008). Les protocoles de stimulation TMS à double impulsion (paired-pulse TMS, ppTMS) permettent d'étudier directement les liens entre aIPS, PMv et M1. Au repos, ils renseignent sur l'influence basale des aires conditionnées sur M1 ; l'aIPS (Koch et al., 2007; Koch et al., 2010; Vesia et al., 2013; Karabanov et al., 2013) comme le PMv (Davare et al., 2008) exercent une influence inhibitrice sur M1 ipsilatéral. Cette inhibition pourrait minimiser de manière bénéfique les conséquences inertielles de l'initiation d'un

mouvement sur tout mouvement alternatif qui pourrait être planifié en parallèle et en compétition. L'interaction entre l'aIPS et M1 passe par le PMv, comme cela a été démontré par des travaux utilisant un protocole de stimulations triples chocs (inactivation du PMv entre la stimulation conditionnante sur le PPC et la stimulation test sur M1) (Koch et al., 2010; Shields et al., 2016). L'inhibition de repos se transforme en facilitation (par levée de l'inhibition) durant la préparation d'un mouvement de saisie, qu'il soit associé ou non au transport de la main vers l'objet (Fig. 5) (Vesia et al., 2013).



**Figure 5.** Connectivité aIPS-M1 évaluée par un protocole de TMS double stimulation (ppTMS) au repos et lors de la planification de mouvements spécifiques (modifié de Vesia et al. 2013). La stimulation conditionnante est appliquée sur l'aIPS, le stimulus test sur M1, le ratio PEM conditionné/PEM contrôle permet de juger de l'effet inhibiteur ou facilitateur. Au repos, il existe une inhibition à un intervalle interstimulus (IIS) précoce, qui se transforme en facilitation uniquement dans les deux mouvements impliquant une saisie.

\*  $p < 0,001$  vs repos. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne.

### 1.2.2.3. Rôles de la partie postérieure du PPC et du réseau dorso-médial

Le réseau dorso-médial unit les parties moyenne et postérieure de l'IPS et le SPOC en arrière au cortex PMd en avant puis à M1. Si, conformément au modèle à deux systèmes, sa fonction était présentée comme spécifique de la phase de transport, son rôle dans certaines configurations de saisie est désormais établi grâce à l'exploration de paradigmes expérimentaux plus poussés (pour revue, voir Vesia et Crawford. 2012 et Turella et al. 2014).

#### Implication dans la phase de transport

Le rôle du réseau dorso-médial dans la phase de transport est d'abord démontré par des travaux d'imagerie fonctionnelle, en particulier pour le SPOC (Filimon et al., 2009; Cavina-Pratesi et al., 2010b; Konen et al., 2013) et pIPS (Cavina-Pratesi et al., 2010b). Cavina-Pratesi et collaborateurs ont ainsi utilisé un protocole d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) d'activation



en manipulant sélectivement, comme l'avait fait Vesia (2013), les phases de transport et de saisie. De manière intéressante, les mêmes constatations sont relevées lors de la réalisation de mouvements imaginés, ce qui appuie la présence de représentations de différents types de mouvements au sein des réseaux pariéto-frontaux (Pilgramm et al., 2016).

Contrairement à l'aIPS, peu de travaux ont utilisé un protocole d'inactivation transitoire sur le pIPS, le SPOC ou le cortex PMd. Ces études montrent tout de même un impact clair de telles interventions (sur pIPS et SPOC) sur la planification de la phase de transport (Desmurget et al., 1999; Della-Maggiore et al., 2004; Striemer et al., 2011). L'équipe de Busan a publié une série d'articles utilisant au contraire un protocole d'activation transitoire ; dans ces travaux, où le sujet devait effectuer un mouvement de pointage à droite ou à gauche après un « go » auditif en étant initialement les yeux fermés, une stimulation unique était délivrée sur le pIPS, le SPOC ou le cortex PMd à des intervalles donnés pendant la période du temps de réaction (à 25, 50 et 75% de ce temps) (Busan et al., 2009; Busan et al., 2009). La stimulation pariétale comme celle du cortex PMd à 50% du temps de réaction entraînait une amélioration du temps de réaction de la tâche de pointage, qui fait évoquer que le fonctionnement du PPC et du cortex PMd se fait au moins en partie en parallèle.

Au repos, les liens entre la partie postérieure du PPC, PMd et M1 mis en évidence par la technique de ppTMS sont différents de ceux mis en évidence pour l'aIPS, et différents si on considère les deux sites principaux (pIPS et SPOC). Une stimulation conditionnante appliquée sur le SPOC n'a pas d'effet sur M1, tandis que la stimulation de pIPS est facilitatrice (Koch et al., 2007). Cette dernière est mise en relation avec l'asymétrie de l'influence des PPC droit et gauche (Koch et al., 2011) comme nous le verrons dans la partie traitant de l'attention spatiale. Lors de la phase de préparation d'un mouvement impliquant un transport, les deux sites adoptent par contre le même comportement puisqu'une facilitation est notée pour le pIPS (Koch et al., 2008a) et SPOC (Vesia et al., 2013). Ce pattern identique ne doit cependant pas faire oublier les différences de fonction de ces deux structures : le SPOC semble encoder sélectivement les cibles à atteindre, tandis que le pIPS (et la partie adjacente du GA) est impliqué dans l'encodage des vecteurs de mouvements (Vesia et al., 2010; Vesia et al., 2012).

#### Implication dans la phase de saisie

Dans la lignée de ce qui a été découvert chez le singe (Raos et al., 2004; Fattori et al., 2010), des arguments permettent de conférer à la partie postérieure du PPC, en plus de son rôle dans la phase de transport, un rôle dans la phase de saisie et d'intégration des deux phases du mouvement (Davare et al., 2011; Grafton, 2010).

Chez l'Homme, les patterns d'activation EMG lors du mouvement donnent une première indication indirecte sur le couplage transport/saisie. Ainsi, le muscle premier interosseux dorsal (FDI, important pour les saisies fines) est activé à la fois lors de la phase de transport et la phase de saisie

des mouvements de préhension (Koch et al., 2008a), et l'excitabilité des muscles intrinsèques de la main est modifiée par le positionnement de l'épaule (Dominici et al., 2005).

Grol et collaborateurs (2007) ont été les premiers à mettre en évidence en IRMf l'implication du réseau dorso-médial dans la planification de la composante de saisie. Si celle d'un objet de petite taille n'impliquait qu'un couplage de l'aIPS avec le cortex PMv, celle d'un objet large augmentait le niveau de couplage au sein du réseau dorso-médial. Par ailleurs, les tâches de saisie plus complexes, nécessitant par exemple un choix entre différents types de prises ou des prises plus larges, sont associées à un recrutement plus important de la voie dorso-médiale (Verhagen et al., 2008; Gallivan et al., 2011; Rossit et al., 2013). Enfin, Cavina-Pratesi et collaborateurs (2010b) ont montré que le cortex PMd et l'AMS étaient activés lors des tâches de saisie.

En TMS, les données spécifiques sont plus récentes. Davare et al. ont montré qu'une inactivation transitoire du cortex PMd gauche (et pas du droit) retentissait sur le couplage entre saisie et décollage de l'objet du support (Davare et al., 2006), sous-entendant un rôle du PMd dans la coordination entre les deux phases du mouvement de préhension. Vesia et al. ont étudié l'influence directe du SPOC sur planification et le contrôle de la phase de saisie en mesurant la connectivité PPC-M1 comme ils l'avaient fait une première fois (Vesia et al., 2013) mais en diversifiant le type de tâche. Ainsi, ils ont comparé une saisie fine (objet entre pouce et index), une saisie globale (à pleine main par le dessus de l'objet) et le fait de simplement toucher l'objet (Vesia et al., 2017). Cette étude a montré que le SPOC était impliqué dans la phase de saisie de manière différente selon le type de préhension et le muscle étudié : la stimulation du SPOC avait une influence facilitatrice sur le muscle *abductor digiti minimi* (ADM) mais pas au niveau du FDI lors de la planification de saisies globales (impliquant l'ADM).

Au total, nous pouvons conclure que la planification et le contrôle de la phase de transport relèvent du réseau dorso-médial, mais que ceux de la phase de saisie reposent à la fois sur le réseau dorso-latéral et le réseau dorso-médial, dans certaines situations qui nécessitent des préhensions plus complexes pour ce dernier. Plus précisément et selon une lecture plus intégrative, la voie dorso-latérale semble impliquée dans l'encodage de la saisie, la voie dorso-médiale dans celui de la phase de transport et dans les interactions entre les deux composantes du mouvement de préhension (Turella et al., 2014).

#### 1.2.2.4. Latéralisation de la fonction du PPC

La plupart des travaux d'imagerie fonctionnelle ont rapporté une activation bilatérale du PPC lors des mouvements de préhension quel que soit le membre supérieur utilisé, même si cette activation paraissait plus importante du côté controlatéral au membre testé.

Pour l'aIPS, certains paramètres de saisie comme le réglage de la force semblent être latéralisés à gauche (Davare et al., 2007) et la connectivité effective PPC-M1 y semble plus importante (Karabanov et al., 2013). La dominance hémisphérique de l'aIPS est plus nette et s'inverse pour devenir droite lorsque les mouvements de saisie sont bimanuels (Le et al., 2013; Le et al., 2014). Cette différence pourrait être liée aux spécificités de ces deux actions : la saisie unimanuelle implique une adaptation fine de la conformation de la main qui nécessite des mouvements fins qui activent en priorité des structures hémisphériques gauches (associées en particulier aux praxies gestuelles) (Serrien et al., 2006), tandis que la saisie bimanuelle nécessite une synchronisation plus importante entre membres inférieurs qui est associée à l'activation de structures droites comme la jonction temporo-pariétale, l'AMS et le cortex PM (Serrien et al., 2006; van den Berg et al., 2010). En ce qui concerne la phase de transport, le degré de spécialisation hémisphérique semble moins important (Vesia et al., 2012). Il existe en fait un gradient rostro-caudal de spécialisation au sein du PPC : le degré de latéralisation est ainsi d'autant moins important que l'on se situe dans la partie antérieure du PPC (Blangero et al., 2009; Vesia et al., 2010).

### *1.2.3. Autres arguments témoignant de l'influence du PPC sur M1 et le mouvement chez le sujet sain*

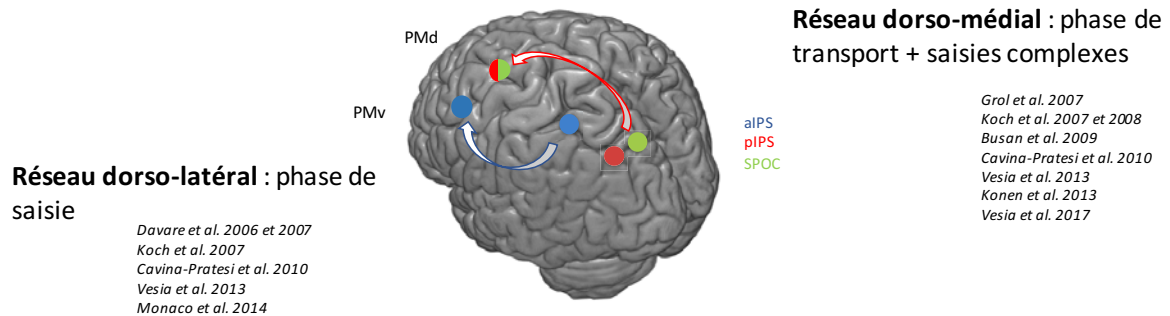
La stimulation directe du PPC semble avoir un impact sur l'excitabilité de M1. Une modulation excitatrice par tDCS anodale entraîne ainsi une majoration de l'excitabilité de M1 et une réduction de l'inhibition intracorticale de courte latence (SICI). A notre connaissance, aucune donnée n'existe concernant l'évolution de l'excitabilité de M1 après inhibition du PPC controlatéral. Par ailleurs, l'exercice musculaire entraîne une majoration de la perfusion du PPC (Struppler et al., 2007) et paraît être un facteur inducteur de plasticité de la connectivité PPC-M1 (Karabanov et al., 2012). Ce dernier travail, en monitorant la connectivité PPC-M1 par EEG, a notamment montré l'importance des interactions pariéto-motrices au début de l'entraînement sensori-moteur pour permettre d'intégrer les informations sensorielles et de produire un mouvement cohérent (apprentissage). Enfin, la modulation du PPC est susceptible de modifier les paramètres du mouvement : Krause et al. (2012) ont pu démontrer que le timing sensori-moteur était modifié par une stimulation rTMS inhibitrice sur le PPC gauche, et Chao et al. (2015) ont prouvé qu'un protocole de paired-associated stimulation (PAS, cf V.1.4.1.) cortico-cortical entre PPC et M1 améliorerait la connectivité PPC-M1 sans toutefois modifier, chez des sujets sains, les performances à un test de dextérité (le Purdue Pegboard Test) dont les résultats étaient toutefois normaux à l'évaluation initiale.

Ces arguments témoignent des relations étroites entre le PPC et M1 en plus de leur fonctionnement coordonné au sein des réseaux pariéto-frontaux.

**Points clés :**

- La préhension n'est pas qu'un acte moteur, sa planification repose sur un processus d'ordre cognitif complexe impliquant les réseaux pariéto-frontaux.
- Les réseaux pariéto-frontal dorso-latéral (aIPS-PMv-M1) est impliqué dans la phase de saisie.
- Le réseau pariéto-frontal dorso-médial (pIPS/SPOC-PMd-M1) est impliqué dans la phase de transport, lors des saisies complexes et la coordination entre les deux phases des mouvements de préhension.

La figure 6 illustre ces deux derniers points



**Figure 6.** Illustration de l'implication des réseaux pariéto-frontaux dans les deux phases du mouvement de préhension

### I.3. Attention spatiale et implication du PPC et des réseaux pariéto-frontaux

Comme la suite de ce travail a une dimension clinique portée sur la négligence spatiale, qui correspond à une atteinte de l'attention sélective, l'objectif de cette partie sur l'attention spatiale n'est pas de reprendre en détail les différents modèles attentionnels, mais de comprendre ce qu'est l'attention spatiale, quels sont les principaux modèles qui la sous-tendent, et au sein de ceux-ci quel rôle peuvent jouer le PPC et les réseaux pariéto-frontaux.

#### I.3.1. Définitions et concepts

Les processus attentionnels peuvent être considérés selon deux dimensions (Zomer et al., 1994) : une dimension quantitative (l'intensité) et une autre qualitative (la sélectivité). L'intensité correspond au fait qu'un individu peut être plus ou moins attentif à une tâche : il ne doit pas forcément être attentif à un ou plusieurs stimuli en particulier, mais le rester sur une période de temps plus ou moins longue et être prêt à réagir à un stimulus. L'intensité comprend l'alerte phasique, l'alerte tonique, la vigilance et l'attention soutenue. A l'opposé, la sélectivité correspond aux ressources attentionnelles allouées de manière spécifique vers une ou des informations pertinentes de l'environnement (Broadbent, 1958). Le sujet peut ainsi avoir à porter son attention sur un stimulus

particulier (attention sélective ou focalisée) ou sur plusieurs en même temps (attention divisée). Ce processus nécessite un tri des informations pertinentes qui peut venir de l'individu (recherche d'une cible particulière par exemple) ou de l'environnement (détection d'un danger ou d'un visage familier). Certains auteurs classent l'attention spatiale comme un sous-type particulier d'attention, au même titre que les divisions que nous venons d'aborder. Nous la considérerons plutôt comme une modalité attentionnelle parmi les autres qui peut comporter l'ensemble des caractéristiques qualitatives et quantitatives énoncées ci-dessus.

La négligence spatiale est un déficit de l'attention sélective, raison pour laquelle nous nous concentrerons sur cette modalité dans la suite de ce chapitre. Pour pouvoir avancer et avant de s'intéresser aux principaux modèles de l'attention spatiale sélective, il est important de définir les notions d'attention endogène et exogène. L'attention endogène correspond aux processus d'orientation volontaire de l'attention par le sujet (mécanisme top-down) ; elle dispose de certains mécanismes de contrôle et reste sous l'influence de la motivation du sujet et de sa mémoire de travail. L'attention exogène correspond à la capture réflexe et automatique de l'information indépendamment de la volonté (mécanisme bottom-up) du sujet sous réserve que cette information soit simple. Nous verrons ultérieurement (partie IV.2) que la négligence implique davantage l'attention exogène qu'endogène.

Enfin, à côté de la notion d'attention, il faut définir celle de niveau d'éveil (arousal) car celui-ci impacte les performances en attention spatiale. L'éveil peut être défini comme un état global de réactivité physiologique du sujet, qui va du coma à un état d'excitation important (Eysenck, 1982; Robbins, 1997; Coull, 1998). Il dispose d'un double mécanisme de contrôle (Eysenck, 1982) : le premier, passif, physiologique et de bas niveau, peut être modulé activement par un second d'ordre cognitif lorsqu'il est mis en défaut (par exemple avec la fatigue ou lorsqu'il existe des distracteurs). La fonction d'éveil a depuis longtemps été attribuée à la formation réticulée ascendante mais elle relève également de larges projections sur le tronc cérébral et les hémisphères (et pour ce qui est davantage notre sujet sur les réseaux pariéto-frontaux) (Collins et al., 1997; Corbetta et al., 2002). La confusion entre les termes français vigilance et éveil dont le sens est identique rend difficile pour les francophones la distinction entre l'« arousal » qui définit un état de veille par rapport au sommeil ou au coma et la « vigilance » qui se rapproche plus du concept défini auparavant d'alerte tonique avec des composantes cognitives ou comportementales. Toutefois, même dans la littérature de langue anglaise, une confusion fréquente entre les 2 concepts est faite.

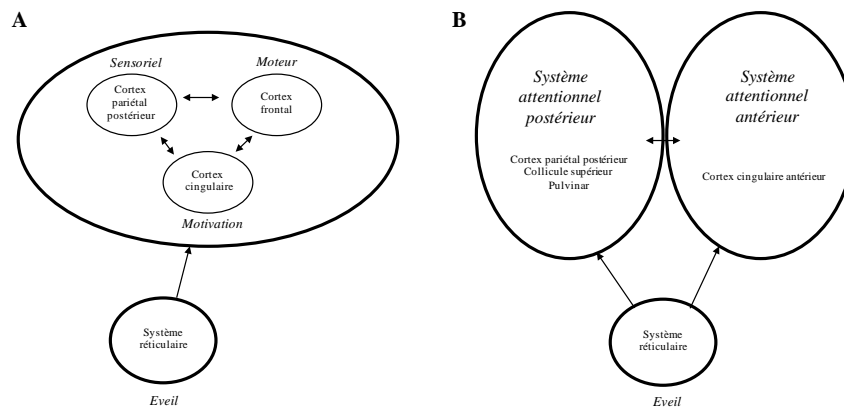
### 1.3.2. Modèles cognitifs de l'attention spatiale

L'idée n'est pas ici de décrire exhaustivement les différents modèles attentionnels tant ils sont nombreux et que ce travail se focalise sur les aspects impactés dans la négligence spatiale. Nous nous focaliserons principalement sur les modèles cognitifs anatomo-fonctionnels qui nous permettront de

mettre en perspective la suite de ce travail. Le modèle le plus récent, celui de Corbetta, sera présenté isolément car il a été construit sur la base de données de connectivité cérébrale qui seront un des axes principaux de la suite de ce travail.

### 1.3.2.1. Premiers modèles de l'attention spatiale

Le modèle de *Mesulam* (Fig. 7A) fait une distinction entre les composantes sensorielle (représentationnelle) et motrice des processus d'attention, et distingue 3 pôles de traitement (Mesulam, 1981) : les régions pariétales seraient impliquées dans la construction d'une représentation sensorielle de l'espace, les régions prémotrices et préfrontales dans les aspects exploratoires et moteurs (réponses motrices aux stimuli) et enfin le cortex cingulaire serait impliqué dans les aspects motivationnels (le stimulus est-il pertinent ou non ?). Le fonctionnement de ce tripôle est influencé par le niveau d'éveil principalement sous-tendu par l'activité de la formation réticulée ascendante. Mesulam a également proposé des connexions entre ces structures via le thalamus et le striatum.



**Figure 7.** Modèles de l'attention spatiale selon Mesulam (A) et Posner (B). Adapté de Coull, 1998

Selon *Posner* (Fig. 7B), l'attention sélective implique trois étapes lorsque le sujet doit focaliser son attention vers un emplacement spatial donné (Posner et al., 1990) : le désengagement de l'emplacement spatial précédent, le déplacement du focus attentionnel et finalement l'engagement vers un nouvel emplacement spatial. Ces trois étapes de contrôle de l'attention sélective seraient gérées par un réseau attentionnel postérieur, composé du lobe pariétal (désengagement), du colliculus supérieur (stratégies de déplacement de l'attention) et du pulvinar (engagement). L'attention sélective nécessite toutefois des processus de détection et d'exploration de l'espace, et un système attentionnel antérieur est donc jumelé au pôle postérieur, il comprend l'AMS et le gyrus cingulaire antérieur. Posner propose enfin comme Mesulam une influence de chacun des systèmes par le niveau d'éveil (formation réticulée ascendante).

Le modèle triangulaire de LaBerge se base sur les modèles psychologiques de traitement de l'information entrante pour en proposer un support anatomique (LaBerge et al., 2000). Dans ce modèle, les régions préfrontales seraient impliquées dans le contrôle attentionnel (sélection, préparation, maintien, modulation) tandis que les régions postérieures (pariétales) assureraient l'expression de l'attention permettant de sélectionner les informations pertinentes parmi les distracteurs. Comme dans le modèle de Posner, le pulvinar tient un rôle important en assurant le filtrage attentionnel (inhibition de l'information non pertinente et rehaussement de l'information importante).

Enfin, Kinsbourne propose qu'il existe une influence inter-hémisphérique entre systèmes attentionnels de chaque hémisphère, qui s'inhibent l'un l'autre, mais l'influence du système gauche serait légèrement plus importante que celle du droit (Kinsbourne, 1970; Kinsbourne, 1977).

Ces modèles, bien qu'ils aient chacun leurs spécificités, insistent sur le rôle des aires pariétales et frontales sur le contrôle de l'attention, et sur l'importance des liens inter-hémisphériques entre systèmes attentionnels. Ces modèles ne permettent pas d'expliquer pleinement les mécanismes spécifiques au contrôle endogène et exogène de l'attention.

### *1.3.2.3. Implication des réseaux pariéto-frontaux dans le contrôle de l'attention spatiale : le modèle de Corbetta et Shulman*

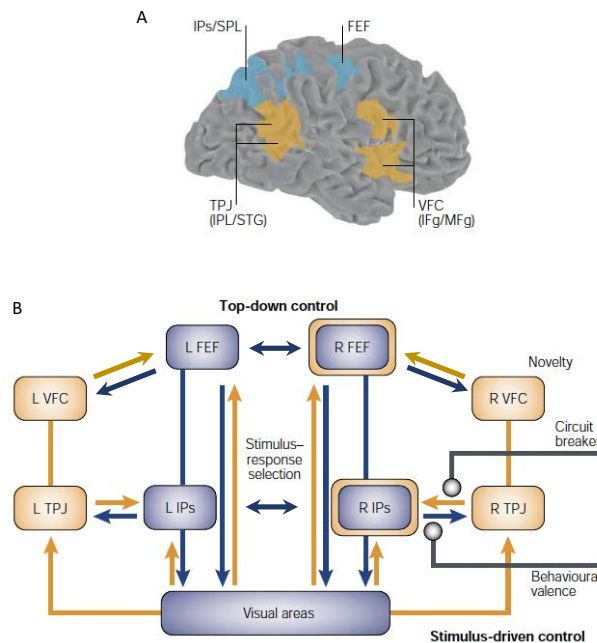
Le rôle du PPC et des réseaux pariéto-frontaux a été plus récemment souligné et renforcé par les études de connectivité en imagerie fonctionnelle et par des méthodes électrophysiologiques. Ces travaux ont confirmé que l'attention n'était pas contrôlée par un système unique mais est le produit de l'action de nombreux systèmes interagissant entre eux. La présentation qui va suivre est orientée vers le modèle développé par Corbetta et Shulman (Corbetta et al., 2002) et des données récentes d'études en TMS, et servira de base principale pour guider la suite de ce travail concernant la négligence spatiale.

#### *Réseaux attentionnels dorsal et ventral*

Les premières études d'imagerie fonctionnelle orientées vers l'étude de l'attention spatiale ont utilisé la tomographie par émission de positons. Bien que présentant de nombreuses limites, notamment sur le plan de la définition temporelle, cette technique a permis de mettre en évidence que le traitement attentionnel visuel ne se limitait pas aux aires occipitales mais s'étendait en avant vers les aires pariétales, et que les patterns d'activation variaient selon les caractéristiques de la cible (Corbetta et al., 1990; Petersen et al., 1994). Les premières études en IRMf qui restent de définition temporelle de l'ordre de la seconde ont mis l'accent sur l'implication du lobe pariétal dans les processus de traitement attentionnel, et ont pointé les différences de pattern d'activation en fonction du type de

tâche attentionnelle : pour résumer, les tâches nécessitant une exploration ou la détection de stimuli attendus activaient le pIPS, le gyrus angulaire et les régions frontales dorsales, les tâches consistant en la détection de stimuli non-attendus activaient davantage la jonction temporo-pariétale (pour revue, voir Cohen, 2013).

Corbetta et Shulman (2002) ont fait la synthèse des différentes études portant sur l'indication spatiale lors de l'attente d'une cible, la détection de la couleur ou du mouvement, la localisation d'une cible et la réorientation spatiale vers des cibles non attendues, pour proposer un modèle de l'attention spatiale. Ce modèle est composé de deux réseaux distincts mais interagissant entre eux, qui traitent les aspects endogènes (top-down, reflétant les processus cognitifs d'orientation volontaire de l'attention) et exogène (bottom-up) de l'attention (Fig. 8).



**Figure 8.** Modèle neuro-anatomique de l'attention spatiale selon Corbetta et Shulman. (A) localisation des aires cérébrales participant à chacun des réseaux et (B) modélisation. Modifié d'après Corbetta et Shulman 2002.

Les aires représentées en bleu appartiennent au réseau attentionnel dorsal (sillon intrapariétal et lobule pariétal supérieur (IPs) et aires frontales dorsales (FEF), celles en orange au réseau attentionnel ventral (jonction temporo-pariétale (TPJ) et aires frontales ventrales (VFC, gyrus frontal inférieur et moyen). En gris sont symbolisées les deux principales influences entre réseaux droits : le coupe circuit (circuit-breaker) et l'influence top-down permettant de peser la pertinence du stimulus (behavioural valence). R=droit, L=gauche.

Le premier réseau est appelé réseau attentionnel dorsal (RAD). Il partage la plupart de ses composantes avec le réseau pariéto-frontal dorso-médial que nous avons décrit précédemment, puisqu'il relie via le FLS les régions supérieures et postérieures du PPC (pIPS, SPOC, gyrus angulaire et partie postérieure du lobule pariétal supérieur) aux régions frontales dorsales, prémotrices (PMd) et préfrontales, qui correspondent à l'équivalent chez le singe du champ oculomoteur frontal



(frontal eye field, FEF). Ce réseau, représenté au sein de chaque hémisphère, est impliqué dans l'orientation volontaire du contrôle attentionnel (attention endogène ou top-down), mais intervient également dans la discrimination des caractéristiques des cibles et la mémoire de travail visuelle. Ce réseau se rapproche des pôles pariétal et frontal du modèle de Mesulam.

Le second réseau, le réseau attentionnel ventral (RAV), qui est fortement latéralisé à l'hémisphère droit, relie la jonction temporo-pariétale aux aires frontales ventrales. Il est impliqué dans la détection automatique de stimuli pertinents et rares de l'environnement non attendus indépendamment de leur localisation, de leur modalité de présentation et du type de réponse demandé : le RAV réoriente donc l'attention mais non nécessairement spatialement. En d'autres termes, il assure l'orientation exogène de l'attention (bottom up).

Ces deux réseaux sont certes séparés dans leurs constituants, mais ils n'en communiquent pas moins entre eux et leur fonctionnement est interdépendant. Tout d'abord, la détection d'un stimulus pertinent par le système ventral peut entraîner une modification des processus attentionnels endogènes ; par exemple, le comportement top-down de recherche spatiale va être interrompu par la survenue d'une alarme qui inévitablement va réorienter le comportement dans des aspects différents selon le sens qu'on porte au signal (dans le cas d'une alarme incendie, la réponse ne sera pas la même pour un pompier et un simple sujet). Cette fonction de coupe-circuit, qui permet d'interrompre les activités en cours, semble portée par le RAV droit et est une des clés du développement de la négligence spatiale après une lésion cérébrale. Par ailleurs, le jugement du niveau de pertinence nécessite que le réseau dorsal fournisse des informations en amont au réseau ventral, soit directement soit indirectement via les aires visuelles. Des voies de communication entre réseaux semblent être présentes au niveau pariétal mais aussi frontal (He et al., 2007; Asplund et al., 2010; Vossel et al., 2014).

Depuis la présentation de ce modèle, le fonctionnement uniquement bottom-up du RAV et en particulier de la jonction temporo-pariétale a été nuancé par certains auteurs. Ainsi, la spécificité du RAV dans la réorientation de l'attention est remise partiellement en cause, tout comme son caractère purement latéralisé à droite (Geng et al., 2013), et les études de connectivité effective ont montré qu'aucun des deux réseaux ne pouvait contrôler les différents processus attentionnels isolément : l'interaction entre les deux réseaux joue un rôle majeur dans le contrôle dynamique de l'attention (Vossel et al., 2014; Parlatini et al., 2017).

#### *Données issues des études en TMS*

Le rôle de l'IPS et du LPS, deux constituants du RAD, dans les différents processus de l'attention volontaire a été étayé par plusieurs études en TMS utilisant principalement une méthodologie d'inactivation transitoire ou de modulation en rTMS avec mesure des effets offline (cf V. 1). La littérature sur le sujet est abondante ; il n'y a nulle prétention d'en faire ici une revue

complète, mais de pointer les principaux travaux permettant d'étayer le rôle du PPC dans le traitement attentionnel. Pour plus de détails, le lecteur pourra se reporter aux revues suivantes (Rushworth et al., 2006; Donaldson et al., 2015).

D'abord, le rôle de pIPS/SPL dans les stratégies de recherche visuelle a été souligné (Ashbridge et al., 1997), mais il paraît secondaire par rapport au rôle des structures préfrontales et prémotrices dorsales (O'Shea et al., 2004). Par ailleurs, le timing d'intervention du PPC semble être postérieur à celui des structures frontales et se rapproche davantage de celui du cortex visuel (Ashbridge et al., 1997). Lors d'une tâche de Posner (détection de stimuli cibles en fonction de la modalité d'indication, faisant appel à l'attention endogène ou exogène), une inactivation de pIPS/SPL entraîne une diminution des performances seulement lorsque la tâche est précédée d'un indicage endogène (Chambers et al., 2004). Quelques travaux ont par ailleurs étudié le rôle de la jonction temporo-pariétale (JTP) et de l'IPS dans les processus d'attention endo- et exogène. Ces travaux confirment un rôle prépondérant de la JTP droite dans les processus de traitement exogènes (Chica et al., 2011; Chang et al., 2013) et de l'IPS dans les processus endogènes (Chica et al., 2011). Les études en TMS prètent dans leur grande majorité une dominance au PPC droit dans les processus d'attention spatiale (Fierro et al., 2000; Müri et al., 2002; Chambers et al., 2004; Koch et al., 2011), mais certains auteurs ne l'ont pas mise en évidence (Killington et al., 2016). L'étude de Koch, utilisant un protocole de ppTMS, est particulièrement démonstrative ; en effet, l'inactivation transitoire du PPC droit avant la mesure de connectivité pIPS-M1 du côté gauche provoquait une réduction de la facilitation habituellement observée à un intervalle inter-stimulus (IIS) de 6ms, tandis que la manipulation inverse n'entraînait aucune modification. L'importance de ce déséquilibre était corrélée à celle du phénomène de pseudo-négligence observé chez le sujet sain, qui correspond à la présence d'un biais spatial minime vers la gauche lors d'un test de bissection. Dans la même étude, une expérience complémentaire a montré que la communication interpariétale se faisait via des fibres courtes passant par les portions 4 et 5 du corps calleux.

**Points clés :**

- L'attention spatiale est une modalité de l'attention sélective.
- Il existe de nombreux modèles cognitifs de l'attention spatiale, qui ont chacun leurs spécificités, mais qui insistent tous sur le rôle des aires pariétales et frontales dans le contrôle de l'attention, et sur l'importance des liens inter-hémisphériques entre systèmes attentionnels.
- Le modèle neuro-anatomique de Corbetta et Shulman décrit un réseau attentionnel ventral, impliqué dans les processus exogènes de l'attention spatiale, et un réseau attentionnel dorsal impliqué dans les processus attentionnels endogènes.
- L'influence inter-hémisphérique du PPC peut être évaluée indirectement par un protocole de ppTMS.

## **II. Troubles de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale post-AVC**

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la première cause de handicap acquis non traumatique de l'adulte. Touchant chaque année environ 130 000 personnes en France, les AVC ont un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans (Fery-Lemonnier, 2009). Ils représentent par ailleurs une des principales causes de mortalité en France (le plus souvent dans le cadre de complications secondaires).

Dans les suites d'un AVC, environ la moitié des patients présentent des séquelles (toutes natures confondues). Environ 30% sont hospitalisés en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) au décours de leur prise en charge en soins de courte durée où la dépendance physique des patients post-AVC y est en moyenne 50% plus élevée que celle des autres patients qui y sont accueillis. Les séquelles demeurent importantes puisqu'en fin de séjour la proportion de personnes très dépendantes physiquement est de 43% et environ un sujet sur cinq reste définitivement dépendant d'un fauteuil roulant. En terme de handicap, plus de 225 000 personnes étaient reconnues en 2009 en affection de longue durée pour « accident vasculaire cérébral invalidant » par le régime général de l'assurance maladie (Fery-Lemonnier, 2009). L'impact financier de l'AVC sur le système de santé est considérable, il correspond à une dépense annuelle d'environ 8,3 milliards d'euros dont 2,4 milliards d'euros pour le secteur médico-social (Fery-Lemonnier, 2009).

Les limitations d'activité et les restrictions de participation (ou handicap) post-AVC peuvent être liées à une combinaison variable de déficiences physiques (neuromotrices, sensorielles, troubles de coordination...), cognitives, comportementales et thymiques auxquelles viennent s'ajouter le poids des comorbidités (cardio-vasculaires en particulier) fréquentes dans la population post-AVC (Hochstenbach et al., 1996).

Les troubles de préhension (sur le plan physique) et les troubles visuo-spatiaux (sur le plan cognitif), sur lesquels nous allons focaliser la suite de ce travail, sont deux problèmes fréquents et majeurs après un AVC, qui peuvent impacter fortement la récupération et l'autonomie post-AVC, et qui représentent ainsi des enjeux importants dans la prise en charge rééducative et réadaptative.

### II.1. Les troubles de la fonction du membre supérieur post-AVC

#### II.1.1. Epidémiologie et retentissement

Les difficultés d'utilisation du membre supérieur sont fréquentes après un AVC, et malgré de récents progrès dans les approches thérapeutiques, leur récupération reste moins importante qu'au

membre inférieur. On estime ainsi que si 65 à 85% des patients vont pouvoir récupérer des capacités de marche (Jørgensen et al., 1995), seuls 5% vont récupérer une fonction optimale du membre supérieur (Kwakkel et al., 2003), et la plupart ne pourront utiliser leur membre supérieur parétique dans les activités de la vie quotidienne. Les caractéristiques d'utilisation du membre supérieur, et en particulier de la main, font qu'un niveau de récupération élevé doit être acquis pour considérer que l'usage du membre est aussi fonctionnel et important qu'avant l'AVC ; ainsi, Flemming et al. avaient montré que les patients devaient atteindre un seuil de 54/57 à l'Action Research Arm Test (ARAT) pour considérer un membre comme autant fonctionnel qu'avant la lésion (Fleming et al., 2014). Par ailleurs, la récupération de l'autonomie dans les activités élémentaires de la vie quotidienne dépend de la récupération motrice, en particulier de celle du membre supérieur (Veerbeek et al., 2011). Enfin, au-delà des limitations d'activités qu'ils engendrent, les troubles de préhension ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients post-AVC (Franceschini et al., 2010; Morris et al., 2013).

Pour toutes ces raisons, la prise en charge des troubles de préhension constitue un enjeu de rééducation majeur pour le patient comme pour les acteurs de sa prise en charge.

La plupart des patients montrent une part de récupération spontanée qui, comme au membre inférieur, adopte une cinétique logarithmique : le taux de récupération motrice et fonctionnelle est ainsi plus important dans les premiers mois post-AVC (3 à 6) et atteint ensuite un plateau (Kwakkel et al., 2006; Ng et al., 2007; Langhorne et al., 2009). La récupération se fait par ailleurs classiquement en suivant un gradient proximo-distal en cas d'atteinte hémisphérique. Ces données, valables à l'échelle d'une population, restent cependant à nuancer à l'échelon individuel car la variabilité des profils de récupération est importante. Enfin, même à la phase chronique, le niveau de récupération peut être influencé par l'entraînement.

### II.1.2. Facteurs entrant en jeu dans la genèse des troubles de préhension

Si la déficience motrice est la principale à l'origine des troubles fonctionnels du membre supérieur après un AVC, il est important de souligner qu'elle n'est pas la seule impliquée. La fonction ne dépend en effet pas seulement de l'exécution d'un programme moteur, mais également de l'intention, de la planification, de la programmation, de la coordination et du contrôle du mouvement (cf partie I.2.1). Les mécanismes physiopathologiques axés sur l'analyse des modifications de connectivité cérébrale seront abordés spécifiquement dans le chapitre V. de cette partie théorique.

Les troubles de l'intentionnalité du mouvement sont une des composantes du syndrome dysexécutif qui peut résulter par exemple de lésions frontales (Trevena et al., 2002). Les lésions bipallidales et bithalamiques sont également pourvoyeuses de telles difficultés (Vijayaraghavan et al., 2002). Enfin, les troubles thymiques, fréquents après un AVC (Robinson et al., 2016), sont associés à un ralentissement idéo-moteur qui peut impacter l'intentionnalité du geste. Les troubles de

planification du mouvement, survenant le plus souvent après une lésion frontale ou pariétale, correspondent aux tableaux d'apraxie, c'est-à-dire à un trouble de réalisation de gestes finalisés ne pouvant être expliqué par une autre atteinte physique (motrice, sensorielle) ou cognitive (agnosie). Enfin, les troubles de l'intégration des afférences peuvent être à l'origine de difficultés de planification motrice ; c'est le cas par exemple des aspects moteurs de la négligence spatiale (cf infra).

Par ailleurs, des troubles de la programmation motrice peuvent être observés aux décours d'un AVC. Ils sont ainsi principalement présents au décours de lésions cérébelleuses (responsables du syndrome du même nom) ou de lésions de l'AMS ou du cortex PM. Les syndromes parkinsoniens vasculaires relèvent davantage d'une charge lésionnelle importante au sein des noyaux gris centraux et de la substance blanche (atteinte multi-lacunaire) (Korczyński, 2015) que des conséquences d'une lésion responsable de troubles moteurs.

Les troubles de l'exécution motrice vont être abordés au-delà de la seule sortie motrice. En effet, après une lésion du système nerveux central, la production du mouvement est la résultante entre des forces génératrices du mouvement (mise en jeu séquentielle de muscles agonistes au mouvement) et de forces s'y opposant (hypertonie pyramidale et modifications musculaires).

La parésie représente l'incapacité ou la difficulté pour le sujet à recruter des unités motrices pour produire un mouvement volontaire (Gracies, 2005a). Elle ne correspond pas seulement à une perte de force musculaire, mais aussi à un trouble de la sélectivité de l'activation musculaire. Ainsi, le sujet va éprouver des difficultés à recruter spécifiquement un muscle ou un groupe musculaire ; un exemple typique est la survenue d'une flexion d'épaule et de coude lors d'une tentative de mobilisation du poignet et des doigts. Lors des mouvements globaux de préhension (ou à minima un mouvement de pointage), ce défaut de sélectivité est à l'origine de schémas dit « syncinétiques » dont le plus classique se fait en abduction, rotation interne d'épaule et flexion du coude lors des tentatives de pointage en avant. La physiopathologie de ce défaut de sélectivité est également liée à la présence de cocontractions spastiques.

L'hypertonie pyramidale représente un spectre de manifestations hypertoniques associées au syndrome pyramidal et va bien plus loin que la seule spasticité à laquelle elle est parfois résumée. Ces manifestations, dont il existe 3 formes principales, ont toutes en commun de provoquer une activation musculaire d'un antagoniste au mouvement souhaité et donc un frein à ce dernier (Gracies, 2005b). La spasticité au sens propre du terme est définie comme un trouble moteur caractérisé par une augmentation ou une exagération du réflexe d'étirement, vitesse dépendante, associée à une augmentation des réflexes ostéotendineux (Lance, 1980) ; elle reste principalement une constatation d'examen clinique, son retentissement sur les activités de préhension paraît peu important sauf si les mouvements se font à vitesse rapide. La dystonie spastique correspond à une contraction musculaire tonique (c'est-à-dire maintenue dans le temps) d'un muscle en absence de commande volontaire et en absence d'étirement phasique ; elle est impliquée dans la constitution du pattern spastique

classiquement observé en position debout (adduction-rotation interne d'épaule, flexion de coude, pronation, flexion de coude et des doigts) et peut représenter une gêne à l'initiation de la production du mouvement. Les cocontractions spastiques correspondent à une contraction inappropriée d'un antagoniste au mouvement lors de la commande volontaire sur un agoniste et, dans son acception stricte, sans étirement phasique de l'antagoniste (et donc sans mouvement). Cependant, elles se conçoivent également lors d'un mouvement et semblent représenter la forme la plus gênante d'hypertonie lors des mouvements de préhension. Elles sont par ailleurs, en association avec la fatigabilité musculaire secondaire à la parésie, responsable d'un épuisement progressif d'un mouvement répété.

Les modifications musculaires intrinsèques (rétractions des enveloppes, réduction de longueur des fibres, infiltration fibreuse et graisseuse...) provoquent une résistance « passive » au mouvement.

Enfin, les troubles de mécanismes de contrôle rétroactif (feedback) sont principalement liés à une atteinte proprioceptive, sensitive, visuelle ou vestibulaire.

En conclusion, même si la parésie est le principal facteur en jeu, les mécanismes potentiellement impliqués dans les troubles de l'utilisation fonctionnelle du membre supérieur sont nombreux. Il faut ajouter à ceux-ci un mécanisme cognitif adaptatif délétère qui renforce la faible opportunité d'utilisation du membre supérieur : le non-usage acquis. Ce dernier correspond à un trouble cognitif d'apprentissage aboutissant à une réduction comportementale de l'activation du membre supérieur qui aggrave la part parétique et est associée à une plasticité cérébrale délétère (réduction des zones de représentations corticales du cortex sensori-moteur).

### II.1.3. Principes d'évaluation des troubles neuromoteurs et fonctionnels du membre supérieur parétique

L'évaluation du membre supérieur du patient hémiparétique peut prendre des aspects très divers en fonction de ses objectifs et des dimensions testées. Après une revue générale des différents moyens d'évaluation, nous n'aborderons en détail que les concepts qui ont été utilisés dans le cadre de ce travail. Les conséquences d'une pathologie doivent se concevoir dans le cadre de la Classification Internationale du Fonctionnement (CIF), qui les séparent en 3 niveaux principaux. La déficience correspond ainsi à une perte d'une structure ou d'une fonction, les limitations d'activité aux difficultés pour réaliser les activités élémentaires ou élaborées de la vie quotidienne, et les restrictions de participation les conséquences des deux premières lorsque le sujet est dans son environnement. Nous avons évalué dans le cadre de ce travail les deux premières dimensions.

L'évaluation des déficiences secondaires à l'AVC peut d'abord se concevoir en les mesurant sélectivement ou en analysant globalement la qualité du mouvement. Dans la première approche, on

peut par exemple évaluer la déficience motrice par muscle ou groupe musculaire en mesurant la force musculaire (testing manuel, dynamométrique) ou les amplitudes articulaires actives, la spasticité lors de mobilisations passives (échelle d'Ashworth ou de Tardieu), les amplitudes articulaires passives, la sensibilité superficielle et profonde... La seconde approche intègre les différentes déficiences pour mesurer la qualité globale du mouvement. Certaines évaluations sont très globales, comme l'échelle d'Enjalbert ou la classification des stades de récupération de Brunnstrom. L'échelle de Fugl-Meyer (FMA) est une évaluation spécifiquement validée chez le patient AVC qui mesure les déficiences dans 5 domaines : moteur, sensitif, équilibre, amplitudes articulaires et douleur (Fugl-Meyer et al., 1975). Sa partie motrice se divise en une évaluation du membre supérieur (/66) et une autre du membre inférieur (/36), testant à la fois des mouvements isolés (prono-supination), multi-articulaires (main sur oreille ipsilatérale) et les préhensions basiques. Ses propriétés psychométriques sont satisfaisantes et elle reste l'échelle de déficience la plus utilisée dans le contexte de la déficience motrice post-AVC. L'évaluation des déficiences du membre supérieur fait enfin appel à des méthodes instrumentales d'analyse du mouvement que nous détaillerons ultérieurement.

L'évaluation du niveau de fonction du membre supérieur (niveau des activités de la CIF) peut elle-même se faire de différentes façons (Lemmens et al., 2012). Elle peut d'abord reposer sur des tests (au sens d'une évaluation directe de capacités et performances de préhension) utilisant des objets de la vie courante (Frenchay Arm Test, ARAT, Wolf Motor Function Test...) ou non (Box and Blocks Test, test des 9 chevilles...). Elle peut s'appuyer d'autre part sur des questionnaires, qui permettent d'évaluer le degré d'utilisation de la fonction dans la vie quotidienne. Les échelles ABILHAND et Motor Activity Log (MAL) en sont deux exemples. Cette dernière évalue la perception du sujet de la qualité et de la quantité d'utilisation de son membre supérieur dans les activités de la vie quotidienne en 14, 28 ou 30 items (Uswatte et al., 2005; Uswatte et al., 2006), sur la base d'une comparaison au fonctionnement antérieur à l'AVC. Sa validation est satisfaisante (van der Lee et al., 2004).

#### II.1.4. Troubles de la cinématique de préhension en post-AVC – focus sur le mouvement de pointage

L'analyse instrumentale des mouvements du membre supérieur permet d'obtenir des informations sur les paramètres cinématiques des phases de transport et de saisie des mouvements de préhension, sur la cinématique articulaire (même si les modélisations du membre supérieur ne sont pas parfaites) et sur les séquences d'activation musculaire. Couplée à un signal de départ, elle permet également de mesurer des temps de réaction et de mouvement. Nous nous concentrerons dans la suite de cette partie sur les principaux troubles de la cinématique de préhension chez le patient hémiparétique.

Chez le patient hémiparétique, les mouvements de préhension sont marqués par des anomalies lors des deux phases. Les anomalies de la phase de saisie dépendent des patterns déficitaires et spastiques distaux. Chez les patients présentant une bonne récupération, l'amplitude d'ouverture maximale de la main est normale, mais elle est réduite chez les patients plus sévèrement atteints (Michaelsen et al., 2004). Les prises sont plus facilement réalisées par le dessus que par le côté. La coordination entre les phases de transport et de saisie paraît relativement préservée (Michaelsen et al., 2004).

Dans le cadre de l'étude de la cinématique du membre supérieur parétique, l'analyse des mouvements de pointage (reaching) fait davantage l'objet d'études que les mouvements de préhension en tant que tels (pour revue, voir Murphy et al., 2015). Cela s'explique par le fait que la récupération distale est souvent de moins bonne qualité après un AVC, empêchant la réalisation d'analyses fines de la saisie. Il faut tout de même noter que les paramètres cinématiques du pointage et de la phase de transport d'un mouvement de préhension ne sont pas toujours équivalents. Ainsi, les paramètres cinématiques du mouvement sont meilleurs lorsque la main doit saisir un objet que lorsqu'il s'agit d'atteindre une cible (Wu et al., 2001).

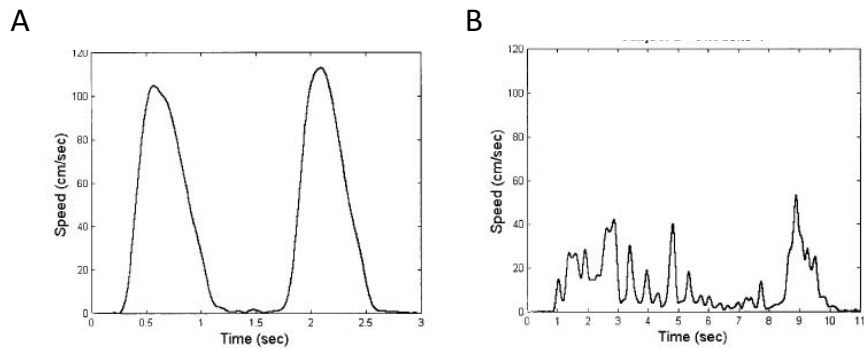
Si on considère dans un premier temps la cinématique articulaire, le mouvement de pointage est gêné par les défaut de flexion d'épaule, d'extension de coude et parfois par des syncinésies parasites (abduction, rotation interne d'épaule par exemple). Le défaut de projection de la main est compensé par une antéflexion du tronc (McCrea et al., 2002; Roby-Brami et al., 2003).

Le mouvement de pointage peut être également étudié par le comportement dans le temps et dans l'espace de l'effecteur distal entre la position de départ et la cible. Sur le plan temporel, le mouvement apparaît ralenti quand on étudie le temps de mouvement (temps écoulé entre le début effectif du mouvement et la cible), le temps de réponse (temps entre le signal « go » et la cible) et le pic de vitesse. Par ailleurs, le nombre d'unités de mouvement est défini par le nombre de pics de vitesse lors du mouvement : cet indice est un indicateur de la régularité du mouvement. Chez un sujet sain, il n'y a en général qu'un seul pic de mouvement, alors que le mouvement du sujet parétique sera plus irrégulier (Fig. 9). Les paramètres spatiaux sont également perturbés. Le mouvement est moins précis (majoration de l'erreur à la cible), sa trajectoire est moins linéaire et l'erreur directionnelle initiale est plus élevée (Kamper et al., 2002; Bensmail et al., 2010). La notion de linéarité signifie que la longueur du mouvement s'éloigne de la trajectoire idéale ; elle peut être évaluée par le ratio de la longueur de la trajectoire sur la distance linéaire entre la position de départ et la cible (Kamper et al., 2002). L'erreur directionnelle correspond à l'angle que forment la droite unissant la position de départ à la cible et celle unissant la première avec le point de la trajectoire correspondant à la vitesse maximale de la main.

A côté du retentissement de l'atteinte motrice sur la cinématique de mouvements, quelques rares travaux ont étudié le retentissement de lésions pariétales de petite taille sur les mouvements de



préhension, confirmant les hypothèses soulevées chez le sujet sain (cf I.2.2.). Ces travaux ont en effet montré que les lésions de la partie postérieure du PPC entraînaient des troubles des phases de transport et de saisie (Karnath et al., 2005; Cavina-Pratesi et al., 2010a), tandis que les lésions de la partie antérieure provoquaient uniquement une atteinte de la phase de saisie (Binkofski et al., 2013).



**Figure 9.** Vitesse de la main en fonction du temps lors d'un mouvement de reaching puis de retour à la position de départ chez un sujet sain (A) et un sujet hémiparétique (B). Notez le pic de vitesse moins ample et le nombre plus élevé de pics de vitesse chez le patient, témoignant d'une moins bonne régularité du mouvement. Tiré de Kamper et al., 2002.

#### **Points clés :**

- Les troubles de préhension sont fréquents après un AVC et ont un retentissement fonctionnel important.
- Ils sont plurifactoriels, mais les troubles neuromoteurs en sont le principal déterminant.
- L'évaluation de la motricité et de la fonction du membre supérieur repose sur de nombreux outils qu'il faut choisir en fonction des dimensions que l'investigateur désire mesurer.
- L'analyse des paramètres spatio-temporels du mouvement de préhension montre des anomalies caractéristiques communes chez les sujets hémiparétiques.

## II.2. La négligence spatiale

### II.2.1. Définition et sémiologie

On définit classiquement le syndrome de négligence spatiale comme « l'incapacité pour le sujet victime d'une lésion cérébrale de rendre compte, de répondre à ou de s'orienter vers des stimuli nouveaux ou significatifs présentés dans l'espace controlésionnel, sans que ce trouble puisse être attribué à un déficit sensoriel ou moteur » (Heilman et al., 1979). Il s'agit donc bien d'une déficience de la cognition spatiale (et non motrice, sensorielle ou mentale, même si celles-ci peuvent en aggraver l'expression) caractérisée par un trouble de l'utilisation et de la conscience de l'espace. Au-delà de

cette définition classique, mettant implicitement l'accent sur l'espace extracorporel proche et sur les aspects perceptifs de la négligence, il est important de rappeler qu'elle se compose d'un large spectre de symptômes eux même sous-tendus par des mécanismes et corrélats anatomiques parfois différents.

La symptomatologie peut être décrite en fonction du caractère perceptif ou moteur de l'atteinte, du type d'espace considéré (extrapersonnel proche ou lointain, personnel, représentationnel) et des systèmes de repères en jeu (égo- ou allocentrés) (pour revue, voir Rode et al., 2016).

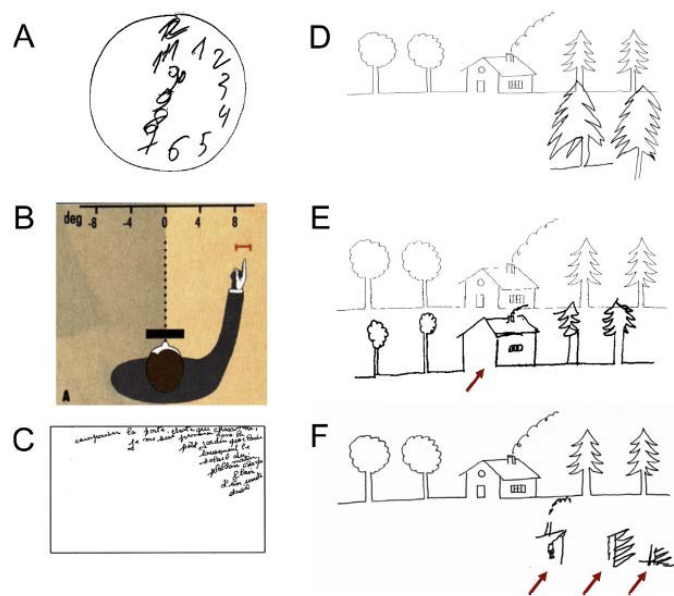
La dimension perceptive de la négligence est celle qui est la plus souvent étudiée. La négligence visuelle correspond aux difficultés de détecter ou de répondre à des stimuli présentés dans l'espace négligé (le plus souvent gauche), non expliquée par la présence d'une hémianopsie latérale homonyme même si la distinction entre les deux est parfois difficile. La négligence perceptive peut également avoir une participation des modalités auditive, tactile, proprioceptive et vestibulaire. Si l'atteinte de la composante sensorielle correspondante ne peut expliquer à elle seule les troubles, elle les aggrave. A l'inverse, les manipulations sensorielles (comme les stimulations vestibulaires, l'adaptation prismatique, la neurostimulation transcutanée électrique...) peuvent en améliorer la symptomatologie.

La négligence motrice revêt elle aussi divers aspects. On décrit tout d'abord une akinésie, une hypokinésie et une bradykinésie directionnelles, c'est-à-dire des difficultés à initier ou réaliser des mouvements dirigés vers l'hémi-espace négligé, associées à une altération de l'amplitude du mouvement et de sa vitesse (Heilman et al., 1985; Meador et al., 1986; Kim et al., 2013). La négligence motrice est aussi caractérisée par une diminution de l'utilisation spontanée du membre controlésionnel qui ne peut être expliquée seulement par une atteinte motrice ou sensorielle, et qui est améliorée lorsqu'on fait porter l'attention du sujet vers le côté lésé (Laplante et al., 1983) ; les sujets se comportent donc comme des patients hémiparétiques, mais améliorent leurs comportements moteurs sur sollicitation. Ces difficultés impactent à la fois la gestuelle volontaire et automatique.

La symptomatologie de la négligence peut par ailleurs s'appréhender selon l'espace atteint et son caractère réel ou représenté (Kerkhoff, 2001; Rode et al., 2016). La négligence peut toucher l'espace extrapersonnel, proche (péripersonnel) ou lointain (Colby, 1998), ou l'espace corporel (négligence personnelle ou corporelle). La négligence personnelle est visible dans la vie quotidienne du patient, comme par exemple lors de la toilette, le rasage ou l'habillage où le patient omet de réaliser l'activité au niveau de l'hémicorps négligé. La négligence représentationnelle, ou de l'espace imaginé, rend compte de l'impossibilité pour le patient de décrire la partie d'une image mentale (une carte de France ou une place par exemple) située du même côté que l'espace négligé (Bisiach et al., 1978; Rode et al., 2004).

Le référentiel perturbé est une autre dimension d'analyse de la négligence (Fig. 10). La négligence visuelle allocentrée, encore décrite comme centrée sur l'objet, correspond à une anomalie du codage spatial d'un objet relativement à un autre et indépendamment de sa position par rapport au

sujet ; ainsi, lors d'une copie de scène, le sujet omettra de recopier la partie gauche d'un objet mais pourra tout de même copier au moins partiellement la partie gauche de la scène. La négligence égocentrée est d'abord caractérisée par un biais de représentation de la position du tronc et de la tête dans l'espace, évalué par exemple par la détermination du « droit devant » subjectif. Dans ce paradigme, on demande au sujet de pointer en avant ce qu'il estime être la projection de l'axe sagittal de son corps, qui apparaît dévié du côté controlésionnel chez les sujets négligents. Elle correspond également, dans ses aspects perceptivo-moteurs, à une négligence centrée sur l'espace où, lors de la même tâche de copie de scène décrite auparavant, l'ensemble de la partie gauche de la figure sera omis.



**Figure 10.** Différents types de négligence spatiale. (A) Dessin de l'horloge (allocentrée) ; (B) déviation du droit devant subjectif vers la gauche (égocentrée) ; (C) dictée (égocentrée) ; copie d'une scène reflétant une atteinte (D) égocentrée (centrée sur l'espace), (E) allocentrée (centrée sur l'objet) et (F) combinée. Tiré de Rode et al. 2016.

A côté de ces différentes formes d'expression de la négligence, qui reposent sur des bases physiopathologiques, la négligence comportementale est une description purement clinique qui est une chimère modélisant le retentissement de la négligence dans les activités de la vie quotidienne. Évaluée par exemple par l'échelle de Catherine Bergego (Azouvi et al., 2003), elle s'intéresse à la fois au retentissement des aspects corporels, moteurs et perceptifs de la négligence. Enfin, la négligence spatiale est souvent associée à des troubles de représentation de la verticale subjective (selon différentes modalités) ou posturale qui représentent un facteur péjoratif de récupération de l'équilibre et de la marche (Pérennou et al., 1998; Yelnik et al., 2002; Bonan et al., 2007).

En dehors des signes spatiaux, les patients négligents peuvent présenter des troubles cognitifs non-spatiaux aspécifiques. Parmi ceux-ci, sont parfois observés une altération de la mémoire de travail visuelle et des capacités attentionnelles (comme par exemple réorienter son attention dans le cas

d'événements inattendus) (Husain et al., 2003; Corbetta et al., 2011). Dans ce dernier cas, le temps de détection de stimuli (visuels ou auditifs) inattendus est allongé, même dans l'espace ipsilésionnel, mais on peut aussi observer des déficits attentionnels plus globaux comme une altération des niveaux d'alerte phasique, d'attention soutenue ou de vigilance. Ces troubles attentionnels globaux ont un retentissement propre important et semblent renforcer dans une certaine mesure les troubles spatiaux.

La négligence spatiale est donc un syndrome aux expressions multiples et où les dissociations peuvent être nombreuses. Ainsi, elle peut toucher l'espace extrapersonnel proche ou lointain (Halligan et al., 1991; Cowey et al., 1994), l'espace du corps ou extrapersonnel, être de sévérité variable selon le test utilisé (par exemple entre un test de barrage et de bissection) (Halligan et al., 1992). Ces dissociations, dont la liste n'est pas exhaustive, reflètent la pluralité des mécanismes sous-jacents à la négligence et des corrélats neuro-anatomiques différents (cf infra).

### II.2.2. Epidémiologie et retentissement

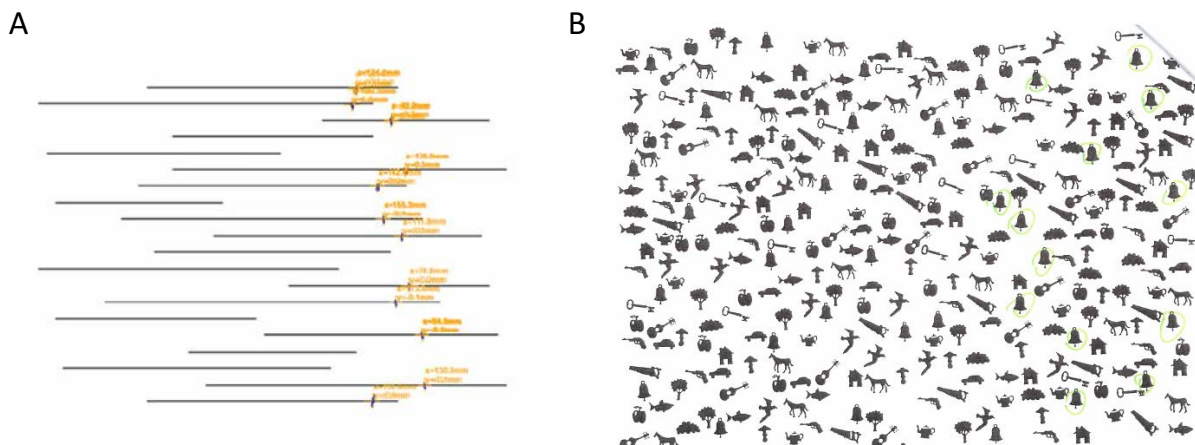
La négligence spatiale unilatérale (NSU) est présente chez environ 20 à 30% des patients à la phase aiguë de l'AVC (Pedersen et al., 1997), 45% si on ne considère que les AVC hémisphériques droits (Cassidy et al., 1998) ; sa présence est plus rare mais possible après une lésion gauche (Kleinman et al., 2007). Elle est la plupart du temps consécutive à un AVC du territoire de l'artère cérébrale antérieure, mais peut aussi survenir après une atteinte de l'artère cérébrale postérieure ou dans d'autres contextes nosologiques (traumatisme crânien, tumeur cérébrale). Si elle évolue la plupart du temps favorablement au cours des 3 premiers mois post-AVC, environ un tiers des patients en garde des stigmates plus ou moins sévères (Cassidy et al., 1998; Corbetta et al., 2005). L'importance de sa prise en charge est sous-tendue par le retentissement qu'elle entraîne sur la participation à la rééducation et le pronostic fonctionnel. Ainsi, il est établi que les patients négligents ont en moyenne une moins bonne récupération fonctionnelle (Jehkonen et al., 2000), ont besoin de davantage de moyens de rééducation et restent plus longtemps pris en charge en secteur de rééducation (Kalra et al., 1997). Les difficultés sont souvent accentuées par l'anosognosie qui y est fréquemment associée.

Le retentissement dans la vie quotidienne est large, pouvant se faire à la fois sur l'autonomie élémentaire (Jehkonen et al., 2000), la déambulation (Jacquin-Courtois et al., 2008) mais aussi sur des éléments d'autonomie élaborée et d'ajustement social (Cherney et al., 2001). La négligence est par ailleurs un facteur péjoratif de récupération motrice au niveau du membre supérieur (Farne, 2004; Nijboer et al., 2014). Les patients négligents décrivent enfin une altération de leur qualité de vie, sauf ceux qui présentent une anosognosie (Franceschini et al., 2010; Dai et al., 2014). En raison de son retentissement, la négligence spatiale dans ses différentes formes représente donc un enjeu majeur dans la prise en charge du patient.

### II.2.3. Evaluation

Si on met de côté l'évaluation clinique du sujet dans son environnement, qui permet parfois de mettre en évidence des signes comportementaux, posturaux ou perceptifs s'ils sont évidents (comme par exemple une déviation sévère du regard, de la tête et du tronc vers la droite), l'évaluation quantifiée de la négligence repose sur des tests standardisés qui doivent être choisis en fonction de la dimension à évaluer. Nous nous concentrerons dans la suite de cette section sur l'évaluation des modalités de la négligence prises en compte dans la partie expérimentale de ce travail.

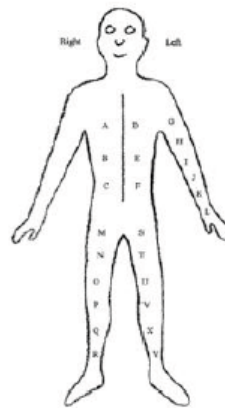
L'évaluation de la négligence visuelle dans l'espace péripersonnel proche fait principalement appel à des tests papier-crayon de bissection de lignes ou de barrage (Fig. 11A). Dans les premiers, le sujet doit déterminer le milieu de lignes tracées sur une feuille au format A4, qu'elles soient présentées isolément et centrées comme dans le test de bissection de la Batterie d'Evaluation de la Négligence (Rousseaux et al., 2001) ou en présentation multiple en jouant sur leur longueur et leur positionnement dans l'espace (Schenkenberg et al., 1980). Dans les tests de barrage (Fig. 11B, le sujet doit sélectionner parmi un ensemble de distracteurs une figure spécifique dont la répartition est homogène sur l'ensemble de l'espace de travail ; les omissions totales, gauches, la différence gauche-droite, la zone du premier symbole coché et le temps de complétion sont autant de variables d'intérêt. Le test de barrage des cloches (Gauthier et al., 1989; Rousseaux et al., 2001), de traits (Albert, 1973), d'étoiles (Mesulam, 1985) ou de lettres (Wilson et al., 1987) en sont différents exemples. La copie de dessin, de mémoire ou avec présentation du modèle (Fig. 10F), les tests de lecture de mots composés et la tâche de Ota (Ota et al. 2001) permettent d'évaluer la négligence allocentrée.



**Figure 11.** Exemple de deux tests d'évaluation de la négligence dans l'espace péripersonnel : un test de bissection de lignes (test de Schenkenberg, A) montrant le biais vers la droite et un test de barrage (test des cloches, B) montrant l'omission de nombreuses cloches à gauche.

L'évaluation de la négligence corporelle repose sur un nombre limité de tests. Le test de Bisiach, qui consiste pour le patient, alors qu'il a les yeux fermés, à aller chercher son membre supérieur potentiellement négligé et à le ramener dans l'axe du tronc, est peu sensible (Bisiach et al.,

1986). Le Comb and Razor Test évalue la négligence sur la sphère du visage lors de stimuli d'actes de vie quotidienne (coiffage et rasage/maquillage) (Beschlin et al., 1997). La négligence sur la sphère du tronc et des membres est évaluée par le Fluff test, où il est demandé au sujet de récupérer une série de 24 vignettes disposées sur l'hémicorps gauche et le membre inférieur droit (Cocchini et al., 2001) (Fig. 12).



**Figure 12.** Illustration du placement des vignettes sur le tronc et les membres pour le Fluff Test.

L'évaluation pseudo-écologique du retentissement comportemental de la négligence fait appel à certains subtests de la Behavioral Inattention test (BIT) (Eschenbeck et al., 2010) ou plus communément en France à l'échelle de Catherine Bergego (ECB, Fig. 13)) (Azouvi, 1996; Azouvi et al., 2003). Dans celle-ci, l'examineur cote l'impact de la négligence dans 10 activités élémentaires de la vie quotidienne (toilette, prise du repas, déplacements...), puis le patient s'autoévalue sur les mêmes items pour mesurer la conscience qu'il a de ses troubles.

1. Omission du côté droit/gauche lors de la toilette (lavage, rasage, coiffure, maquillage).	0	1	2	3	NV
2. Mauvais ajustement des vêtements du côté droit/gauche du corps.	0	1	2	3	NV
3. Difficultés à trouver les aliments du côté droit/gauche de l'assiette, du plateau, de la table.	0	1	2	3	NV
4. Oubli d'essuyer le côté droit/gauche de la bouche après le repas.	0	1	2	3	NV
5. Exploration et déviation forcée de la tête et des yeux vers la gauche/droite.	0	1	2	3	NV
6. "Oubli" de l'hémicorps droit/gauche (par exemple : bras ballant hors du fauteuil, patient assis ou couché sur son côté paralysé, pied droit/gauche non posé sur la palette du fauteuil roulant, sous-utilisation des possibilités motrices).	0	1	2	3	NV
7. Ignorance ou indifférence aux personnes ou aux bruits venant de l'hémi-espace droit/gauche.	0	1	2	3	NV
8. Déviation dans les déplacements (marche ou fauteuil roulant) amenant le patient à longer les murs du côté gauche/droit ou à heurter les murs, les portes ou les meubles sur sa droite/gauche.	0	1	2	3	NV
9. Difficultés à retrouver des trajets ou lieux familiers lorsque le patient doit se diriger vers la droite/gauche.	0	1	2	3	NV
10. Difficultés à retrouver des objets usuels lorsqu'ils sont situés à droite/gauche.	0	1	2	3	NV
Total (score total/nombre d'items valides) x 10 = <input type="text"/> /30					

**Figure 13.** Echelle d'évaluation de la négligence comportementale de Catherine Bergego (ECB). Plus la cotation de l'item est élevée, plus l'expression de la négligence est importante.

#### II.2.4. Principales hypothèses explicatives cognitives de la négligence spatiale

Il existe un grand nombre de théories explicatives cognitives de la négligence spatiale. Certaines possèdent des points de convergence entre elles, d'autres sont plus éloignées. Cette hétérogénéité reflète les grandes disparités sémiologiques et anatomocliniques de ce syndrome. Il est important de les évoquer pour mieux les réévaluer à la lumière des bases anatomiques et neurales de la négligence qui seront abordées dans la suite de ce travail. Nous passerons rapidement sur certaines théories pour nous concentrer sur les hypothèses attentionnelles.

Les hypothèses sensorielles, basant uniquement la survenue des symptômes sur des déficiences sensorielles (visuelle principalement) (Battersby et al., 1956), sont aujourd'hui clairement abandonnées et la nature cognitive de la négligence est admise de tous.

L'hypothèse représentationnelle est issue des observations de dissociation entre négligence de l'espace réel et représenté (Bisiach et al., 1978). Ses défenseurs ont suggéré l'existence d'un modèle topologique de l'espace (réel ou imaginé), c'est-à-dire une construction interne, qui serait symétrique entre les deux hémisphères (Bisiach et al., 1981). La lésion entrainerait un trouble des représentations de l'espace, soit par une atteinte directe de celles-ci (Bisiach et al., 1981), soit par une atteinte de l'accès à des représentations qui seraient préservées (Bartolomeo et al., 2005).

Selon l'hypothèse de la référence égocentrée, l'axe médian du corps serait construit grâce à l'intégration des différentes modalités sensorielles, qui sont équilibrées chez le sujet sain, et qui permettraient de diviser l'espace en une partie gauche et une partie droite. Normalement, cette référence est superposée à l'axe sagittal du corps comme lors de la réalisation d'une tâche de « droit devant » subjectif les yeux fermés. Chez le patient négligent, cette référence est anormalement déviée à droite (Jeannerod et al., 1989), la question de la nature de cette déviation restant ouverte entre rotation, translation ou compression de l'espace (Saj et al., 2006).

Les hypothèses attentionnelles sont dérivées des différents modèles de l'attention spatiale chez le sujet sain qui ont été présentés auparavant (I.3.2.1.) dans ce travail et sont principalement basées sur la constatation d'une asymétrie d'occurrence de la négligence dans les suites de lésions droites et gauches.

Selon le modèle de *Heilman* (Heilman et al., 1980), qui prête à l'hémisphère droit la possibilité d'activer les systèmes attentionnels des deux hémisphères (contrairement au gauche), une lésion gauche n'entrainerait pas de négligence car l'hémisphère droit pourrait prendre le relais du système attentionnel gauche déficient, la réciproque n'étant pas valable lors de lésions droites. La conception de la négligence inspirée du modèle de *Mesulam* est proche de celle de Heilman. Les troubles surviendraient lorsqu'un des 3 pôles du modèle (cortex pariétal postérieur, cortex PM et préfrontal et gyrus cingulaire) ou leurs connexions sont atteints (Mesulam, 1981). La prédominance de

la négligence après une lésion droite serait expliquée par des différences entre hémisphères dans les capacités de vicariance (l'hémisphère droit aurait des capacités de compensation plus importantes que le gauche).

Le modèle de *Kinsbourne* postule qu'il existe une influence inter-hémisphérique entre systèmes attentionnels de chaque hémisphère, qui s'inhibent l'un l'autre, mais l'influence du système gauche serait légèrement plus importante que celle du droit (Kinsbourne, 1970; Kinsbourne, 1977). Par conséquent, une lésion gauche aurait peu de conséquences sur le plan visuo-spatial car elle permettrait un rééquilibrage en diminuant les influences inhibitrices du système attentionnel gauche sur le droit. Au contraire, une lésion droite renforcerait les influences attentionnelles gauches et donc le biais vers la droite. Ce modèle est donc celui d'une « hyperattention droite » plutôt que d'une négligence gauche. La théorie de *Posner* se rapproche de cette conception puisqu'elle stipule que la négligence serait due à une atteinte du processus de désengagement attentionnel (troisième étape du modèle de l'orientation spatiale). Elle serait ainsi le fruit d'un défaut de désengagement de l'attention exogène (induite par le stimulus extérieur, de type « bottom-up ») du côté ipsilésionnel (droit) qui ne permet pas de se libérer de l'attraction de ce côté, tandis que l'attention endogène (pour laquelle le sujet porte volontairement son attention vers un stimulus donné, de type « top-down ») est davantage préservée.

Les modèles présentés jusqu'alors mettent tous en valeur une compétition inter-hémisphérique secondaire à la lésion, mais les voies neurales impliquées n'y sont pas décrites. Le dernier modèle attentionnel répond à ce manque, il est issu des travaux de Corbetta et collaborateurs sur la ségrégation des réseaux attentionnels (Corbetta et al., 2005; He et al., 2007; Corbetta et al., 2011) et la perturbation des liens intra- et inter-hémisphériques entre réseaux attentionnels. Ce modèle, qui fait la jonction entre explications cognitives et neurales, sera développé en synthèse après la présentation des données actuelles sur les corrélats anatomo-cliniques et des travaux de connectivité traitant de la négligence spatiale (partie IV.1.2.).

#### **Points clés :**

- La négligence spatiale est un syndrome clinique polymorphe dont les expressions peuvent être évaluées en fonction de l'espace atteint, de sa modalité (perceptive ou motrice) ou du référentiel atteint.
- Les évaluations de la négligence spatiale doivent être adaptées à la dimension que l'examineur souhaite mesurer.
- Il existe de nombreuses hypothèses explicatives cognitives de la négligence spatiale. Les modèles attentionnels sont dérivés des modèles attentionnels décrits chez le sujet sain, mais n'apportent pas d'éclairage sur les réseaux cérébraux impliqués.



### III. Concept de connectivité cérébrale et implications en post-AVC

#### III.1. Emergence de la notion de connectivité et cadre conceptuel

##### III.1.1. Historique abrégé des conceptions du fonctionnement cérébral et émergence de la notion de connectivité

L'avènement des différentes techniques d'étude de la connectivité cérébrale et leur utilisation de plus en plus importante chez le sujet sain et en pathologie est notamment le fruit de l'évolution des concepts du fonctionnement cérébral et du retentissement des lésions qui s'y produisent.

Les premières théories modernes du XIX<sup>ème</sup> siècle ont été localisationnistes : selon ses tenants, il existait des centres individualisés dans le cerveau qui étaient impliqués dans une fonction spécifique, et dont l'atteinte résultait invariablement en une altération de ladite fonction. Si la phrénologie, sous l'impulsion de Gall, en a été une émergence rapidement éteinte, les travaux sur le langage de Broca (qui a décrit l'aphasie motrice par atteinte du pied de la troisième circonvolution frontale), et ceux initiaux de Wernicke (décrivant l'aphasie sensorielle par atteinte de la partie postérieure du gyrus temporal supérieur), ont été les principales contributions initiales de cette théorie.

La théorie associationniste, sans nier la conception localisationniste, vient la compléter en mettant l'accent sur l'existence d'altérations cérébrales résultant de l'interruption des voies qui unissent les centres, faisant ainsi émerger la notion de réseau. Flourens (1794-1867), Wernicke (1848-1905), Lichtheim (1845-1928) et Dejerine (1848-1917) dans le domaine du langage et Liepmann (1863-1917) dans celui des troubles praxiques en ont été les principaux moteurs initiaux. Comme nous le développerons, il apparaît maintenant clairement qu'une lésion de la substance blanche (faisceaux unissant les différentes régions corticales) peut être plus délétère que la lésion isolée d'un « épicentre » cortical pourtant responsable en partie de la fonction.

Von Monakow (1853-1930) a ensuite introduit la notion de diaschisis, défini comme un ensemble de modifications fonctionnelles (métaboliques, électrophysiologiques, hémodynamiques) survenant dans des zones cérébrales non lésées éloignées du site de la lésion mais qui y sont fonctionnellement connectées (Wiesendanger, 2006). Le diaschisis, qui se produit au décours de la phase aigüe de l'AVC, introduit l'idée que le retentissement de la lésion cérébrale peut se faire bien à distance, même au sein de l'hémisphère controlésionnel, et au-delà du réseau principal connecté à la lésion. Il confirme en ce sens les notions de connectivité anatomique et fonctionnelle introduites par les associationnistes.

L'avènement des techniques d'enregistrement et de modulation physiologiques (électroencéphalographie (EEG), TMS...) et des techniques d'imagerie (structurale et/ou fonctionnelle), dont l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie par émission de positon

(TEP), ont largement permis d'ouvrir les yeux sur la problématique du retentissement de la lésion cérébrale à l'échelle des réseaux (en cela, l'exemple de l'évolution des conceptions sur la négligence spatiale que nous développerons ultérieurement est démonstratif). Chez le sujet sain, ces conceptions ont progressivement abouti à revoir l'anatomie fonctionnelle cérébrale sous le spectre du connectome.

Il est maintenant clairement démontré qu'une lésion cérébrale est certes focale, mais que son retentissement sur le fonctionnement cérébral est local et général. Par ailleurs, comme la lésion est fixée, les modifications du fonctionnement cérébral constatées une fois la phase aiguë passée correspondent à la façon dont le cerveau s'adapte à la lésion et ne sont plus liées au processus pathologique (à la différence des pathologies évolutives) (Carter et al., 2012). Ces modifications sont donc le reflet des phénomènes plastiques qui se déroulent en réponse directe à la lésion et à ses conséquences fonctionnelles, on parle alors de plasticité réactionnelle.

### III.1.2. Cadre conceptuel de la connectivité cérébrale et principales méthodes d'analyse

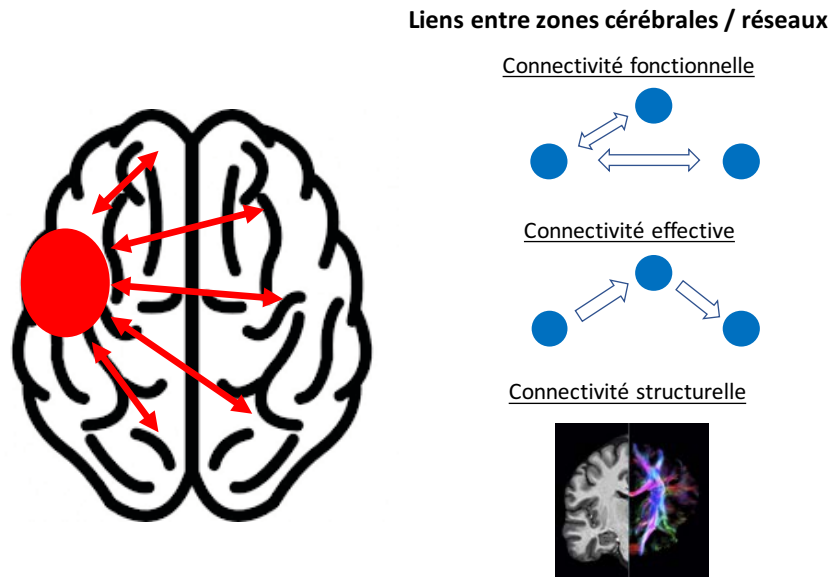
La finalité des concepts de connectivité a évolué avec la prise de conscience de l'organisation en réseaux du SNC. Dans sa conception globale, un réseau est constitué de nœuds entre lesquels la connectivité est assurée par des voies de connexion. Ce modèle peut être appliqué au système nerveux central où les nœuds sont constitués de zones de substance grise (comportant les corps cellulaires des neurones) et les connexions sont assurées par les voies de substance blanche (correspondant au regroupement d'axones). Les études de connectivité se sont d'abord intéressées aux réseaux en les étudiant isolément, mais actuellement l'analyse s'élargit aux liens entre réseaux. Cette problématique correspond à la distinction entre localisation, ségrégation et intégration fonctionnelles.

La localisation fonctionnelle (équivalent d'un localisationnisme pur) implique qu'une fonction puisse être localisée dans une zone corticale donnée qui se suffit à elle-même pour produire la fonction ; cette conception, qui a pour prétention de décrire « la » zone attribuée à une fonction donnée, a été une des premières contributions de l'imagerie fonctionnelle, mais est clairement battue en brèche. La ségrégation fonctionnelle implique que cette zone corticale intervient uniquement dans certains aspects d'une fonction, et donc que son expression nécessite la participation d'autres zones spécialisées dans une organisation en réseau. La régulation des liens entre ce réseau et les autres réseaux qui y sont connectés correspond à l'intégration fonctionnelle. Ainsi, ségrégation et intégration fonctionnelles sont deux aspects complémentaires et n'ont de sens que si elles sont considérées ensemble. Si nous voulons comprendre le fonctionnement d'un réseau donné, l'analyse de la connectivité de ses éléments constitutifs est une première étape, mais elle doit ultérieurement se concevoir plus globalement en mesurant la connectivité de ce réseau avec les autres réseaux. La mise à nu des réseaux cérébraux et de leurs liens a fait émerger la notion de connectome fonctionnel et structural à l'échelle du cerveau entier (Sporns et al., 2005). Ces réseaux et leurs relations ne sont pas

figés mais continuellement modelés par la plasticité cérébrale, c'est à dire par les expériences et contraintes (internes ou externes) vécues ou subies par le sujet.

D'un point de vue méthodologique, la connectivité cérébrale peut être déclinée selon trois dimensions au moins en partie interdépendantes (Sporns et al., 2005; Greicius et al., 2009) (Fig. 14 et Tableau 1) :

- La connectivité structurelle ou anatomique décrit les connexions anatomiques entre les nœuds d'un réseau. Elle permet d'abord une modélisation morphologique des fibres qui composent ce réseau (volume des faisceaux, origine et destination...) mais peut aussi renseigner sur la dynamique de micro-organisation interne des faisceaux. Tout comme les autres formes de connectivité, la connectivité structurelle n'est pas statique mais sujette à la plasticité cérébrale mais sur une échelle de temps importante (semaines à années), si bien que son évaluation se fait toujours en dehors de la réalisation d'une tâche ; les liens vers la fonction considérée sont dès lors évalués en mesurant l'association entre les caractéristiques de connectivité structurelle et une mesure comportementale (Johansen-Berg et al., 2009). Par exemple, comme cela sera développé ultérieurement, la connectivité inter-hémisphérique entre lobes pariétaux est corrélée au degré de négligence spatiale ; les liens sont aussi importants dans le domaine moteur. L'étude de la connectivité structurelle chez le vivant fait uniquement appel à l'IRM comme nous le détaillerons ultérieurement.
- La connectivité fonctionnelle correspond à l'étude du couplage temporel entre des zones cérébrales distinctes. Elle apporte donc une information sur des modifications corrélées d'activité cérébrale (ou d'un point de vue plus méthodologique une dépendance statistique), sans préjuger des voies impliquées et sans notion de causalité. La connectivité fonctionnelle ne renseigne par ailleurs pas sur le sens de circulation de l'information au sein du connectome. Elle peut être déterminée dans des « états » différents : d'abord, les études d'activation fonctionnelle cherchent à identifier la connectivité fonctionnelle spécifique d'une tâche expérimentale donnée réalisée pendant la mesure, tandis que l'alternative est de mesurer la connectivité fonctionnelle au repos (resting-state), c'est-à-dire en dehors de la réalisation de toute tâche. L'étude de la connectivité fonctionnelle peut être réalisée par IRMf, EEG, magnétoencéphalographie (MEG), TEP et la spectroscopie du proche infrarouge (NIRS).
- La connectivité effective, plus récente et encore en voie de développement sur le plan de l'imagerie, décrit les influences directionnelles d'un système neuronal (une zone cérébrale ou un réseau) sur d'autres (Büchel et al., 1998; Pastor et al., 2000). Elle permet d'introduire un lien de causalité puisque son modèle apporte des informations sur le sens des influences d'un site vers un/des autre(s). Cependant, cette causalité reste relative car elle ne peut être strictement démontrée qu'en perturbant le système. La connectivité effective peut être étudiée par les protocoles de TMS ou par des techniques d'IRMf (le plus souvent d'activation).



**Figure 14.** Illustration du retentissement intra- et inter-hémisphérique de la lésion sur le fonctionnement des réseaux cérébraux (à gauche) et des 3 modalités d'étude de la connectivité cérébrale (à gauche)

**Tableau 1.** Principales méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle

Type de connectivité	Méthode d'évaluation	Paramètre physiologique mesuré
<u>Anatomique</u>	IRM DTI/tractographie	Diffusion de l'eau
<u>Fonctionnelle</u>	IRM fonctionnelle	Effet Bold
	EEG	Activité électrique cérébrale
	MEG	
	fNIRS	Variation de débit de l'oxy- et desoxy-hémoglobine
	TEP	Traceur radioactif marqué
<u>Effective</u>	IRM fonctionnelle	Effet Bold
	TMS	Amplitude PEM induit
	Protocole double choc	
	Lésion virtuelle	
	Modulation rTMS	

La partie méthodologique de ce document développera plus en détail les trois méthodes utilisées dans le cadre de ce travail : les techniques utilisant la TMS, l'IRM fonctionnelle et l'imagerie du tenseur de diffusion.

### III.2. Pourquoi étudier la connectivité cérébrale en post AVC ?

La lésion suite à un AVC est certes focale, mais ses conséquences n'en sont pas moins globales. Les déficiences qui en résultent sont le fruit de troubles de communication au sein et entre de

nombreux réseaux largement distribués au sein de l'hémisphère lésé mais aussi entre hémisphères et au sein de l'hémisphère non-lésé. Le degré de désorganisation de ces réseaux et l'ampleur de leur réorganisation influencent respectivement l'intensité de l'atteinte clinique à la phase aiguë et la récupération (Carter et al., 2012). Il existe plusieurs intérêts à étudier la connectivité cérébrale en post-AVC.

D'abord et surtout, elle permet de mieux comprendre les liens entre comportement et fonctionnement cérébral, c'est-à-dire de comprendre les mécanismes physiopathologiques en cause et leur part respective dans l'expression des déficiences. Ensuite, l'étude longitudinale des changements de connectivité cérébrale nous renseigne sur la nature des mécanismes de neuroplasticité et la temporalité de leur mise en œuvre. L'interprétation de l'activation de structures cérébrales à distance de la lésion lors de tâches spécifiques (motrices, de langage, visuo-spatiales...) en est un bon exemple, tout comme l'analyse des réseaux de repos et de la connectivité anatomique. Un des points fondamentaux à propos des mécanismes de plasticité mis en évidence en post-AVC est le rôle attribué à l'hémisphère controlésionnel, dont l'activation est majorée à la phase subaiguë et parfois chronique, et qui selon les fonctions considérées et les caractéristiques de l'atteinte peut avoir un rôle bénéfique ou délétère sur la plasticité et la récupération. Les progrès des techniques d'analyse et de traitement offrent la possibilité d'étudier de plus en plus finement les interactions entre réseaux et l'impact de leur dysfonctionnement.

Par ailleurs, les mesures de connectivité pourraient aider à la prédiction de la récupération davantage que les données d'imagerie classique et cliniques seules ; de plus en plus de travaux sont menés en ce sens, dans le cadre des déficiences physiques et cognitives post-AVC, avec des résultats intéressants (Grefkes et al., 2014; Auriat et al., 2015). Ce caractère prédictif pourrait se mesurer à l'échelle du groupe, mais aussi à l'échelle individuelle. Cette personnalisation se heurte toutefois à l'heure actuelle aux difficultés d'accès aux différentes techniques de mesure de connectivité et à la validité individuelle de la mesure et de son traitement pour d'autres (comme par exemple pour la tractographie, pour laquelle il existe un nombre important d'algorithmes de traitement et qui présente des limites d'utilisation à la phase aiguë).

Enfin, l'étude de la connectivité offre des pistes pour mieux traiter. Ainsi, une meilleure connaissance des mécanismes en jeu après une lésion cérébrale a certes un impact à l'échelle de la population, mais pourrait aussi avoir à terme un impact individuel puisque qu'elle permettrait de personnaliser davantage les approches thérapeutiques visant la récupération : en effet, on pourrait imaginer ne plus déterminer les protocoles de traitement seulement en fonction de critères étiologiques, de localisation lésionnelle ou du degré d'atteinte clinique, mais aussi en fonction du pattern de connectivité cérébrale que présente l'individu. Les résultats parfois décevants des protocoles de rééducation ou de neuromodulation peuvent d'ailleurs s'expliquer par la variabilité des patterns de connectivité à l'échelle d'un groupe. De plus, la vision multi-réseaux ouvre de nombreuses portes pour diversifier les approches thérapeutiques. Dans le cadre de l'approche en neuromodulation,

on peut ainsi agir directement sur le réseau dont la fonction est perturbée (au niveau de l'hémisphère lésé), sur la structure/le réseau homologue dans l'hémisphère controlésionnel, mais aussi sur des voies afférentes au réseau (comme dans le cas des neuromodulations périphériques agissant sur le réseau sensori-moteur) et même sur un réseau cérébral plus éloigné mais dont on sait qu'il est connecté au réseau d'intérêt. La récente étude de Meinzer et collaborateurs offre une vision de cette dernière solution : elle visait, chez des patients aphasiques, à moduler les réseaux du langage en utilisant comme porte d'entrée le réseau moteur (plus simple à cibler) et a montré des résultats positifs par rapport à un protocole SHAM (Meinzer et al., 2016). Plus largement, la compréhension des troubles de connectivité post-AVC accompagne le développement de nouvelles approches thérapeutiques (comme les techniques de stimulations cérébrales non-invasives, la robotique de rééducation, de réalité augmentée...) et permet de réévaluer certaines méthodes plus anciennes sous le prisme de leur impact sur la plasticité cérébrale.

En résumé, l'étude de la connectivité cérébrale en post AVC donne des clés pour comprendre (de plus en plus), prédire (parfois) et mieux agir.

### III.3. Limites communes aux différentes techniques d'évaluation de la connectivité cérébrale

L'une des limites les plus importantes des études de connectivité est représentée par les différentes sources de variabilité chez les sujets en post-AVC. Celle-ci est d'abord clinique, puisque la nature, l'intensité et l'association entre eux des symptômes peuvent varier entre sujets. Elle concerne également la lésion cérébrale (nature, volume, localisation, caractère cortical et/ou sous-cortical pour ne citer que les principaux facteurs), le délai post-lésionnel et le niveau de récupération de la fonction considérée. Enfin, la nature des réorganisations cérébrales consécutives à la lésion cérébrale est variable selon les sujets, puisque certains s'écartent voire sont dans un fonctionnement contraire à celui de la tendance moyenne des sujets (Wiethoff et al., 2014). Cela peut d'abord relever d'un fonctionnement prémorbide différent (Knecht et al., 2002), de l'importance de l'atteinte du réseau considéré et de ses interactions avec les réseaux auquel il est lui-même connecté, de cinétiques différentes de mise en place des mécanismes de plasticité spontanée et induite par la rééducation, et du niveau d'atteinte de la fonction et de sa récupération (Simonetta-Moreau, 2014). Prises individuellement, les données issues de l'imagerie fonctionnelle semblent davantage prédictives que celles issues de l'imagerie anatomique, mais la variabilité reste importante. Cela a entraîné le développement de scores composites comme l'algorithme PREP (potential of recovery prediction) pour la prédiction de la récupération motrice du membre supérieur prenant en compte des paramètres cliniques (score moteur d'abduction d'épaule et d'extension des doigts), neurophysiologiques (possibilité d'enregistrer un potentiel évoqué moteur (PEM) en TMS) et de connectivité structurelle

(intégrité de la connectivité dans le bras postérieur de la capsule interne du côté lésé) (Stinear et al., 2012).

Par ailleurs, les patients ayant présenté un AVC ont souvent un âge avancé et peuvent présenter des processus lésionnels associés qui vont altérer la connectivité ; il peut s'agir d'une lésion cérébrale antérieure passée inaperçue, d'une leucopathie vasculaire ou d'un processus dégénératif infraclinique (taupathie...). Ces lésions peuvent biaiser les mesures chez les sujets AVC, mais aussi chez les sujets contrôles qui sont le plus souvent appariés en âge.

Enfin, l'accessibilité aux diverses techniques reste difficile pour plusieurs raisons : un coût élevé d'acquisition ou de fonctionnement du dispositif technique, un post-traitement long, des limites dans le type de paradigme expérimental réalisable...

## **IV. Connectivité cérébrale, négligence spatiale et déficience motrice**

### IV.1. Connectivité cérébrale et négligence spatiale : de la lésion à la disconnexion, d'un hémisphère à l'autre

La quête de « la » zone dont la lésion est responsable de « la » négligence spatiale est et restera vaine, tant les réseaux impliqués sont étendus et le syndrome clinique pluriel. La conception des corrélats neuroanatomiques de la négligence spatiale a évolué de façon majeure ces dernières décennies et constitue un exemple caractéristique de l'évolution vers une vision connectiviste du fonctionnement cérébral. Les premières explications anatomo-cliniques de la négligence spatiale étaient hautement localisationnistes, attribuant aux lésions du lobe pariétal la responsabilité des troubles observés sur la base d'études post-mortem (Brain, 1941). Le premier apport a été celui de l'imagerie cérébrale anatomique, permettant de dresser des corrélats neuro-anatomiques plus fins : ces études ont mis en évidence que les lésions corticales les plus fréquemment à l'origine de la négligence spatiale se séparaient principalement en un pôle pariétal inférieur et temporal supérieur d'une part, PM et préfrontal d'autre part, mais aussi que les lésions de la substance blanche unissant ces deux pôles jouaient un rôle majeur. Ce dernier point a été ensuite confirmé, et a fait émerger le concept de disconnexion intra- et inter-hémisphérique pariéto-frontale. Les études de connectivité cérébrale ont enfin permis d'analyser les perturbations des liens entre réseaux fonctionnels, intra- et inter-hémisphériques, qui ont accompagné le développement des applications des techniques de stimulation cérébrales non-invasives dans la prise en charge de la négligence spatiale.

#### IV.1.1. Que nous apprend l'étude des corrélats anatomiques de la négligence spatiale ?

Un nombre assez important d'études ont analysé les corrélats anatomo-cliniques entre négligence spatiale et lésions cérébrales sur la base d'examen d'imagerie (pour revue, voir Molenberghs et al., 2012; Karnath et al., 2012).

Les lésions de la jonction temporo-pariétale droite sont celles qui sont le plus souvent incriminées. Cette zone comprend la partie inférieure du cortex pariétal postérieur (le lobule pariétal inférieur (gyri angulaire et supramarginal) et la partie postérieure du gyrus temporal supérieur (Vallar et al., 1986; Mort et al., 2003; Rousseaux et al., 2013; Rousseaux et al., 2015). Le gyrus angulaire est pour certains auteurs la région la plus pourvoyeuse de négligence lorsqu'elle est lésée (Mort et al., 2003), tandis que d'autres soulignent le rôle prépondérant des lésions du gyrus temporal supérieur, plus spécifiquement chez les patients n'ayant pas d'hémianopsie latérale homonyme associée (Karnath et al., 2001; Karnath et al., 2004). Le rôle du cortex temporal supérieur est toutefois contesté par certains auteurs (Mort et al., 2003; Thiebaut de Schotten et al., 2005). Bien que les atteintes du lobule pariétal supérieur soient davantage à l'origine d'ataxie optique (trouble de l'intégration visuo-motrice) (Vallar et al., 1986), elles ont également été décrites comme pouvant être à l'origine de négligence spatiale (Ptak et al., 2010; Shomstein et al., 2010). Enfin, la négligence personnelle semble plus fréquente dans les atteintes pariétales plus antérieures (gyrus post-central) (Rousseaux et al., 2015).

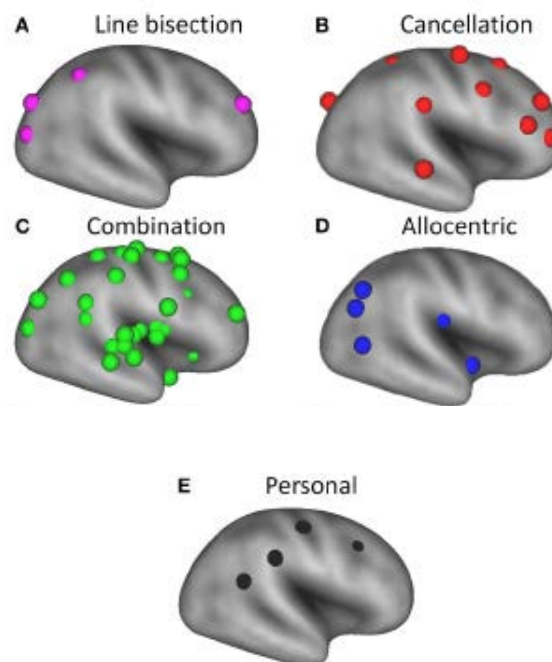
Les lésions frontales, en particulier préfrontales et du cortex PM, peuvent également entraîner des troubles visuo-spatiaux (Husain et al., 1997; Husain et al., 2000). Les négligences dites frontales se caractérisent par une composante motrice prédominante (Coulthard et al., 2008). L'atteinte cingulaire est également décrite dans cette forme de négligence (Heilman et al., 1983; Migliaccio et al., 2014), ce qui n'est pas étonnant compte tenu du rôle de cette structure dans les tâches d'exploration motrice et de déplacement de l'attention (Mesulam, 1981). L'atteinte du territoire cérébral postérieur, plus précisément occipitale antérieure, peut également être incriminée (Cals et al., 2002), tout comme une lésion des noyaux gris centraux, qu'elle concerne le thalamus, le putamen ou le noyau caudé (Karnath et al., 2002; Ringman et al., 2004).

Comme nous l'avons déjà abordé en partie, l'hétérogénéité des atteintes sémiologiques semble sous-tendue par des corrélats anatomiques différents (Molenberghs et al., 2012). La figure 15 en résume les principaux. Dans la négligence visuelle de l'espace péripersonnel, les difficultés lors de tâches de barrage sont associées à des lésions au sein d'un large réseau couvrant la partie antérieure des aires pariétales inférieures et préfrontales, tandis que celles associées aux tests de bissection sont liées à des lésions plus postérieures, c'est à dire de la partie postérieure des aires pariétales inférieures (gyrus angulaire) et supérieures. De même, des distinctions ont été mises en évidence entre négligence extrapersonnelle et personnelle (cf supra) et entre négligence allo- et égocentrée. Il est intéressant de noter que les localisations corticales décrites ci-dessus, qui sont étendues à une grande partie de

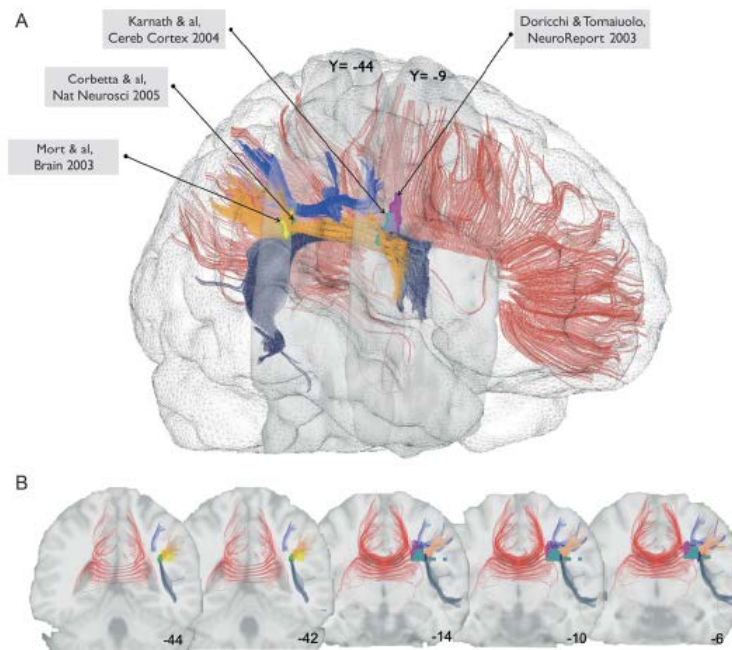


l'hémisphère droit, font écho aux aires du réseau attentionnel décrites par Corbetta (Corbetta et al., 2002), qui sont elles-mêmes unies par le FLS. Les lésions responsables de la négligence sont pour la plupart situées au sein du réseau attentionnel ventral, tandis que le réseau attentionnel dorsal est préservé.

Le rôle de l'atteinte de la substance blanche dans la genèse des troubles visuo-spatiaux est souligné par deux méta-analyses récentes (Molenberghs et al., 2012; Chechlacz et al., 2012) (Fig. 16). Deux travaux sont particulièrement démonstratifs, tendant à prouver que l'atteinte du FLS est davantage à incriminer dans la persistance de la négligence (Leibovitch et al., 1998; Doricchi et al., 2003). L'atteinte d'autres faisceaux a par ailleurs été évoquée, comme le faisceau longitudinal inférieur (Bird et al., 2006) ou le faisceau occipito-frontal inférieur (Urbanski et al., 2008). L'importance de l'atteinte des voies de conduction et de son retentissement, mieux perçu ces dernières années, a fait émerger le concept de disconnexion comme étant à la base de la genèse de la négligence spatiale.



**Figure 15.** Corrélats neuroanatomiques de la négligence spatiale en fonction de ses types sémiologiques, à partir de la méta-analyse de 20 travaux. (A) tests de bissection ; (B) tests de barrage ; (C) combinaisons des deux tests ; (D) négligence allocentrée ; (E) négligence personnelle. Tiré de Molenberghs et al., 2012.



**Figure 16.** Représentation des zones de substance blanche lésées chez les patients négligents dans 4 études en superposition d'une reconstruction des principaux faisceaux de substance blanche (le corps calleux en rouge, le faisceau arqué en bleu foncé, la seconde branche du FLS en bleu et sa troisième branche en orange). Tiré de Bartolomeo et al., 2007.

#### IV.1.2. La négligence spatiale : un syndrome de disconnexion

Historiquement, l'importance des faisceaux d'association a d'abord été soulignée dans le domaine du langage. Ainsi, dans le tableau de l'aphasie de conduction, Dejerine a déterminé dès 1895 qu'une lésion du faisceau arqué en était responsable. Dans cette atteinte, chaque centre du langage est fonctionnel (pour simplifier le propos, le patient peut comprendre et s'exprimer, mais la répétition est très altérée). Or, cette dernière nécessite la transmission d'une information entre deux pôles qui assurent une fonction différente : ces deux pôles fonctionnent selon un principe de sommation et l'atteinte est qualifiée de disconduction. Dans le cas de l'attention spatiale, une atteinte en n'importe quel point du réseau peut entraîner une négligence, particulièrement sévère quand elle touche le FLS : l'absence de possibilité d'interaction entre structures pariéto-temporales et frontales entraîne donc le déficit : ce système fonctionne selon un principe d'association (Godefroy et al., 1998) et son atteinte est qualifiée de disconnexion.

Il existe plusieurs arguments pour étayer le fait que les lésions de disconnexion (en général) peuvent produire une symptomatologie plus sévère et/ou plus persistante que les lésions corticales (Bartolomeo et al., 2007). Premièrement, les lésions de la substance blanche, à un endroit où un nombre important de fibres convergent, impactent davantage la connectivité du réseau qu'une lésion corticale de volume identique ; ensuite, les réseaux étant composés de modules interagissant entre eux via les voies de connexion, une atteinte des faisceaux de substance blanche va entraîner des

dysfonctionnement bien plus importants que l'atteinte d'un module isolé (Catani et al., 2005) ; enfin, une atteinte corticale pourrait permettre la suppléance de la fonction via la plasticité cérébrale sous une forme alternative de fonctionnement du réseau (qui aurait conservé des voies de connexion intactes), contrairement à l'atteinte sous-corticale.

Dans la négligence spatiale, une telle disconnexion se produit au sein de l'hémisphère lésé mais aussi entre hémisphères, et elle n'est pas limitée aux réseaux attentionnels.

#### *IV.1.2.1. Disconnexion intra-hémisphérique pariéto-frontale*

##### *Disconnexion anatomique : l'importance de l'atteinte de la substance blanche*

L'importance des voies de communication pariéto-frontales est d'abord soulignée par des travaux de disconnexion anatomique. Chez le singe, l'ablation du cortex préfrontal et du PPC entraîne peu de conséquences sur les fonctions visuo-spatiales, au contraire de la lésion des voies de substance blanche les unissant qui provoque une négligence de sévérité et de durée plus importantes (Gaffan et al., 1997). Des résultats similaires ont été mis en évidence chez le rongeur (Reep et al., 2004). Chez l'Homme, la description de deux cas de patients opérés d'un gliome de bas grade chez qui une cartographie par stimulation électrique per opératoire a été effectuée est une démonstration intéressante de l'importance du FLS (Thiebaut de Schotten et al., 2005). Chez ces sujets qui bénéficient d'une chirurgie éveillée, la stimulation électrique permet d'inactiver temporairement une région cérébrale et d'en étudier les conséquences afin de limiter les séquelles de l'exérèse tumorale. La déviation à un test de bissection de ligne était maximale lorsque l'inactivation portait sur le FLS (plus précisément sur sa seconde branche), elle était présente mais moins importante lors de l'inactivation de la partie postérieure du gyrus temporal supérieur et du LPI. Ces résultats ont été confirmés plus récemment dans un travail reprenant la même méthodologie sur 7 patients, qui a mis en plus en évidence le rôle du lobule pariétal supérieur (Vallar et al., 2014).

Les résultats des études des corrélats neuroanatomiques de la négligence (Molenberghs et al., 2012; Chechlacz et al., 2012) ont été confirmés et précisés par les études de connectivité structurelle. Une première étude a présenté le cas d'un patient présentant une négligence spatiale secondaire à une lésion de la substance blanche, chez qui une analyse en tractographie a montré que la lésion se situait au sein du FLS 2 (Ciaraffa et al., 2013). La même équipe a depuis publié une série prospective longitudinale qui montre que les patients présentant une négligence chronique ont une réduction de l'anisotropie fractionnelle (AF) au sein des seconde et troisième branches du FLS, d'autant plus que la négligence est sévère (Lunven et al., 2015).

Disconnexion fonctionnelle

Les éléments rapportés jusqu'ici font état d'une disconnexion anatomique au sein du réseau où siège la lésion, mais il apparaît qu'il existe en plus au sein de l'hémisphère lésé une disconnexion fonctionnelle étendue aux réseaux non directement impactés par la lésion. Cette théorie, qui est particulièrement étudiée dans le cadre de la négligence péripersonnelle, stipule que les signes de négligence ne sont pas liés à l'atteinte fonctionnelle directe du réseau où siège la lésion (le plus souvent le RAV), mais sont le fruit des conséquences physiologiques de ces lésions sur le RAD : il y aurait donc une grande hétérogénéité des lésions cérébrales, mais une uniformité de leurs conséquences physiologiques, et la clinique serait donc la conséquence du retentissement à distance de la lésion et pas de son expression directe (Corbetta et al., 2005; Corbetta et al., 2011). Les principaux arguments en faveur de cette conception sont en premier lieu liés à la spécificité fonctionnelle du RAD (par rapport à celle du RAV), qui porte les fonctions d'exploration et d'attention spatiale (attention endogène) au contraire du RAV (qui contrôle l'attention exogène) ; par ailleurs, une dysfonction du RAV droit est constamment notée en IRMf chez les patients négligents à la phase subaiguë et persiste à la phase chronique même si la récupération est complète, alors que la dysfonction du RAD est évolutive et que sa persistance est associée à une moins bonne récupération (He et al., 2007; Ramsey et al., 2016). Des travaux récents ont montré que la perturbation de la connectivité fonctionnelle n'était pas limitée qu'aux réseaux attentionnels à la phase subaiguë, mais qu'elle était également présente entre le RAD et de nombreux réseaux ipsilatéraux, dont les réseaux moteur, auditif, visuel et le réseau mode par défaut (Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Ce résultat fait écho aux différentes expressions de la négligence, qui ne se limitent pas qu'à des aspects perceptifs mais peuvent s'associer à une part motrice ou une atteinte de la mémoire de travail visuelle (Mesulam, 1985) qui fait intervenir ces réseaux. Les preuves d'une atteinte étendue de la connectivité intra-hémisphérique viennent aussi de données issues d'études de la connectivité lors de tâches attentionnelles volontaires (top-down) chez le sujet sain où il existe des interactions entre les réseaux attentionnels et les autres réseaux sus-cités (Corbetta et al., 2002; Capotosto et al., 2009). A un niveau d'analyse supérieur, les travaux de Baldassarre et de Ramsey ont montré que la corrélation entre l'activité du réseau mode par défaut et celle du RAD (mais aussi du réseau moteur et visuel), normalement négative, devenait positive, c'est-à-dire qu'il existe chez le patient négligent un défaut de ségrégation entre ces réseaux contrairement à ce qui se passe chez le sujet sain (Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Cela veut dire que le bruit de fond est majoré par l'activation simultanée de réseaux. L'impossibilité de réprimer l'activité du réseau mode par défaut pendant une tâche d'exploration est donc un autre facteur expliquant la survenue d'une négligence, et le retour à une corrélation négative entre ces réseaux est un élément associé à la récupération (Ramsey et al., 2016).

#### IV.1.2.2. *Disconnexion anatomique inter-hémisphérique callosale*

Les anomalies de connectivité au sein des fibres transcallosales unissant les régions pariétales (splenium) sont un facteur associé à la sévérité et à la persistance de la négligence aux phases subaiguë et chronique (Bozzali et al., 2012; Lunven et al., 2015). Cependant, il semble que l'analyse des conséquences de telles lésions ne puisse se faire qu'en intégrant le fait qu'elles ne sont pas suffisantes en soi et que la présence d'un déficit visuel est une notion importante à prendre en compte. Ainsi, même si certains cas sont décrits, les sections chirurgicales isolées du corps calleux ne provoquent habituellement pas de négligence. Au contraire, une lésion des voies optiques droites chez le singe associée à une section calleuse provoque une négligence sévère et durable, plus intense que la lésion des voies fronto-pariétales droites (Gaffan et al., 1997). Ce cas de figure a récemment été décrit chez un sujet ayant été victime d'un infarctus cérébral postérieur impliquant le lobe occipital droit (responsable d'une hémianopsie latérale homonyme gauche) et le splenium du corps calleux ; la réalisation d'un test de barrage avec la main droite montrait des signes sévères de négligence qui s'amendaient complètement lorsque le sujet les réalisait avec la main gauche (Lunven et al., 2014). De manière intéressante, la tractographie montrait que le FLS droit était préservé et que la lésion calleuse interrompait la communication entre lobes occipitaux. Dans les deux cas, la négligence est attribuée au fait que la lésion calleuse empêche l'hémisphère gauche de prendre en considération les informations visuelles reçues par l'hémisphère droit.

L'autre mécanisme évoqué dans la genèse de la négligence spatiale est la présence d'un trouble de la balance inter-hémisphérique entre aires temporo-pariétales droites et gauches, et au-delà entre réseaux attentionnels droit et gauche (He et al., 2007).

#### IV.1.2.3. *Troubles des influences inter-hémisphériques et négligence : quel rôle pour l'hémisphère gauche ?*

Les modifications des interactions fonctionnelles inter-hémisphériques ont fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années. Si l'hypothèse du trouble de la balance inter-hémisphérique est dominante et a guidé la mise en place des premiers protocoles de traitement par stimulation cérébrale non-invasive, elle doit être mesurée par certaines observations. La question centrale est de savoir si l'hémisphère gauche a un rôle compensateur (donc bénéfique) ou s'il est le témoin de processus plastiques mal adaptés ?

#### *Arguments en faveur d'un rôle délétère de l'activation de l'hémisphère gauche*

Le rôle délétère de l'hémisphère gauche a été d'abord suggéré par Kinsbourne (Kinsbourne, 1970). L'existence de ce déséquilibre a pu être confirmé en mesurant directement le niveau

d'excitabilité des réseaux pariéto-frontaux au sein de l'hémisphère gauche par une analyse de la connectivité effective PPC-M1 via un protocole de ppTMS. D'abord, Koch et collaborateurs ont pu déterminer par un protocole triple choc qu'il existait chez le sujet sain droitier un déséquilibre au repos entre PPCs, le droit exerçant une influence inhibitrice sur le gauche (Koch et al., 2011). En effet, l'inactivation transitoire du PPC droit avant la mesure de connectivité pIPS-M1 du côté gauche provoquait une réduction de la facilitation habituellement observée à un IIS de 6ms, tandis que la manipulation inverse (sur le PPC gauche) n'entraînait aucune modification. L'importance de ce déséquilibre était corrélée à celle du phénomène de pseudo-négligence observé chez le sujet sain, qui correspond à la présence d'un biais spatial minime vers la gauche lors d'un test de bissection. Dans la même étude, une expérience complémentaire a montré que la communication interpariétale se faisait via des fibres courtes passant par les portions 4 et 5 du corps calleux. Chez des patients négligents à la phase subaiguë, la même équipe a montré que le déséquilibre s'inversait, se traduisant par une augmentation de la connectivité pIPS-M1 dans l'hémisphère controlésionnel, d'autant plus que la négligence était sévère (Koch et al., 2008b). L'hyperexcitabilité était spécifique des réseaux pariéto-frontaux et ne concernait pas M1. Pour les auteurs, l'hyperexcitabilité constatée s'expliquait par la perte de l'influence du PPC droit (lésé) sur le PPC gauche, offrant une démonstration de la théorie de la balance inter-hémisphérique et de celle de Kinsbourne.

Les travaux d'imagerie fonctionnelle apportent d'autres arguments en faveur d'un rôle délétère de l'activation de l'hémisphère gauche et une vision plus étendue du déséquilibre inter-hémisphérique. Lors de protocoles d'activation (tâche de Posner), il existe une hyperactivité des zones pariétales gauches, principalement du PPC et au sein de celui-ci de l'IPS, dont l'importance est corrélée à la sévérité des troubles visuo-spatiaux à la phase aiguë et qui a tendance à se normaliser avec la récupération (Corbetta et al., 2005; He et al., 2007). Par ailleurs, la connectivité du pIPS droit avec le pIPS gauche et au-delà du RAD droit avec son homologue gauche est altérée à la phase subaiguë post AVC, là encore d'autant plus que la négligence est sévère (He et al., 2007; Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Comme au sein de l'hémisphère lésé, la réduction de connectivité du RAD droit ne se limite pas au seul RAD gauche, mais se manifeste aussi vers les réseaux moteurs, visuels et auditifs gauches (Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Le défaut de ségrégation entre le RAD et le réseau mode par défaut est aussi observé au sein de l'hémisphère gauche (Ramsey et al., 2016).

#### *Arguments en faveur d'un rôle bénéfique de l'activation de l'hémisphère gauche*

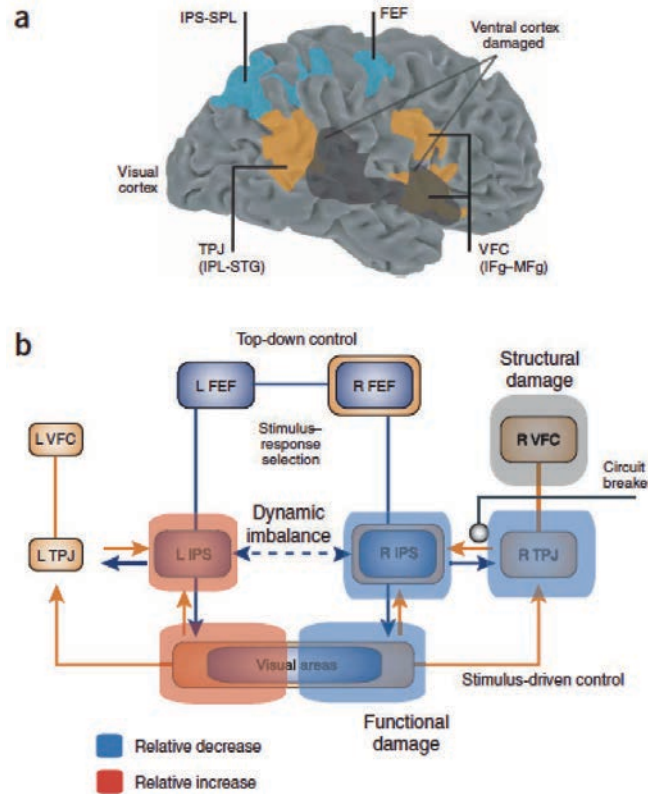
Certains éléments de réflexion viennent remettre en cause la théorie du trouble de la balance inter-hémisphérique. Premièrement, Heilman collaborateurs ont décrit le cas d'une patiente ayant été victime d'un premier AVC hémisphérique droit n'ayant pas induit de trouble visuo-spatial, et qui a développé des troubles après un second AVC touchant la partie postérieure du corps calleux (Heilman et al., 1983). Le modèle de la balance inter-hémisphérique aurait prédit le développement de la

négligence après la première lésion, et on peut supposer que son occurrence après la lésion du corps calleux est liée à la perte des influences compensatrices venues de l'hémisphère gauche. D'autre part, un travail en IRMf a récemment montré que l'activité des réseaux pariéto-frontaux des deux hémisphères était augmentée chez les patients répondeurs à une rééducation par adaptation prismatique (Saj et al., 2013). Enfin, l'association de la persistance de la négligence avec la présence de lésions calleuses pourrait s'expliquer par l'impossibilité de transmission à l'hémisphère droit des influences compensatrices de l'hémisphère gauche (Lunven et al., 2015). Comme au niveau moteur, l'importance de la déficience et du volume lésionnel devraient être des facteurs à prendre en compte, même si cela reste à prouver dans la négligence. Ainsi, les lésions entraînant une atteinte moins sévère occasionneraient des modifications plastiques essentiellement péri-lésionnelles, tandis que lorsque l'atteinte est plus sévère ou la lésion plus importante l'hémisphère gauche serait davantage recruté, éventuellement avec un rôle compensateur bénéfique (Hamilton et al., 2011).

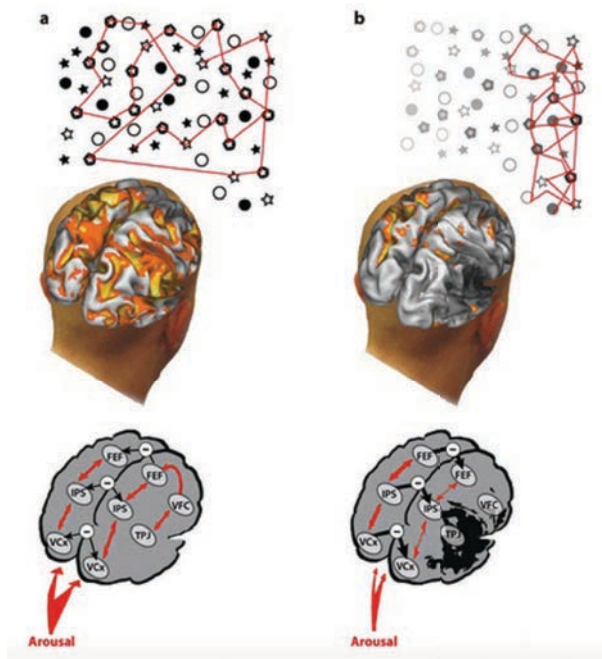
#### IV.1.3. Synthèse : comment lier connectivité cérébrale et troubles visuo-spatiaux ?

Nous avons vu dans les pages précédentes que la lésion cérébrale source de négligence, située le plus souvent au sein du RAV, entraînait des troubles étendus de connectivité cérébrale, au sein de chaque hémisphère (bien sûr davantage dans l'hémisphère lésé) mais aussi inter-hémisphériques, qui vont bien au-delà des seuls réseaux attentionnels. Bien qu'il existe des éléments qui la remettent au moins en partie en cause dans certains cas, la théorie d'un trouble de la balance ou d'un défaut de connectivité inter-hémisphérique est l'une des principales hypothèses explicatives souvent évoquée. Ceci ne doit pas gommer l'importance des troubles de connectivité intra-hémisphérique droits.

La description des mécanismes à l'origine de la négligence offerte par Corbetta, bien que limitée aux réseaux attentionnels, reste une bonne base de compréhension et a guidé le développement de certaines prises en charge thérapeutiques (Corbetta et al., 2002; Corbetta et al., 2011). Elle permet d'expliquer pourquoi les patients présentent à la fois une négligence (signe latéralisé) et des déficits non-spatiaux (réorientation de l'attention, atteinte de la mémoire de travail, des capacités attentionnelles...). Elle permet surtout de bien prendre conscience que la négligence résulte d'un phénomène de disconnexion anatomique et fonctionnelle à plusieurs niveaux. La figure 17 présente une modélisation fonctionnelle des mécanismes, la figure 18 une synthèse anatomique et fonctionnelle.



**Figure 17.** Modèle de la négligence spatiale selon Corbetta. Tiré de Corbetta et al., 2005. (a) représentation des zones corticales appartenant au réseau attentionnel dorsal (RAD, en bleu), au réseau attentionnel ventral (RAV, en orange) et des localisations lésionnelles habituelles dans la négligence (en noir). (b) Modélisation des modifications dans les interactions du RAV et du RAD après une lésion cérébrale (en gris). Les zones ombrées en bleu représentent celles qui connaissent une altération fonctionnelle, celles en rouges une majoration de leurs interactions. VFC : ventral frontal cortex ; TPJ : jonction temporo-pariétale ; IPS : intraparietal sulcus ; FEF : frontal eye field



**Figure 18.** Représentation intégrée des mécanismes anatomiques et fonctionnels à l'origine de la négligence spatiale (tiré de Corbetta et al., 2011). (a) chez le sujet sain et (b) chez le sujet négligent dans les suites d'une lésion temporo-pariétale, où il existe une hypo activation hémisphérique droite globale, une perte des liens fonctionnels entre RAV et RAD à l'origine d'un déséquilibre inter-hémisphérique. Le détail des anomalies de connectivité est présenté dans le texte ci-dessous.



Les lésions sources de négligence sont le plus souvent situées au sein du RAV. Lorsqu'elles se situent à droite, du fait des fonctions spécifiques et de leur latéralisation de ce côté (contrairement à celles du RAD), elles permettent d'expliquer les signes non-spatiaux associés à la négligence (pour revue, voir Corbetta et al. 2001). Or, les capacités attentionnelles non-spatiales ont un retentissement sur les capacités d'attention spatiale : les sujets sains montrent ainsi une tendance à considérer préférentiellement le côté gauche d'un objet, mais ce biais est réduit voir inversé lorsque le niveau attentionnel diminue (Bellgrove et al., 2004), tandis que chez le patient négligent l'amélioration globale de l'attention entraîne une réduction de la négligence spatiale (Robertson et al., 1998; Kusnir et al., 2011). L'altération fonctionnelle du RAV semble donc avoir un effet direct sur l'activation du RAD. Les mécanismes fonctionnels et voies anatomiques des interactions entre RAV et RAD restent en partie discutés mais il semble que le lien se fasse au niveau frontal dans une région proche de la jonction frontale inférieure (une zone au croisement du sillon frontal inférieur et du sillon précentral) (He et al., 2007; Asplund et al., 2010). La sévérité plus importante de la négligence dans les atteintes de la substance blanche connectant le pôle postérieur au pôle antérieur du RAV (via le FLS, cf supra) est un autre argument en la faveur de l'importance de la partie frontale du RAV dans les interactions avec le RAD. Enfin, il est intéressant de noter que la connectivité au sein du RAV est corrélée à celle au sein du RAD droit et à la sévérité de la négligence (He et al., 2007).

L'altération du fonctionnement du RAD droit entraîne une baisse de son influence sur le RAD gauche, particulièrement mesurable au niveau de l'IPS et du lobule pariétal supérieur, au repos comme lors de tâches attentionnelles, résultant en un équilibre global favorable à l'hémisphère gauche (cf IV.1.2.3). Comme le traitement de l'attention spatiale est réalisé dans chaque hémisphère, ce déséquilibre provoque un biais attentionnel vers la droite. La restauration de l'équilibre inter-hémisphérique est une des clés de la récupération, comme cela a été démontré lors des études de connectivité fonctionnelle et suggéré par le caractère péjoratif sur la récupération de la présence de lésions des voies transcalleuses.

Enfin, les données plus récentes de connectivité ont permis de montrer que le retentissement de la lésion sur la connectivité cérébrale intra- et inter-hémisphérique était étendu au-delà du spectre des réseaux attentionnels puisqu'il s'observe également entre le RAD et les réseaux moteurs, visuels, auditifs et mode par défaut au sein de chaque hémisphère (Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Ces anomalies sont associées à un défaut de ségrégation entre réseaux qui pourrait impacter leur recrutement lors de l'exécution d'une tâche : ainsi, alors qu'habituellement le DAN et le réseau mode par défaut ont une activation séparée et anticorrélée (c'est-à-dire que l'un n'est pas actif quand l'autre l'est et vice-versa), la perte de ces caractéristiques peut réduire l'occurrence et l'efficacité de l'activation du DAN.

Le modèle de compétition inter-hémisphérique a amené le développement de stratégies de prise en charge de la négligence par la modulation de ce déséquilibre via des techniques de stimulation

cérébrale non invasive, avec de premiers résultats encourageants (pour revue, voir Jacquin-Courtois, 2015). Ces protocoles visent certes à diminuer le déséquilibre inter-hémisphérique, mais aussi à favoriser l'activité propre du RAD droit. Ils ont jusqu'à présent utilisé très majoritairement la rTMS et exclusivement des protocoles inhibiteurs sur le PPC gauche (plus précisément le pIPS), qu'ils soient classiques (1Hz) ou de type cTBS.

**Points clés :**

- La négligence spatiale peut survenir en conséquence de lésions essentiellement hémisphériques droites, mais dont la localisation est très variable. Les corrélats neuro-anatomiques sont différents selon le type de négligence.
- Les lésions de la substance blanche au sein du faisceau longitudinal supérieur sont particulièrement en cause dans les formes chroniques de négligence spatiale, elles participent avec les lésions calleuses à faire de la négligence un syndrome de disconnexion anatomique.
- La disconnexion est également fonctionnelle dans la négligence spatiale, entre les réseaux attentionnels (ventral et dorsal) du côté lésé, mais aussi sous la forme de perturbations inter-hémisphériques entre réseaux attentionnels mais aussi plus globalement dans les liens entre les réseaux attentionnels et un grand nombre d'autres réseaux.
- L'imagerie fonctionnelle comme la TMS (en particulier les protocoles de ppTMS) permettent de mesurer, directement ou indirectement, les troubles de connectivité intra- et inter-hémisphériques secondaires à la lésion cérébrale chez les patients négligents.

#### IV.2. Connectivité cérébrale et déficience motrice

La déficience motrice post-AVC est le domaine où les études de connectivité cérébrale ont été les plus nombreuses. Initialement centrée sur M1 du côté lésé, la conceptualisation des mécanismes d'atteinte motrice et de récupération s'est étendue d'abord à M1 de l'hémisphère non-lésé (théorie du trouble de la balance inter-hémisphérique), puis aux structures afférentes à M1 (en particulier les aires prémotrices et le cortex sensitif primaire) puis au cerveau entier. Si l'atteinte du faisceau cortico-spinal ipsilésionnel reste le facteur majeur de sévérité et de limitation de la récupération, il est désormais admis que le déficit moteur est associé à une altération des interactions fonctionnelles intra- et inter-hémisphériques entre de nombreux réseaux moteurs clés (Carter et al., 2012; Grefkes et al., 2011).

Chez le patient hémiparétique, les études de connectivité en IRM d'activation ont permis de dresser les premières théories sur la réorganisation du fonctionnement cérébral consécutif à la lésion. L'analyse des patterns d'activation corticale lors de l'exécution d'une tâche motrice a ainsi montré qu'il existait des différences entre sujets AVC et contrôles, mais qui variaient entre autres avec le délai écoulé depuis la lésion et le niveau de récupération. Les études ultérieures se sont ensuite attachées à mieux préciser la nature et la signification des modifications de connectivité vers M1 lésé et leurs liens avec la récupération motrice.

Nous verrons successivement dans la suite de cette partie les principales données de connectivité qui traitent des mécanismes propres au tractus cortico-spinal lésé, aux interactions de M1 du coté lésé avec M1 controlésionnel, puis étudierons le rôle des structures non-motrices situées à proximité de la lésion (en particulier le cortex PM et l'AMS), et enfin nous focaliserons sur l'implication potentielle du cortex pariétal postérieur dans la récupération motrice.

#### IV.2.1. Intégrité du faisceau pyramidal et connectivité inter-hémisphérique M1-M1

L'intégrité du tractus cortico-spinal est un élément fondamental du fonctionnement moteur. Elle peut être évaluée en utilisant la TMS pour vérifier si un PEM peut être induit, et dans l'affirmative son amplitude maximale et/ou le seuil moteur. Ces paramètres se sont avérés corrélés au niveau de déficit moteur et prédictifs de la récupération motrice et fonctionnelle (pour revue, voir Bembenek et al., 2012). Cependant, la spécificité de cette méthode reste perfectible puisque certains sujets chez qui aucun PEM n'est engendré peuvent avoir une authentique motricité volontaire (Heald et al., 1993).

L'analyse de l'intégrité structurelle de la voie cortico-spinale du coté lésé a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières années et apparaît comme un bon marqueur de l'atteinte motrice et de sa récupération, corrélé à la sévérité de la déficience motrice et disposant de bonnes capacités pronostiques, d'autant plus qu'elle est associée aux données cliniques (Puig et al., 2017) et neurophysiologiques (Stinear et al., 2012). Les mesures de l'intégrité structurelle de la voie pyramidale font appel aux techniques d'étude de la connectivité structurelle selon plusieurs méthodologies. Les mesures peuvent d'abord se faire en phase subaiguë ou chronique sur une zone distale à la lésion (selon les cas la capsule interne ou le pédoncule cérébral) pour mesurer les altérations d'anisotropie fractionnelle secondaires à la dégénérescence wallérienne qui se produit invariablement en aval d'une lésion motrice. Elle peuvent par ailleurs concerner la zone lésée, soit en estimant le nombre de fibres passant par la lésion (mais cela pose de nombreuses difficultés méthodologiques), soit en mesurant le chevauchement entre la lésion et le tractus cortico-spinal en appliquant un calque issu d'une carte établie auprès de patients appariés en âge et sexe (pour revue, voir Puig et al., 2017; Thiel et al., 2015).

Les voies motrices alternatives (ou accessoires) semblent jouer un rôle dans la récupération motrice. Ainsi, l'AF du faisceau cortico-rubro-spinal est majorée après une lésion de la voie pyramidale et elle est corrélée au niveau de fonctionnalité du membre supérieur (Schulz et al., 2012). Les liens entre connectivité au sein de ces deux réseaux semblent étroits, puisque l'AF du faisceau cortico-rubro-spinal est par ailleurs inversement corrélée à celle du faisceau pyramidal à la phase subaiguë (Rüber et al., 2012; Takenobu et al., 2014). Une implication bénéfique du faisceau cortico-réticulo-spinal controlésionnel sur la récupération de la marche a également été suggérée par une étude de connectivité fonctionnelle (Jang et al., 2013).

L'étude de l'activité cérébrale lors de la réalisation de mouvements chez un sujet hémiparétique met en évidence, comparativement à des sujets sains, une réorganisation impliquant principalement les zones périlésionnelles (Cramer et al., 1997; Calautti et al., 2001; Calautti et al., 2010), certaines zones de l'hémisphère controlésionnel dont particulièrement le cortex sensori-moteur (Chollet et al., 1991; Ward et al., 2003; Murase et al., 2004), et certaines zones à distance correspondant à des faisceaux moteurs accessoires ou des structures habituellement impliquées dans les processus d'apprentissage.

Au stade initial, les éléments les plus caractéristiques sont la présence d'un trouble de la balance inter-hémisphérique correspondant à un déséquilibre entre l'activation des deux hémisphères, la récupération adéquate de la fonction du membre supérieur s'accompagnant d'un retour à un pattern d'organisation classique, c'est-à-dire à une activation de l'hémisphère lésé sans activation controlésionnelle (Rossini et al., 1998; Loubinoux et al., 2003; Calautti et al., 2003). Au contraire, les sujets ayant une mauvaise récupération gardent une activation de l'hémisphère non-lésé (Loubinoux et al., 2003; Calautti et al., 2007). Selon la théorie du déséquilibre inter-hémisphérique, dont nous avons déjà évoqué les fondements en discutant de la négligence spatiale, l'activation controlésionnelle s'expliquerait par un défaut d'inhibition de M1 de l'hémisphère non-lésé secondaire à l'hypoactivation de M1 lésé. Le déséquilibre induit en faveur de M1 non-lésé accentuerait alors l'inhibition qu'il exerce sur M1 lésé, faisant entrer les liens M1-M1 dans un cercle vicieux délétère pour la plasticité cérébrale et la récupération. Le trouble de la balance inter-hémisphérique peut être mis en évidence directement par la mesure en TMS double choc de l'inhibition inter-hémisphérique (IIH). Cette méthode consiste à mesurer l'excitabilité de M1 lésé après avoir effectué une stimulation conditionnante sur M1 du côté non-lésé. Alors que chez le sujet sain l'inhibition inter-hémisphérique présente au repos se transforme en facilitation avant le début du mouvement du membre controlatéral, les influences restent inhibitrices chez le sujet hémiparétique (Murase et al., 2004). Les influences inter-hémisphériques se font par des voies glutamatergiques transcalleuses (Daskalakis et al., 2002) au sein desquelles nous verrons ultérieurement que la connectivité structurelle est perturbée.

Les études de connectivité fonctionnelle en IRMf de repos mettent en évidence une diminution de connectivité entre cortex moteurs primaires (Carter et al., 2010; Wang et al., 2010; Park et al., 2011; Zhang et al., 2016; Zheng et al., 2016), d'autant plus importante que la déficience motrice est sévère (Wang et al., 2010; Park et al., 2011) et qui peut être améliorée par un programme de rééducation motrice (Zheng et al., 2016; Zhang et al., 2016). Là encore le délai post-AVC doit être pris en compte. A la phase aiguë, la diminution de connectivité est importante et spécifique de l'atteinte motrice puisqu'absente chez les patients ne présentant pas de déficit moteur (Golestani et al., 2013). C'est par ailleurs à cette phase que les liens entre connectivité et sévérité de la déficience motrice sont les plus importants. A la phase subaiguë, la connectivité inter-hémisphérique tend à augmenter, d'autant plus si la récupération est bonne, sans toutefois atteindre le niveau des sujets

contrôles (Wang et al., 2010). A la phase chronique, les sujets ayant une bonne récupération ont tendance à normaliser leur connectivité M1-M1 tandis que cette dernière reste inversement corrélée au niveau de récupération motrice chez les patients dont la récupération n'est pas complète (Xu et al., 2014; Urbin et al., 2014).

La théorie de la balance inter-hémisphérique confère à l'hémisphère gauche un rôle délétère, mais certains arguments viennent remettre en cause le caractère forcément délétère de l'activation de l'hémisphère gauche pour en suggérer un rôle bénéfique. Des études électrophysiologiques ont ainsi montré que la signification de l'activation de l'hémisphère controlésionnel pouvait être différente selon le degré de déficience motrice et la complexité du mouvement. Ainsi des travaux ont montré que l'inactivation transitoire de M1 controlésionnel entraînait un ralentissement des temps de réaction du membre parétique d'autant plus important que le niveau de récupération motrice était faible (Werhahn et al., 2003; Grefkes et al., 2008), ou que le niveau de complexité du mouvement était important (Lotze et al., 2006). Le délai depuis la lésion est un autre facteur à prendre en compte, puisque chez l'Homme comme chez le singe, une activation précoce de l'hémisphère controlésionnel (pendant les quelques jours suivant la lésion) est associée à un meilleur statut moteur contrairement à ce qui est constaté à distance (Nishimura et al., 2007; Rehme et al., 2011). Enfin, les modifications de connectivité inter-hémisphériques (évalués en IRMf) induites par les programmes de rééducation jettent le trouble, puisque comme pour la négligence certains travaux montrent que l'activation de l'hémisphère controlésionnel est d'autant plus augmentée après rééducation que les progrès fonctionnels sont importants (Cramer et al., 1997; Johansen-Berg et al., 2002).

Les travaux mesurant la connectivité structurelle entre cortex moteurs primaires ont clairement démontré, chez des patients ayant été victimes d'une lésion motrice restreinte à la capsule interne, que l'AF des fibres transcallosales reliant les cortex moteurs primaires était altérée comparativement aux sujets contrôles (Radlinska et al., 2012; Wang et al., 2012; Li et al., 2015) et aux fibres unissant chez ces mêmes patients les cortex visuels (modalité contrôle) (Radlinska et al., 2012). Les anomalies de connectivité structurelle sont corrélées à celles observées en connectivité de repos (van Meer et al., 2010; Chen et al., 2013) et au niveau de déficience motrice à partir de la phase subaiguë (Chen et al., 2013; Li et al., 2015). Il existe donc une altération de la connectivité anatomique au niveau des fibres transcallosales motrices probablement liée à une dégénérescence transynaptique secondaire à la lésion pyramidale (Radlinska et al., 2012).

En résumé, le degré de l'atteinte de la voie pyramidale reste un des éléments principaux conditionnant la sévérité de l'atteinte motrice et son pronostic. La lésion est à l'origine d'une altération de la connectivité fonctionnelle entre réseaux moteurs, d'un déséquilibre fonctionnel qui dépend de l'hémisphère lésé, et d'une détérioration microstructurelle des fibres transcallosales qui

s'installe à la phase subaiguë et qui aggrave la part fonctionnelle de disconnexion. Les troubles de connectivité fonctionnelle et structurelle représentent cependant bien les deux faces d'un même problème conduisant à la genèse et l'entretien du déficit moteur.

Cette théorie du déséquilibre inter-hémisphérique conférant un rôle délétère à l'hémisphère non-lésé est à la base des applications des techniques de stimulation cérébrale non-invasive visant à favoriser la récupération motrice en post-AVC. A l'heure actuelle, elles visent essentiellement M1 (ipsilésionnel, controlésionnel voire les deux) et ont montré des résultats parfois encourageants bien qu'inconstants (pour revue, voir Di Pino et al., 2014; Wessel et al., 2015; Kang et al., 2016). La variabilité des résultats peut s'expliquer par celle des réorganisations cérébrales (Wiethoff et al., 2014) notamment liées au degré de l'atteinte motrice, qui est une donnée actuellement peu prise en compte dans les protocoles de recherche. En ce sens, une stratification des patients basée sur l'analyse de l'architecture fonctionnelle et structurelle résiduelle des interactions M1-M1 devrait permettre de mieux individualiser les approches thérapeutiques (Ward, 2011). L'hétérogénéité des résultats tire aussi sa source de la variabilité de réponse physiologique aux protocoles de rTMS (Nicolo et al., 2015).

#### IV.2.2. Connectivité de M1 avec le cortex pré-moteur et l'aire motrice supplémentaire

A côté des réorganisations touchant le faisceau pyramidal et l'interaction entre cortex moteurs (et au-delà entre réseaux sensorimoteurs), il existe à l'heure actuelle de plus en plus de données sur le rôle dans la récupération motrice des structures non-motrices connectées à M1 (cortex PM, AMS), PPC) et à une échelle plus large sur le rôle potentiel des réseaux pariéto-frontaux. L'implication de ces différentes structures peut se concevoir de deux manières :

- Une interaction directe entre le réseau sensori-moteur et les réseaux pariéto-frontaux, qui peut concerner à la fois le PPC et les structures frontales
- L'intervention selon un mécanisme de plasticité transmodale des structures frontales qui sont situées à proximité de M1.

Le rôle potentiel du cortex PM dans la récupération est d'abord mis en évidence par des travaux anatomiques et neurophysiologiques. Ainsi, le cortex PM contribue à constituer le faisceau pyramidal (pour 40% environ des fibres destinées au membre supérieur) (Dum et al., 1991) mais aussi les faisceaux moteurs accessoires (Bradnam et al., 2012; Bradnam et al., 2013), et il est souvent davantage préservé que le faisceau pyramidal après un AVC. De plus, les études de cartographie motrice montrent que les zones de représentations de la main sont décalées au niveau du cortex PM par un mécanisme de plasticité transmodale suite à la levée d'inhibitions locales (Sanes et al., 2000). L'impact de ces modifications plastiques sur la récupération de la motricité a été souligné par une étude particulièrement démonstrative réalisée chez le singe (Liu et al., 1999). Une lésion cérébrale

dans la zone du cortex moteur commandant les muscles de la main était pratiquée, entraînant une perte de capacités fonctionnelles puis une récupération partielle. La désactivation transitoire du cortex PM du coté ipsilésionnel par un agoniste GABA (muscimol) injecté au sein du cortex PM effaçait les effets de la récupération spontanée chez le singe et entraînait un retour à l'état post-lésionnel immédiat.

Les études de connectivité cérébrale ont ensuite caractérisé les liens de connectivité entre les structures prémotrices et M1. Dans une méta-analyse, Rehme et al. ont mis en évidence que le mouvement du membre supérieur s'accompagnait, en plus de l'activation de M1 contralésionnelle, d'une activation des deux cortex PM et des deux AMS (Rehme et al., 2012). La connectivité de repos semble majorée entre M1 lésé et l'aire prémotrice ipsilésionnelle (Park et al., 2011; Zhang et al., 2016), altérée vers le cortex PM controlésionnel (Wang et al., 2010) tandis que celle avec l'AMS ipsilésionnelle est tantôt majorée (Grefkes et al., 2010; Zhang et al., 2016), tantôt altérée (Zheng et al., 2016). L'augmentation de la connectivité intra-hémisphérique entre les structures prémotrices ipsilésionnelles et M1 lésé pourrait refléter les modifications plastiques en jeu et ainsi être une forme de compensation à la diminution des influences inter-hémisphériques (Park et al., 2011; Rehme et al., 2013). Tout comme nous l'avons vu pour les liens M1-M1, la connectivité de l'AMS et du cortex PM varie en fonction du délai post-AVC : ainsi, dans une étude longitudinale, Park et al. ont montré que la connectivité de M1 lésé avec les structures prémotrices ipsilésionnelles avait tendance à augmenter avec le délai post-AVC et que celle avec les structures prémotrices controlésionnelles au contraire diminuait (Park et al., 2011). Il est par ailleurs intéressant de noter qu'à la phase aiguë la connectivité entre M1 lésé d'une part et l'AMS, le cortex PM et le thalamus controlésionnels d'autre part est positivement corrélée au niveau de récupération motrice à 6 mois (Park et al., 2011). Enfin, la connectivité PM-M1 ipsilésionnelle tend à retrouver un pattern se rapprochant de celui des sujets contrôles après un programme de rééducation motrice (James et al., 2009; Zheng et al., 2016; Zhang et al., 2016).

Les études de modulation en TMS ont permis de mieux préciser le rôle du cortex PM. Tout comme pour M1, les implications fonctionnelles des modifications de connectivité semblent dépendre du niveau de déficience motrice. En utilisant un protocole de ppTMS au repos, il a été montré qu'une stimulation conditionnante appliquée sur le cortex PMd du coté controlésionnel avait un effet différent selon le niveau de récupération : elle entraînait une augmentation de l'excitabilité de M1 chez les sujets les plus sévèrement atteints et une diminution chez les sujets ayant une meilleure récupération (Johansen-Berg et al., 2002; Bestmann et al., 2010). Dans une seconde expérience, Bestmann et collaborateurs (ibid) ont montré en utilisant un protocole couplant TMS et IRMf durant un mouvement de la main parétique, que l'amélioration cinématique était liée à une plus grande influence du PMd controlésionnel sur M1 ipsi. Par ailleurs, l'inactivation transitoire du cortex PMd ipsilésionnel est

davantage délétère chez les sujets ayant bien récupéré que chez les autres. Il semble donc que, tout comme pour M1, l'activation du cortex PM du côté controlésionnel puisse avoir un rôle bénéfique sur la fonction motrice chez les sujets les plus sévèrement atteints, tandis que le cortex PM ipsilésionnel participerait à la récupération chez les sujets ayant franchi un seuil de récupération suffisant (pour revue, voir Plow et al., 2015).

L'ensemble des arguments présentés concernant le rôle des aires motrices supérieures (dont le cortex PM) en font désormais une cible alternative potentielle en remplacement de M1 pour les protocoles de stimulation non-invasive (Plow et al., 2015). Le faible nombre de travaux, leur limites méthodologiques et l'absence de prise en compte du niveau de récupération motrice ne permettent pas à l'heure actuelle de conclure formellement sur l'effet de ces stimulations. Deux études ont mesuré l'effet d'une stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS) anodale appliquée sur le cortex PM ipsilésionnel en complément d'une prise en charge rééducative par thérapie du mouvement induite par la contrainte (Cunningham et al., 2015; Andrade et al., 2017). La tDCS permettait une amélioration significative de la fonction motrice dans les deux études, Andrade et collaborateurs (2017) ont aussi montré que le gain était supérieur à celui obtenu suite à la stimulation de M1. La seule étude ayant utilisé la rTMS, en inhibant le cortex PM du côté controlésionnel, montre une amélioration des fonctions motrices supérieure à celle du groupe placebo, mais inférieure à celle du groupe ayant bénéficié d'une stimulation de M1 (Wang et al., 2014). De futures études restent nécessaires pour avancer sur cette piste thérapeutique et, compte-tenu du rôle potentiellement différent des interactions PM-M1 en fonction du niveau de récupération, de déterminer plus précisément le type de paradigme de stimulation adapté aux différents profils de patients.

#### IV.2.3. PPC et réseaux pariéto-frontaux

Il existe un faisceau d'arguments soulignant le rôle potentiel du PPC, et au-delà des réseaux pariéto-frontaux, dans la récupération motrice post-AVC. Ces arguments sont le fruit des connaissances sur l'intégration sensori-motrice chez l'Homme sain, des habitudes de pratiques en rééducation, mais aussi des travaux évaluant la connectivité cérébrale chez le patient post-AVC.

Nous ne reviendrons pas en détail sur l'influence du PPC sur M1 chez le sujet sain (cf I.1), mais un bref rappel des principaux points sur ce sujet est important tant il permet de mettre en perspective les possibilités offertes en termes de rééducation motrice et de neuromodulation. Le PPC apparait en effet comme une structure centrale dans la planification et le contrôle des composantes de transport, de saisie, de manipulation et globalement d'utilisation fonctionnelle du membre supérieur (Vingerhoets, 2014), qui sont des traits déficients après un AVC. Il paraît dès lors licite d'émettre l'hypothèse que le PPC, et au-delà les réseaux pariéto-frontaux, puissent être le siège de modifications



plastiques intervenant dans la récupération motrice et possiblement influencées par la rééducation. Il est aussi démontré que la modulation du PPC a un impact sur l'excitabilité de M1 et sur les voies intracorticales de facilitation/inhibition de M1 (Rivera-Urbina et al., 2015). L'exercice moteur entraîne une augmentation de l'activité du PPC (Struppler et al., 2007) et apparaît comme inducteur de plasticité de la connectivité PPC-M1 (Karabanov et al., 2012). Celle-ci peut par ailleurs être induite par des méthodes de stimulation cérébrale non-invasive (Chao et al., 2015) qui sont également susceptibles de modifier les paramètres du mouvement (Krause et al., 2012).

La pratique rééducative neuromotrice a intégré certaines notions qui font écho à l'importance de l'intégration sensori-motrice dans la récupération motrice (Abela et al., 2012; Campfens et al., 2015). Il s'agit d'abord de techniques de kinésithérapie, dont certaines sont anciennes et basées initialement davantage sur des faits empiriques (comme la technique de Perfetti), mais dont la relecture sous ce prisme nouveau fait sens. Les techniques instrumentales favorisant le feedback (quelle que soit sa modalité), qu'elles soient anciennes ou plus modernes (réalité virtuelle, augmentée) en sont un autre exemple, tout comme le développement de techniques utilisant les perturbations sensorielles ou la rééducation multi sensorielle.

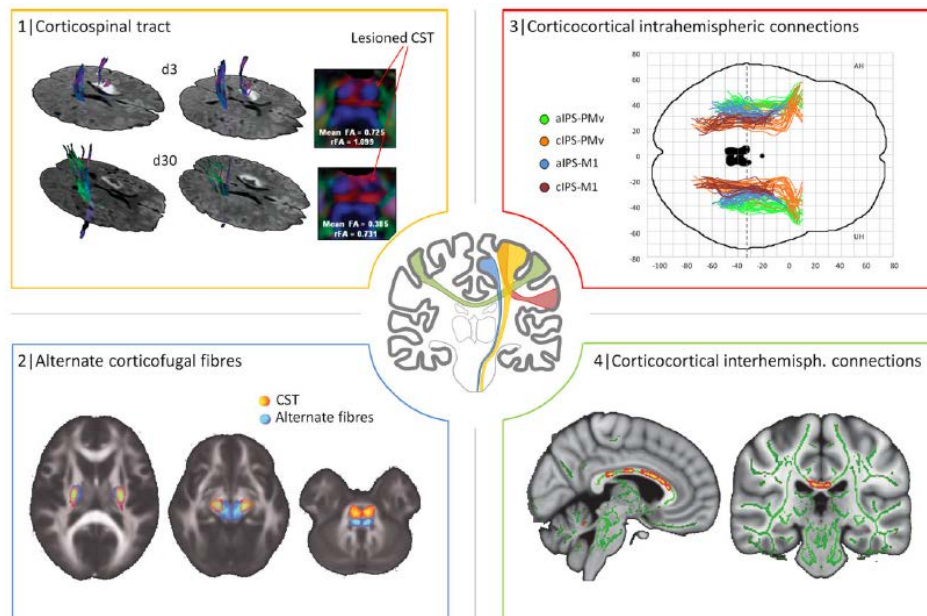
Il existe enfin des arguments issus de travaux sur la connectivité cérébrale chez les patients post-AVC, qui sont à l'heure actuelle peu nombreux mais qui dressent en filigrane l'importance potentielle du PPC et des réseaux pariéto-frontaux dans la récupération motrice. D'abord, les études en IRMf d'activation montrent que les patients post-AVC ont un pattern d'activation, alors qu'ils réalisent des tâches motrices simples, qui présente des similitudes avec celui observé lors de la phase d'apprentissage d'une tâche motrice complexe chez les sujets sains : au-delà de l'activation déjà décrite de structures controlésionnelles, le mouvement s'accompagne de l'activation du PPC, du cortex PM, de l'AMS et du cervelet (Ward et al., 2003; Gerloff et al., 2006; Rehme et al., 2013). Plus particulièrement au sein du PPC, l'aIPS semble être activée dans ces conditions (Rehme et al., 2012). La réémergence de l'activation de ces structures pourrait donc être un facteur de récupération en facilitant la rééducation motrice par le biais d'un réapprentissage moteur (Ween, 2008). En IRMf de repos et tout comme pour le cortex PM, la connectivité intra-hémisphérique de M1 ipsilésionnel avec le PPC apparaît majorée en post-AVC, ce qui peut être lié à une tentative de compensation suite à la perte des influences provenant de l'hémisphère controlésionnel (Park et al., 2011; Zhang et al., 2016). Elle est par contre réduite avec le PPC controlésionnel (Park et al., 2011). De plus, Wang et collaborateurs ont mis en évidence que la connectivité entre le PPC controlésionnel et le cortex PM du côté lésé était majorée et ce de manière corrélée à la déficience motrice après un AVC sous-cortical (Wang et al., 2010). Enfin, l'aIPS controlésionnelle semble jouer un rôle bénéfique dans la motricité en post AVC comme en attestent les perturbations des phases de reaching et de saisie lors de son inactivation transitoire chez des patients post-AVC (Lemberg et al., 2016).

A l'échelle des réseaux, l'impact du fonctionnement des réseaux pariéto-frontaux dans la récupération motrice est suggéré par plusieurs travaux récents. Ainsi, Buch et collaborateurs ont montré que chez des sujets présentant une hémiparésie sévère à qui on demande de réaliser un entraînement en imagerie motrice via un dispositif d'interface cerveau-machine, les capacités de contrôle volontaire du mouvement produit dépendent de l'intégrité des réseaux pariéto-frontaux ipsi- et controlésionnels (Buch et al., 2012). Inman et collaborateurs (2012) ont mesuré, chez des patients présentant une déficience motrice sévère, la connectivité effective en IRMf de repos entre M1 et plusieurs nœuds au sein de l'hémisphère lésé (dont l'AMS et le PPC). Ils ont mis en évidence une altération de la connectivité effective intra-hémisphérique entre le PPC et à la fois M1 et l'AMS au sein de l'hémisphère lésé. Aucun lien n'a pu cependant être établi entre le degré de déficience motrice et les données de connectivité, possiblement car l'évaluation de la connectivité a été faite au repos. Chez des sujets moins sévèrement atteints et lors de l'exécution d'une tâche motrice de serrage, la connectivité cérébrale entre aIPS et M1 de l'hémisphère lésé paraît au contraire majorée, toutefois sans qu'un lien clair puisse être établi avec le niveau de déficience motrice (Schulz et al., 2016). Les difficultés à mettre en évidence un lien entre les données de connectivité des réseaux pariéto-frontaux et le niveau de déficience motrice peuvent s'expliquer par les raisons suivantes : d'abord, les tâches motrices utilisées ou les tests cliniques mesurant le niveau de déficience sont pour les premières souvent basiques, ne mettant pas en jeu un niveau de complexité important et donc ne sollicitant que peu les capacités intégratrices du PPC, et pour les seconds relativement peu spécifiques dans leur évaluation. Par ailleurs, l'implication des réseaux pariéto-frontaux pourrait dépendre d'autres facteurs, comme la taille et la localisation de la lésion, le degré de déficience motrice initiale, les signes associés (comme l'hypertonie pyramidale par exemple) et l'importance de l'atteinte du faisceau pyramidal et de ses connexions. Un travail mesurant les liens entre l'intégrité structurelle des réseaux pariéto-frontaux de l'hémisphère lésé et le niveau de déficience motrice chez des patients au stade chronique est en faveur de cette dernière hypothèse (Schulz et al., 2015). En effet, si seule l'AF entre aIPS-PMv et PMv-M1 était corrélée au niveau de déficience motrice indépendamment de l'intégrité du tractus cortico-spinal, la connectivité des autres voies (dont aIPS-M1, pIPS-PMv et pIPS-M1) était d'abord influencée par l'intégrité de la voie motrice.

**Points clés :**

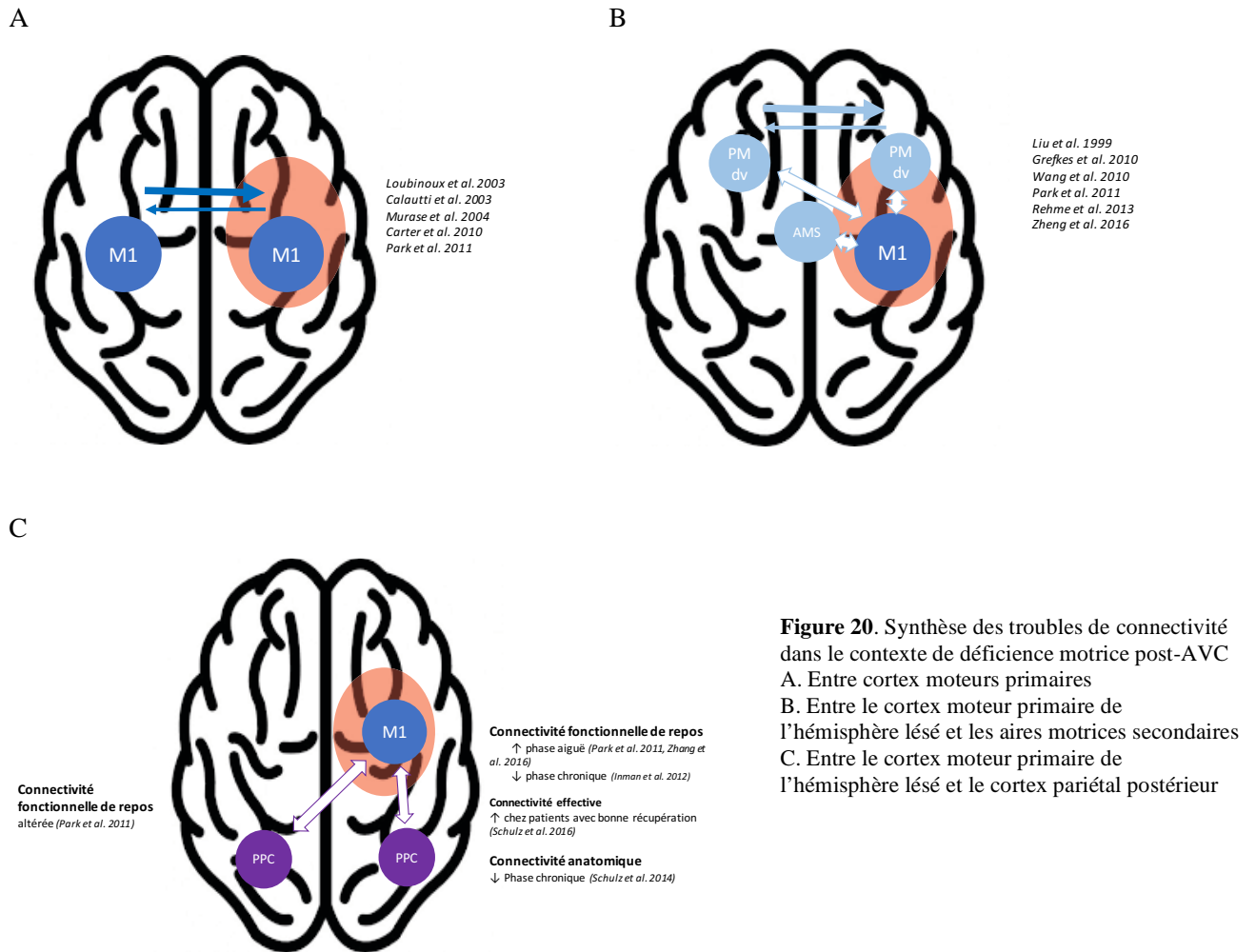
La réorganisation des réseaux moteurs après une lésion cérébrale est marquée par une modification des influences intra et inter-hémisphériques vers M1 lésé (Fig. 19 et 20). Le trouble de la balance inter-hémisphérique est l'élément principal. Il se manifeste lors du mouvement mais aussi au repos et en premier lieu entre cortex moteurs primaires. Mais il semble exister également des interactions fortes entre le cortex moteur et les réseaux fronto-pariétaux au sein de l'hémisphère lésé mais aussi provenant de l'hémisphère non-lésé, suggérant que la déficience motrice ne serait pas seulement le fruit de l'interruption des voies motrices descendantes, mais aussi celui d'une communication moins efficace avec un ensemble de régions (et de réseaux) ipsi- et controlésionnels. En conséquence, les réseaux pariéto-frontaux, en plus de leurs fonctions propres dans la planification et le contrôle du mouvement, pourraient donc participer aux mécanismes de récupération motrice, et les interventions pouvant faciliter leur activation (par le biais par exemple des techniques de neurostimulation cérébrale non-invasive) représenteraient une piste intéressante de traitement.

Le rôle de ces réseaux reste cependant encore insuffisamment démontré et, tout comme pour les relations M1-M1, la théorie du trouble de la balance inter-hémisphérique semble ne pas s'appliquer chez certains profils de patients les plus sévèrement atteints sur le plan moteur.



**Figure 19.** Réseaux impliqués dans la récupération motrice post-AVC, données de connectivité structurelle. Tiré de Koch et al., 2016.

Les voies impliquées correspondent à la voie pyramidale (1), aux faisceaux moteurs accessoires (2), aux réseaux pariéto-frontaux et leurs interactions avec M1 (3) et enfin aux voies inter-hémisphériques transcallosales M1-M1 mais aussi entre réseaux pariéto-frontaux.



## V. Méthodes d'étude et de modulation de la connectivité cérébrale

Cette partie aborde les techniques utilisées dans le cadre de ce travail et ne se veut donc pas le reflet de l'ensemble des techniques disponibles

### V.1. La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne est une technique qui permet l'étude et la modulation de la connectivité cérébrale. Les paragraphes suivant vont présenter les principes généraux de la TMS, puis les moyens spécifiques d'étude de la connectivité cérébrale avec cette technique.

### V.1.1. Principes de la TMS

#### *V.1.1.1 Principes physiques*

Les premières applications pratiques de la TMS chez l'Homme remontent aux années 1980 et ont été une réponse aux inconvénients de la stimulation électrique (douleurs liées à la contraction des muscles du scalp, stimulation concomitante des afférences nociceptives). Cette technique non-invasive et indolore, a d'abord été utilisée pour stimuler la voie pyramidale et en mesurer les propriétés d'excitabilité, puis pour moduler l'excitabilité de la zone corticale sous-jacente à la sonde de stimulation. Le dispositif de TMS se compose d'un générateur qui permet la production d'un courant électrique bref de haute intensité, qui est véhiculé à travers une bobine de fil conducteur (le plus souvent du cuivre). Cela entraîne la production d'un champ magnétique de courte durée capable d'induire un champ électrique qui à son tour permettra de créer un courant électrique dans toute structure excitable du corps (neurone central ou périphérique, muscle...). Le champ magnétique induit est perpendiculaire à la sonde et proportionnel à l'intensité de la stimulation ; la zone corticale concernée par la stimulation sera d'autant plus large que le courant induit est important.

#### *V.1.1.2. Réponses locales et à distance à la TMS*

Appliquée sur le crâne, la stimulation est responsable de la dépolarisation des neurones situés sous la sonde, et en conséquence d'effets physiologiques ou comportementaux suivant la fonction dont sont responsables ces neurones (contraction musculaire au niveau de M1, phosphènes au niveau du cortex occipital, modifications d'ordre cognitif au niveau pariétal...). Bien que l'effet dépende de l'inclinaison de la sonde, il est admis que la réponse passe le plus souvent par une stimulation des axones (et pas de leur corps cellulaire ou du cône d'émergence) d'un ensemble de neurones qui sont situés dans le cortex (principalement dans les couches II et III) ou la substance blanche sous-corticale directement sous la sonde de stimulation (Barker et al., 1991). Ces neurones peuvent appartenir à des populations neuronales différentes : certains sont excitateurs, d'autres inhibiteurs, certains sont locaux tandis que d'autres se projettent ou reçoivent des projections de zones parfois éloignées. La stimulation au même moment de l'ensemble de ces neurones aboutit à un pattern de stimulation « artificiel », ortho et antidromique, qui ne survient pas lors des comportements physiologiques, mais ce biais est limité par le fait que les populations neuronales ont des seuils d'activation différents et donc que l'intensité de stimulation peut les discriminer comme cela est par exemple démontré pour M1 (Davey et al., 1994). Pour ce dernier, il est en effet admis que le stimulus n'agit pas directement sur les neurones pyramidaux, mais plutôt sur les interneurones qui y sont connectés ; ces interneurones seront recrutés différemment selon l'intensité de stimulation, ce qui explique pour une part le caractère inhibiteur ou excitateur de la stimulation.

Dans certaines conditions, les effets de la TMS dépassent le niveau local en provoquant des effets à distance dans les zones connectées au sein d'un même circuit cérébral (Siebner et Rothwell 2003). Nous développerons ultérieurement ces aspects en parlant des réseaux pariéto-frontaux, mais ces effets à distance sont également bien démontrés au niveau des réseaux moteurs : ainsi, ils ont été mis en évidence entre le cortex PM et M1 au sein d'un même hémisphère (Gerschlager et al., 2001) et entre réseaux moteurs sous la forme d'une interaction inter-hémisphérique (Ferbert et al., 1992). Les études couplant stimulation TMS et IRMf ou EEG ont confirmé ces hypothèses ; par exemple, la stimulation du cortex PM dorsal entraîne un changement du signal BOLD homo et controlatéral, cortical et sous-cortical (Bestmann et al., 2008b). Ces propriétés ouvrent la possibilité d'étudier et de moduler le fonctionnement de réseaux intra- ou inter-hémisphériques, et représentent un des fondements de son application en thérapeutique (TMS répétitive, rTMS).

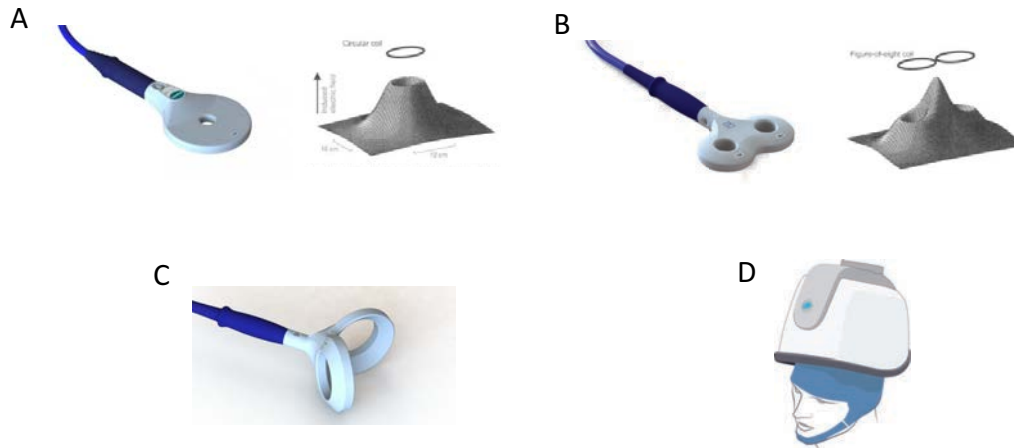
Enfin, les propriétés d'activation à distance peuvent être utilisées pour moduler indirectement un réseau donné via un autre réseau qui y est connecté ; cette méthode dite « backdoor approach » a ainsi été utilisée avec des résultats positifs en modulant le cortex moteur primaire chez des patients aphasiques, car il est plus facilement repérable que les aires du langage (Meinzer et al., 2016).

#### *V.1.1.3. Différents types de bobines et impact sur les caractéristiques de stimulation (résolution spatiale)*

Il existe différents types de bobine dont les caractéristiques, à côté de l'intensité de stimulation déjà évoquée, vont déterminer la précision spatiale du champ magnétique. Les sondes de forme circulaire (Fig. 21A) ont un pouvoir de pénétration élevé mais induisent un champ peu précis et sont donc peu utilisées en recherche (Amassian et al., 1991). Les bobines en forme de huit (Fig. 21B) sont constituées de deux bobines circulaires jointes dont le diamètre varie (de 45 à 70mm en règle générale), permettant la production d'un courant plus focal mais moins pénétrant (Thielscher et al., 2004). Les bobines en huit en forme de cloche (Fig. 21C), c'est-à-dire dont les deux parties circulaires sont courbées, permettent une stimulation relativement focale de régions corticales profondes - comme le cortex moteur contenant les représentations de la cuisse et de la jambe par exemple. Enfin, un modèle plus complexe de bobine appelé bobine en « H » (Fig. 21D), composé d'enchevêtrements plus complexes de conducteurs, permet une stimulation de zones cérébrales profondes (Roth et al., 2007). Plus la bobine a un diamètre faible, plus la stimulation sera focale mais moins puissant et pénétrant sera le champ magnétique. Par ailleurs, les bobines de petite taille ne peuvent embarquer de matériaux de refroidissement et leur échauffement lors de stimulations répétées est plus important ; pour les mêmes raisons, elles ne peuvent être utilisées pour des protocoles de rTMS prolongés.

L'orientation de la bobine est également importante car elle conditionne la nature des effets du courant : ainsi, au niveau de M1, les PEM les plus amples dans les muscles des membres supérieurs

sont produits lorsque la stimulation est appliquée dans le sens postéro-antérieur et lorsque la sonde est orientée perpendiculairement au sillon central ( $45^\circ$  par rapport à l'axe sagittal). Le niveau de rotation de la sonde sur les autres cibles corticales varie suivant l'organisation corticale. Il est enfin important de s'assurer que la sonde est placée tangentiellement au scalp.



**Figure 21.** Différents types de sonde de stimulation magnétique transcrânienne. (A) sonde circulaire et champ magnétique induit, (B) sonde en forme de huit et champ magnétique induit, (C) sonde en 8 incliné et (D) bobine H (<http://www.craigclinic.com/magnacentre>).

#### V.1.1.4. Méthodes de localisation de la cible de stimulation

Le bon placement de la sonde sur la cible de stimulation corticale est un préalable indispensable à la bonne réalisation des tests en TMS. Il peut d'abord être basé sur une mesure fonctionnelle, c'est-à-dire sur la survenue d'un événement ou l'interruption d'une fonction cible donnée ; il en est ainsi de la localisation du hotspot moteur sur M1 en recueillant le signal EMG sur le membre controlatéral (avec une surreprésentation des muscles les plus distaux) ou de la localisation sur le cortex visuel par la manifestation de phosphènes ou de défauts du champ visuel, ou enfin de certaines aires du langage.

Les méthodes anatomiques de positionnement sont diverses. La plus précise utilise la neuronavigation qui est basée sur la coregistration de l'IRM du sujet ou d'une IRM « template », générique avec l'espace de travail et permet un monitoring des cibles et du positionnement de la sonde. Les solutions alternatives reposent sur les coordonnées du système de localisation des électrodes EEG 10-20, dont la concordance avec les données IRM a été mesurée pour certains sites (par exemple pour le PPC (Koch et al., 2007)) et le positionnement sur la base de données morphométriques à partir de sites anatomiques bien identifiables (ligne épicanthus – tragus, inion...) et en utilisant des mesures générales (indépendantes de la morphologie du sujet) ou calculées à partir de données d'imagerie (Weiduschat et al., 2009).

#### V.1.1.5. Détermination de l'intensité de stimulation

L'intensité de stimulation est un paramètre important qui est un des déterminants de l'effet physiologique résultant du courant (effectif ou pas, inhibiteur ou excitateur). Pour les zones où la stimulation entraîne une réponse fonctionnelle, comme le cortex moteur ou le cortex visuel, le seuil est objectif et spécifique à la fonction étudiée, il permet de plus des comparaisons entre sujets. Au niveau de M1, le seuil moteur de repos (resting motor threshold, RMT) est défini le plus souvent comme l'intensité de stimulation induisant un PEM d'au moins 50 $\mu$ V sur cinq essais sur 10 ou 3 sur 6 (Rossini et al., 1994), tandis que le seuil moteur actif (AMT) est déterminé selon la même méthodologie mais sur un muscle légèrement contracté (environ 20% force musculaire maximale), et le PEM doit alors avoir une amplitude de l'ordre de 100 à 200  $\mu$ V. Le seuil actif est en général plus faible car les neurones sont déjà pré-excités donc plus facilement recrutables, ils ont l'avantage d'être moins variables. Le seuil moteur étant modifiable par les substances pharmacologiques entravant la fonction des canaux calciques et sodiques, il est probablement le reflet de l'excitabilité membranaire des neurones corticospinaux et des motoneurones (Ziemann, 2004; Hallett, 2000).

Pour les autres aires corticales cibles, l'absence de réponse physiologique mesurable empêche la détermination d'un seuil spécifique. Dans ce cas, l'intensité de la stimulation est déterminée relativement au seuil moteur, mais cela introduit un biais et une incertitude sur le degré réel de stimulation compte tenu des différences de conformation et de taille des neurones (Bolognini et al., 2010). Par ailleurs, la valeur du seuil moteur dépend entre autres des variations de la profondeur de la zone de représentation du muscle cible au sein de M1. Par conséquent, dans les zones non-motrices, les variations de profondeur du cortex cible vont entraîner une stimulation effective différente selon les cas. Une méthode d'ajustement de l'intensité a été décrite mais reste peu utilisée (Stokes et al., 2005; Stokes et al., 2007).

#### V.1.1.6. Contre-indications et précautions d'emploi

La TMS est une technique globalement sûre dont les conditions de mise en œuvre sont consensuelles. La seule contre-indication absolue est la présence de corps étrangers métalliques intracrâniens (qui risquent un échauffement). La présence à proximité de l'aire de stimulation de dispositifs tels qu'un pace-maker ou un stimulateur implanté est une contre-indication relative qui engage à prendre des précautions dans l'utilisation de la technique (sous réserve d'induire des dysfonctionnements du dispositif en question). L'épilepsie représente une dernière contre-indication relative à l'utilisation de la TMS, en particulier dans sa modalité répétitive où le nombre de chocs sur un temps donné est le plus élevé.

Les autres conditions représentent des précautions d'emploi et engagent à peser le rapport bénéfice/risque et assurer une surveillance accrue. Il s'agit principalement de la prise de traitements



abaissant le seuil épiléptogène, de la réalisation de TMS chez des patients cérébrolésés, des situations de privation de sommeil ou encore d'alcoolisme. Un antécédent d'hypoacousie doit rendre indispensable la prévention du trauma auditif induit par le bruit accompagnant les décharges à forte intensité. Il faut enfin s'assurer de la bonne coopération du patient (particulièrement chez les patients cérébrolésés susceptibles de présenter des troubles cognitivo-comportementaux).

### V.1.2. Généralités sur les méthodes d'étude et de modulation de la connectivité cérébrale en TMS

La TMS, utilisée seule ou couplée à une autre technique d'étude (EEG, IRMf, TEP...) est une technique qui offre la possibilité d'étudier l'excitabilité de M1, la connectivité cérébrale et enfin de moduler l'activité neuronale.

Les protocoles de mesure de l'excitabilité de M1 sont nombreux et apportent des informations complémentaires. Certains utilisent une stimulation unique, comme la mesure du seuil moteur de repos (cf infra), de la courbe de recrutement (évolution de la taille des PEM en fonction de l'intensité de stimulation), de la période de silence (période d'interruption de l'activité électromyographique après un PEM). D'autres paradigmes permettent de mesurer le fonctionnement des circuits intrinsèques de M1, facilitateurs et inhibiteurs selon l'intervalle inter-stimulations, en utilisant un protocole de stimulation double choc sur M1.

Les protocoles de ppTMS permettent de mesurer la connectivité effective entre deux zones corticales. Ils seront vu en détails ci-après.

Les protocoles d'inactivation transitoire (ou de lésion virtuelle) permettent d'inactiver de manière très brève (quelques millisecondes) une zone cérébrale dont on fait l'hypothèse qu'elle intervient dans un processus donné. Par exemple, l'application d'une courte stimulation rTMS à 12Hz sur le cortex pariétal postérieur pendant une tâche de reconnaissance ou de jugement sur l'orientation d'un objet entraîne une amélioration des performances dans la première tâche mais une dégradation de celles de la seconde (Harris et al., 2008). La stimulation peut être unique ou prendre la forme d'un court train de rTMS. L'inactivation est réalisée au décours de la réalisation de comportement étudié (mesure on-line)

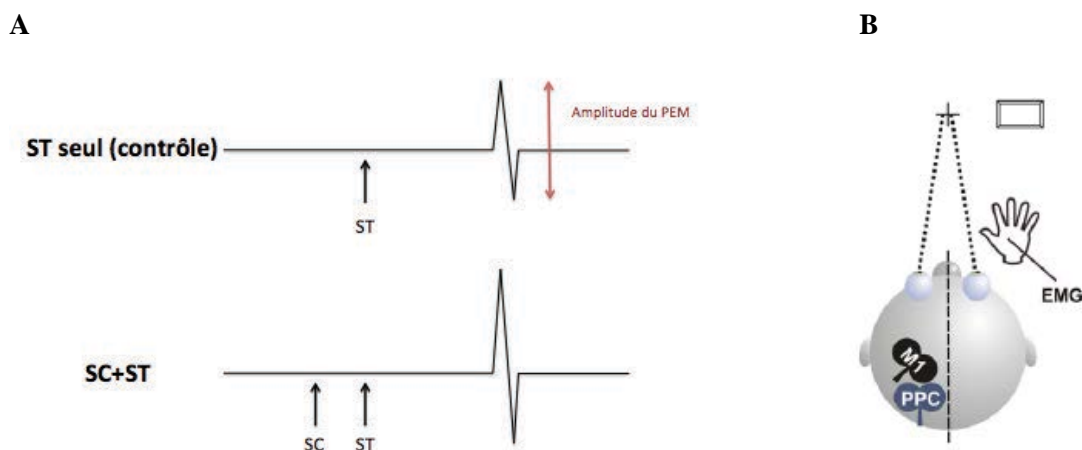
Enfin, la modulation de l'activité cérébrale, sur une période de quelques minutes à plusieurs heures, est possible grâce aux techniques de rTMS dont les caractéristiques seront développées en détail ultérieurement

### V.1.3. Protocole à impulsion double (ppTMS)

Ce protocole consiste à délivrer un stimulus « test » (ST) au niveau d'une zone corticale qui amène une réponse objective quantifiable (le cortex moteur ou le cortex visuel primaire le plus

souvent), précédée ou non d'une autre stimulation dite « conditionnante » (SC) avec un intervalle inter-stimulus (IIS) dont la valeur déterminera des effets spécifiques (Ferber et al., 1992; Valls-Solé et al., 1992; Siebner et al., 2003; Rothwell, 2011; Lafleur et al., 2016). Le stimulus conditionnant a pour objectif d'activer les réseaux supposés connectés à la zone cible (M1 dans notre cas) où est délivré le stimulus test qui reflète alors les modifications d'excitabilité liées à cet influx entrant. La variation de l'amplitude des PEM en situation contrôle (test seul) et en situation conditionnée permet de déduire un rôle facilitateur, nul ou inhibiteur de la stimulation conditionnante (Fig. 22). Les PEM conditionnés sont exprimés relativement au PEM produit en situation test (ratio SC/ST), si bien qu'un ratio supérieur à 1 signifie qu'il existe une facilitation et inférieur à 1 une inhibition.

Le protocole de ppTMS peut être appliqué sur un même site (en utilisant la même sonde de TMS mais deux générateurs différents, comme dans le cadre de l'étude des circuits locaux facilitateurs ou inhibiteurs au niveau de M1 (Ni et al., 2012)) ou sur deux sites distincts en utilisant deux sondes et deux stimulateurs. Le ppTMS offre l'avantage de pouvoir tester de multiples hypothèses en faisant varier les sites corticaux où sont appliqués le SC, l'IIS et l'intensité de stimulation conditionnante ; cependant, seules les voies ayant pour cible finale M1 peuvent être testées. Par ailleurs, la réponse à une stimulation conditionnante dépend de l'excitabilité de la voie visée par le ST ; les changements observés expérimentalement après le SC sont donc le reflet de la façon dont la connectivité change au cours du temps lorsque les réseaux corticaux sont impliqués dans la tâche réelle. Par exemple, comme nous l'avons vu précédemment, la stimulation conditionnante de l'aIPS a un effet inhibiteur sur M1 à un IIS de 4ms au repos, mais cette inhibition se transforme en facilitation lors de la préparation d'un mouvement de saisie qui témoigne de la levée des influences inhibitrices locales (Vesia et al., 2013).



**Figure 22.** Protocole de double stimulation appliqué à l'étude de la connectivité entre le cortex pariétal postérieur (PPC) et M1 :

- La variation de l'amplitude du PEM « conditionné » (SC+ST) renseigne sur l'influence du PPC sur M1 : si elle est plus importante que celle du PEM non-conditionné (ST seul), il existe un effet facilitateur ; si elle est moins importante, l'effet est inhibiteur.
- Disposition indicative des deux sondes de stimulation lors d'un protocole de ppTMS entre le cortex pariétal postérieur et M1 (tiré de Vesia et al., 2013)

Selon les sites corticaux considérés, les mécanismes d'action du SC au niveau local et à distance (c'est-à-dire sur la zone corticale cible du ST) sont discutés (Koch et al., 2007; Reis et al., 2008). L'effet du SC peut être dû à une stimulation directe des axones des neurones se projetant vers la zone cible ou ses relais, ou par la stimulation préalable d'interneurones corticaux locaux. Au niveau de la zone cible, les effets peuvent être soit directs (connexion directe vers M1 ou des interneurones locaux) ou peuvent faire relais dans une structure corticale intermédiaire comme le cortex prémoteur. Il faut aussi garder à l'esprit que certaines zones corticales peuvent avoir des projections médullaires sans passer par M1, et donc que l'effet d'une SC ne saurait dans certains cas être le reflet d'une modification de connectivité cérébrale. Ce n'est cependant pas le cas au niveau de l'IPS qui n'a aucune projection directe sur la moelle épinière (Koch et al., 2007).

Dans le cadre de l'étude de la connectivité par un protocole de ppTMS, les trois principaux facteurs influençant la réponse sont l'intensité du SC, la durée de l'IIS et l'état de préactivation cérébrale.

- L'intensité du ST est le plus souvent supra-liminaire pour observer un effet quantifiable alors que celle du SC est subliminaire et basée sur le seuil moteur (de repos ou actif selon les cas). Selon l'intensité du SC, des effets différents peuvent être observés. Dans le cadre de la connectivité PM-M1, l'effet sera ainsi d'autant plus inhibiteur que l'intensité de stimulation est élevée (Rothwell, 2011). C'est par exemple le cas lorsqu'on étudie l'influence du PMd sur M1 controlatéral au repos, tantôt inhibitrice quand le SC est proche du seuil moteur (Mochizuki et al., 2004) et facilitatrice lorsqu'il se situe en dessous (Bäumer et al., 2006). Il en est de même pour la connectivité PPC-M1 : le SC appliqué sur pIPS entraîne ainsi une facilitation à 90% du RMT et aucun effet à 110% (Koch et al., 2007).
- Les effets observés en fonction de l'IIS renseignent sur la nature des voies de connexion entre les structures étudiées ; si un effet est observé avec un IIS court, il est plus susceptible de se produire via des connexions directes, tandis qu'un effet observé à un IIS plus long fait évoquer la présence de relais.
- L'état de pré-activation de l'activité cérébrale dans l'hémisphère considéré est également un facteur important de variation des résultats dans les protocoles de ppTMS. Il peut s'agir d'abord d'une activation non spécifique, comme dans la démonstration d'une majoration de l'inhibition inter-hémisphérique entraînée par une contraction musculaire volontaire des fléchisseurs de la main controlatérale à l'hémisphère conditionné (Ferber et al., 1992). Mais il s'agit également de la réalisation effective de la tâche dont le réseau étudié est le support ; ainsi, comme nous le verrons en détail dans la suite de ce travail, la nature des influences d'un même protocole de ppTMS mesurant la connectivité pariéto-motrice peut avoir une influence différente si le sujet est au repos ou réalise une tâche de saisie ou de pointage (Vesia et al., 2013).

Dans le domaine de l'étude de la connectivité vers M1, les protocoles en ppTMS ont été principalement utilisés pour étudier la connectivité de M1 avec M1 controlatéral (Ferber et al., 1992), le cervelet (Ugawa et al., 1995), le cortex PM et le PPC (qui feront l'objet d'une étude détaillée dans la suite de ce travail).

#### V.1.4. TMS répétitive

Les configurations des protocoles de rTMS sont illimitées en faisant varier la fréquence des chocs, la durée, le nombre d'impulsions ainsi que le nombre et la durée des trains d'impulsions.

La rTMS peut être utilisée pour rechercher trois types d'effets (Valero-Cabré et al., 2011) :

- Un effet en temps réel (online effect) ou à très court terme : il s'agit de la méthode d'inactivation transitoire (lésion virtuelle, déjà abordée auparavant car également induite par un protocole simple pulse). Une volée de stimulations TMS à haute fréquence induit une dépolarisation des neurones de la zone corticale ciblée, les amenant en période réfractaire au moment même où on soupçonne qu'ils doivent intervenir dans le processus étudié (Siebner et al., 2009; Ziemann, 2010). Ainsi, la communication interneuronale est perturbée et les modifications induites sur la performance permettent de valider (ou non) les hypothèses. Ce type de protocole a par exemple été utilisé pour étudier l'implication du cortex PM dans la planification de la phase de saisie des mouvements de préhension (Davare et al., 2007).
- Un post-effet à court terme (offline effect). En effet, un train d'impulsions de rTMS est suivi d'une modification de l'excitabilité corticale durant une courte période (quelques secondes à minutes, cf infra) (Pascual-Leone et al., 1994), autorisant dans ce laps de temps l'évaluation des effets du protocole de stimulation sur les fonctions motrices, sensorielles ou cognitives selon les cas.
- Un effet prolongé (ou post-effet à long terme) avec un objectif thérapeutique. Alors que l'administration d'une séance de rTMS n'apporte qu'un post-effet court, la répétition périodique des séances, habituellement à moins de 24 heures, est susceptible d'entraîner un effet à long-terme. Cette technique est à la base des applications thérapeutiques de plus en plus nombreuses de la rTMS dans le domaine de la douleur, de la psychiatrie ou de la récupération de certaines déficiences post-AVC (Lefaucheur et al., 2014).

Nous ne présenterons dans la suite de ce chapitre que les protocoles induisant un post-effet à court ou long terme.

#### V.1.4.1. Différents protocoles de rTMS et variantes

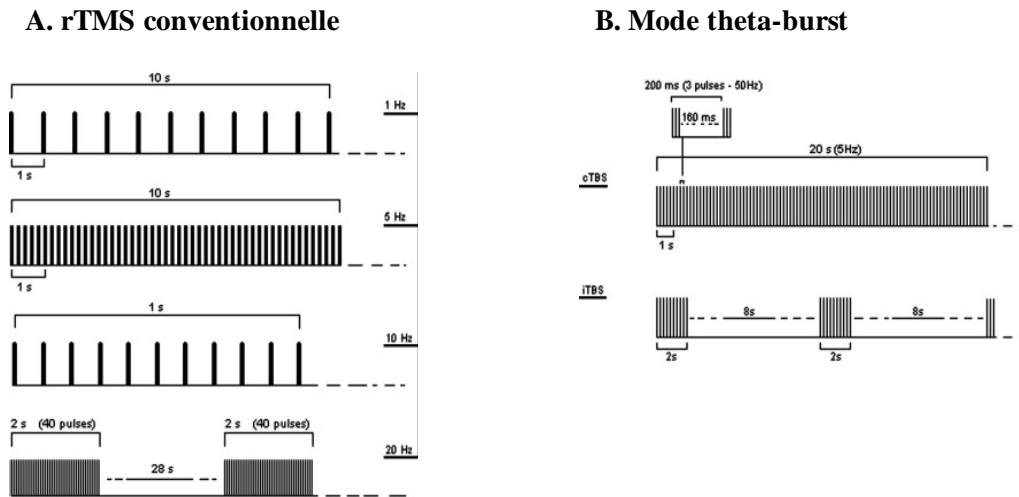
On distingue classiquement les protocoles de rTMS conventionnels dont la fréquence est comprise entre 1 et 20 Hz, des protocoles organisés autour de patterns de stimulation plus complexes dont le plus fréquent est le mode theta-burst.

Dans les protocoles de rTMS conventionnels, la totalité des pulses d'une séquence à basse fréquence sont habituellement délivrés en un train continu, tandis que les protocoles à haute fréquence sont constitués de courtes périodes de stimulation séparées de pauses (comme par exemple sur la dernière ligne de la figure 19A, ou des trains de 40 pulses à 20Hz sont séparés de 28 secondes). Il est classiquement admis, que le protocole est inhibiteur à une fréquence inférieure ou égale à 1Hz, excitateur au-delà de 5Hz (Siebner et al., 2003; Fitzgerald et al., 2006) (Fig. 23A), même si les mécanismes des effets de ces protocoles sur l'excitabilité de M1 semblent être plus complexes (Houdayer et al., 2008). Des résultats discordants peuvent également être observés, en particulier lorsque une session de rTMS à basse fréquence entraîne une amélioration de la fonction étudiée (Sandrini et al., 2011).

La fréquence n'est pas le seul élément donnant à une stimulation son caractère facilitateur ou inhibiteur, les intervalles inter-trains ont aussi leur importance comme cela a été démontré par l'application de patterns de stimulation à très haute fréquence. Le mode thêta-burst consiste ainsi en l'application répétitive de bursts de 3 impulsions à très haute fréquence (30-50Hz) répétés à 5Hz. Les bursts peuvent être soit délivrés de manière continue (cTBS) ou intermittente (iTBS) (Huang et al., 2005; Di Lazzaro et al., 2008) (Fig. 23B). Dans ce dernier cas, des pauses de 8s sont intercalées entre des périodes de stimulation de 2s. La cTBS a un effet plutôt inhibiteur tandis que l'iTBS a un effet plutôt excitateur (Chung et al., 2016).

D'autres méthodes d'application de la TMS se sont développées dans l'objectif de favoriser la plasticité induite ; il s'agit du mode quadripulse (répétition de quadruplets à haute fréquence) (Hamada et al., 2007) et des protocoles de rTMS à visée thérapeutique couplant deux sites concomitants de stimulation ou deux méthodes de stimulation (rTMS et tDCS) (Khedr et al., 2014). Le couplage de sessions de stimulation cérébrale non-invasive avec des modalités spécifiques de rééducation représente enfin une piste importante pour l'avenir. Enfin, la paired-associative stimulation (PAS) n'est pas une technique de rTMS mais a les mêmes objectifs de modulation durable de l'excitabilité cérébrale. Elle consiste à synchroniser une stimulation périphérique d'un nerf à une stimulation TMS à un intervalle de temps constant (Stefan et al., 2000). Cette double stimulation est répétée à une fréquence de 0,05Hz pour induire un effet potentiateur. Cette technique repose sur les principes de plasticité synaptique hebbienne, qui expliquent que deux stimulations synchronisées (aux alentours de 20ms d'IIS pour le nerf médian) vont induire une potentialisation synaptique à long terme (LTP), et

que deux stimulations désynchronisées (IIS de 10 à 15ms) vont induire une dépression à long terme (LTD) (Stefan et al., 2002; Wischnewski et al., 2016).



**Figure 23.** Illustration des différents protocoles de rTMS. (A) Protocoles conventionnels à basse (ligne du haut) et haute fréquence (3 dernières lignes), (B) protocoles en mode theta-burst continu (cTBS, en haut) et intermittent (iTBS, en bas). Tiré de Rossi et al., 2009.

#### V.1.4.2. Mécanismes d'action

Les mécanismes physiologiques expliquant le post-effet de la rTMS restent incomplètement compris (Sandrini et al., 2011; Chervyakov et al., 2015). Le parallèle fait avec les connaissances issues des travaux sur la plasticité synaptique est intéressant et didactique. Le mécanisme d'action de la rTMS reflèterait ainsi celui de la plasticité synaptique à long-terme, la LTD faisant écho aux protocoles inhibiteurs, la LTP aux protocoles facilitateurs. On sait en particulier que la fréquence de décharge est un facteur important orientant les connexions synaptiques vers la LTD ou la LTP en fonction de la quantité de récepteurs NMDA activés et ainsi celle de calcium entrant dans le neurone pré-synaptique. Il est alors aisé d'expliquer l'effet des protocoles rTMS conventionnels, inhibiteur à basse fréquence, facilitateur à plus haute fréquence (Chervyakov et al., 2015). A très haute fréquence, la durée de stimulation est un facteur important dans l'étude des effets sur la plasticité synaptique car celle-ci a montré qu'elle évoluait selon une courbe en U inversé (Abraham et al., 1997) ; ainsi, le maintien de trains de stimulation à très haute fréquence (comme dans le mode cTBS) va entraîner une dépression à long-terme, alors que son application intermittente (iTBS) va induire une LTP. Une modulation des synapses GABAergiques semble également responsable des effets de la rTMS ; (Fitzgerald et al., 2005; Stagg et al., 2012). Il faut cependant garder à l'esprit que l'extrapolation chez

l'Homme de données issues de l'animal, obtenues dans des conditions d'application différentes de la stimulation, ne se fait pas sans soulever certaines questions (Wischnewski et al., 2015).

Le caractère inhibiteur ou excitateur de la stimulation sur un réseau effecteur donné (M1, le réseau du langage...) est également à relativiser au regard des neurones activés. En effet, comme la stimulation n'agit pas directement sur les neurones de projection de la couche V (cellules corticomotoneuronales dans le cas de M1) mais sur une série d'interneurones (dont certains GABAergiques comme nous l'avons abordé ci-dessus), l'effet facilitateur pourrait relever d'une réduction d'un effet inhibiteur sur M1 (lié aux interneurones GABAergiques intracorticaux) (Wu et al., 2000; Di Lazzaro et al., 2004). Ces arguments tendent à prouver que, dans certains cas, la stimulation dont le résultat final est une facilitation est en fait principalement inhibitrice. Or, l'organisation des autres zones corticales diffère (au moins partiellement) de celle de M1, et on peut se demander si la qualité de la stimulation persiste à leur niveau.

#### *V.1.4.3. Durée du post-effet*

La durée du post effet après une session de rTMS (conventionnelle ou theta-burst) est une donnée fondamentale qui conditionne la validité des paradigmes de mesure des effets comportementaux. Cette durée est dépendante du type de protocole utilisé et du timing des intervalles intertrains. En effet, si la première raison d'inclure des pauses dans les protocoles à haute fréquence a été de respecter les recommandations de sécurité, leur intérêt est également physiologique puisque ces pauses pourraient permettre de renforcer les effets de la rTMS sur la plasticité cérébrale induite (Sandrini et al., 2011; Valero-Cabré et al., 2011).

Pour les protocoles de rTMS conventionnels, l'excitabilité corticale est modifiée pendant une période de temps s'étendant sur 50 à 75% du temps de stimulation selon la région visée et les paramètres de stimulation (Allen et al., 2007; Valero-Cabré et al., 2011). Le ratio temps de stimulation/durée du post-effet est plus avantageux pour la stimulation en mode TBS. Dans une récente revue chez le sujet sain, Wischnewski et collaborateurs ont montré que l'excitabilité de M1 était augmentée jusqu'à 60 minutes après l'application d'un bloc de 190s de iTBS, tandis que l'application de 20s de cTBS induisait une diminution de l'excitabilité sur une période de 20 minutes, s'allongeant même jusqu'à 50 minutes pour une application de 40s (Wischnewski et al., 2015). Il faut cependant garder à l'esprit certaines limites et sources de variabilité : d'abord, ces données sont issues d'évaluations réalisées chez le sujet sain et uniquement sur M1 (dans le cadre de cette méta-analyse), et l'analyse détaillée de chaque étude montre une variabilité importante (Wischnewski et al., 2015; Wischnewski et al., 2016). Il existe cependant des données chez le patient post-AVC et en particulier sur les effets de la rTMS pariétale qui tendent à prouver que la durée du post-effet est relativement identique (Nyffeler et al., 2009). Enfin, certains auteurs recommandent de répéter deux sessions de TBS à quelques minutes d'intervalle pour potentialiser le post-effet (en durée et en intensité) : ainsi, le

post-effet sur la négligence spatiale peut s'étendre jusqu'à 8h en répétant deux stimulations de cTBS sur le PPC gauche à 15 minutes d'intervalle, 32h en répétant 4 trains de stimulations (à 15, 60 et 75 minutes) (Nyffeler et al., 2009).

### V.1.5. Remarques méthodologiques

#### *V.1.5.1. Condition contrôle et TMS*

La stimulation TMS est source d'un cliquetis caractéristique et d'une sensation de tapotement sur le scalp à l'endroit de la stimulation. Il est important que ces deux artéfacts soient contrôlés car ils représentent des biais expérimentaux en informant le sujet sur la mise en œuvre de la stimulation par rapport à une situation placebo, en représentant une source de distraction des sujets qui risque de retentir sur les paramètres comportementaux évalués (une facilitation intersensorielle est ainsi décrite (Marzi et al., 1998)), ou tout simplement en interférant avec l'activité normale des systèmes cérébraux testés.

L'utilisation d'une stimulation placebo ou simulée (SHAM) est la modalité de référence pour contrôler les biais liés aux perceptions sensorielles de la TMS par le sujet. Celle-ci peut être réalisée de différentes façons (pour revue, le lecteur pourra se référer à Sandrini et al. 2011). D'abord, la sonde peut être placée non-tangentiellement au scalp pour que le champ magnétique n'atteigne pas le cortex, ou une sonde « placebo » de première génération peut être utilisée et placée comme normalement tangentielle au scalp et reproduisant le cliquetis caractéristique de la stimulation mais sans induire de champ magnétique ; ces deux modalités ont l'inconvénient de ne pas produire la sensation tactile de tapotement. Cet écueil a été résolu par les sondes « placebo » de seconde génération qui reproduisent en plus du cliquetis sonore la sensation sur le scalp en incorporant un dispositif de stimulation électrique superficielle (Rossi et al., 2007). Ces précautions ne s'appliquent pas aux protocoles de ppTMS car les SC et ST sont très proches. L'effet placebo reste cependant parfois important, particulièrement lorsque des phénomènes à composante subjective sont évalués (comme la douleur) (André-Obadia et al., 2011).

Différentes approches sont utilisées pour s'assurer que l'effet de la TMS est bien propre à la zone stimulée. L'application d'une stimulation réelle sur une autre zone cérébrale dont on estime qu'elle n'intervient pas dans le comportement étudié (le vertex par exemple) est le plus souvent réalisée (Cattaneo et al., 2009).

#### *V.1.5.2. Limites des protocoles TMS et solutions alternatives*

Les limites des protocoles de TMS dans le cadre de l'étude et de la modulation de la connectivité cérébrale sont en partie communes à tous les protocoles (car inhérentes à la technique de



stimulation) et pour une autre partie spécifiques à chacun. Les limites générales portent d'abord sur les contre-indications à la technique, sur la variabilité inter et intra-individuelle des effets, sur la nature incertaine des populations cellulaires modulées et sur le fait que, à part en utilisant certaines sondes et à haute intensité (Zangen et al., 2005; Tandler et al., 2016), seules les structures corticales peuvent être directement modulées. L'épilepsie est une complication fréquente après une lésion cérébrale, elle est une des principales contre-indications qui limitent le recours aux techniques de mesures et encore plus de modulation de la connectivité par la TMS chez le patient cérébrolésé. Ensuite, à part quand M1 est ciblé, il n'existe aucun moyen de contrôle de l'impact réel de la stimulation sur le réseau visé en rTMS, autrement dit de savoir si l'effet physiologique visé est bien mis en œuvre. C'est d'autant plus important que les réponses individuelles aux modulations par les techniques de stimulation cérébrale non-invasive peuvent différer de la réponse théorique attendue (Cárdenas-Morales et al., 2014). Enfin, le caractère cortical ou sous-cortical de la lésion a une importance sur la réponse aux stimulations TMS (les sujets présentant une lésion corticale répondant habituellement moins aux techniques de stimulations cérébrales non-invasives (Ameli et al., 2009).

Dans le cadre des protocoles de ppTMS et lorsque les cibles de stimulation sont proches (comme entre PPC et M1, il faut utiliser des sondes de stimulation de petite taille induisant d'une part des champs de stimulation moins importants, et d'autre part s'échauffant plus vite. Par ailleurs, les protocoles de ppTMS étudient la connectivité entre deux zones mais ne permettent pas directement de démontrer l'existence de relais ni de déterminer le support anatomique de cette connectivité. Pour répondre au premier problème, une solution est d'ajouter des zones intermédiaires de modulation entre les deux initialement ciblées. Un protocole en triple-chocs a été ainsi récemment décrit pour étudier la connectivité intra-hémisphérique PPC-PM-M1 en réalisant, selon la même logique de SC et ST, des blocs de SC sur le PPC et/ou le PM afin d'explorer la spécificité des liens PPC-PM (Shields et al., 2016). Un protocole en triple choc a également été mis en place pour mesurer l'influence inter-hémisphérique du PPC d'un hémisphère sur la connectivité PPC-M1 controlatérale (Koch et al., 2011). Par ailleurs, la réponse au ST doit pouvoir être quantifiable objectivement et facilement, ce qui limite les fonctions éligibles, et seuls les effets du SC sur la zone cible sont mesurés, pas ceux qui se font sur d'autres zones cérébrales.

Si les protocoles TMS ont leurs limites, les autres techniques de mesure de la connectivité cérébrale en ont également. Ainsi, si l'EEG, la MEG, l'IRM ou la TEP ont des caractéristiques de résolution temporelle et spatiale différentes, toutes peinent à prouver à elles seules un lien de causalité dans la connexion entre les différentes structures étudiées. L'EEG et la MEG offrent une résolution temporelle élevée (de l'ordre la ms), mais une résolution spatiale moins importante et ne permettent l'exploration des seules structures corticales pour l'EEG (même si la MEG permet de mieux explorer les sources profondes mais reste peu disponible sur le territoire). L'IRMf dispose d'une résolution temporelle moins importante (aux alentours de 4 secondes) mais sa résolution spatiale est meilleure et

elle permet l'étude de structures profondes (Bestmann et al., 2008a; Bestmann et al., 2008b). La résolution spatiale de la PET est peu importante et sa résolution temporelle dépend de la fonction étudiée et du traceur utilisé (souvent de l'ordre de plusieurs minutes).

Les avantages des deux types d'approches s'additionnent puisque la TMS permet de moduler un réseau donné, et que les techniques de recueil de l'activité cérébrale permettent de mieux appréhender les conséquences de cette modulation à l'échelle du cerveau entier et du réseau. Il existe plusieurs façon d'associer TMS et techniques d'imagerie cérébrale (pour revue, voir Angstmann et al., 2012; Sandrini et al., 2011) :

- En couplant un protocole en ppTMS classique et une technique d'imagerie pour mettre en évidence les supports de la connectivité effective cortico-corticale mesurée en TMS par des méthodes d'imagerie par tenseur de diffusion (DTI).
- En couplant un pulse TMS (qui joue le rôle de stimulation conditionnante) à la mesure en IRMf ou EEG de son retentissement sur la connectivité cérébrale à l'échelle des réseaux. Par exemple, un tel protocole a été utilisé pour évaluer l'effet de la modulation du PPC droit par tDCS en associant un pulse de TMS sur le PPC à un enregistrement EEG avec 60 canaux. Ce dernier a permis de mesurer les modifications induites à distance par le pulse de TMS (Romero Lauro et al., 2014).
- En mesurant les modifications de connectivité induites par un protocole de rTMS (mesure offline) par une technique utilisée habituellement pour mesurer la connectivité fonctionnelle.

## V.2. Techniques d'étude de la connectivité cérébrale par IRM fonctionnelle

L'IRMf permet d'aborder, selon des processus de traitement différents, les données de connectivité cérébrale fonctionnelle et/ou effective. Le principe commun à ces deux approches est d'identifier des zones cérébrales/réseaux activés soit lors de l'exécution d'une tâche ou l'exposition à une expérience (IRM d'activation), soit en analysant les connexions au repos (IRM de repos ou resting state). L'IRMf a représenté un progrès incontestable depuis plus de 20 ans dans la compréhension du fonctionnement cérébral et de sa plasticité chez l'Homme sain comme dans le cadre de nombreuses pathologies. Dans le cadre de ce travail, nous nous attarderons principalement sur l'IRMf de repos.

### V.2.1. Principes de l'IRMf

Roy et Sherrington ont été les premiers, en 1990, à théoriser que le flux sanguin cérébral pourrait refléter l'activité neuronale (Roy et al., 1890), ce qui a été confirmé ultérieurement en établissant que le débit sanguin cérébral était corrélé à la consommation neuronale en glucose

(Raichle, 2011). Au niveau microvasculaire (capillaires et microréseaux veineux), l'activité cérébrale entraîne une vasodilatation et ainsi une modification du rapport entre la part d'hémoglobine liée à l'oxygène (oxyHb) et celle qui est libre (désoxyHb) : la première aura alors tendance à augmenter, la seconde à baisser. Or, le comportement magnétique de ces deux entités est différent : l'oxyHb, comme la plupart des tissus, est diamagnétique, c'est-à-dire qu'elle a tendance à faire décroître le champ magnétique auquel elle est exposée, tandis qu'à l'opposé la désoxyHb est paramagnétique. Il en résulte une inhomogénéité locale du champ magnétique authentifiée par une augmentation de l'intensité de signal recueilli sur les séquences pondérées en T2\* lorsqu'une zone cérébrale est activée. Cette dépendance de l'intensité du signal par rapport au contenu en oxy- et désoxyHb est appelée effet ou contraste BOLD (pour Blood Oxygen Level Dependent).

Les premières applications de l'analyse de l'effet BOLD chez l'Homme ont permis de mettre en évidence des zones cérébrales actives lors de la réalisation d'une tâche donnée ou l'exposition à un stimulus dans le cadre des protocoles en IRMf d'activation. Ces données ont parfois malheureusement renforcé l'idée d'un localisationnisme fonctionnel avant que les conceptions plus récentes d'organisation en réseau ne reprennent le dessus. L'IRM d'activation présente par ailleurs certaines limites : elle ne s'adresse qu'à des sujets étant capables de réaliser effectivement la tâche demandée, les paradigmes de tâche sont limités du fait de l'installation dans l'IRM, le rapport signal/bruit est important compte tenu de la résolution temporelle limitée de la machine, les directions et temporalité des liens entre zones cérébrales sont parfois difficiles à appréhender et l'analyse est réalisée souvent réseau par réseau alors que le fonctionnement cérébral est intrinsèquement interconnecté.

### V.2.2. IRMf de repos : modalités de mesure et limites

Une autre façon d'étudier le fonctionnement cérébral est de mesurer, au repos, la connectivité entre zones cérébrales et l'influence d'un réseau sur les autres. Les acquisitions sont faites alors que le patient ne réalise aucun mouvement et a les yeux fermés ou qui fixent une croix. Sur le plan méthodologique, l'IRMf de repos ne consiste plus à étudier les modifications d'activité de zones cérébrales isolément, mais de mesurer la corrélation temporelle d'activité entre ces zones : ainsi, lorsqu'on étudie les fluctuations de basse fréquence ( $<0,1\text{Hz}$ ), la connectivité cérébrale entre deux régions sera d'autant plus importante que les deux signaux seront corrélés (Biswal et al., 1997).

Cette approche de repos offre plusieurs avantages, dont les principaux sont de permettre une analyse des interactions régionales entre réseaux (Carter et al., 2012), de ne pas être dépendante d'une tâche dont les performances peuvent varier et qui ne peuvent pas être réalisées par les sujets présentant une déficience sévère. Elle permet par ailleurs, en mesurant les interactions cérébrales sur des périodes prolongées (10 à 30 minutes), d'obtenir une mesure robuste à l'échelle du groupe mais aussi individuelle. Cependant, l'IRMf de repos présente aussi des limites, dont la principale est que les

mesures comportementales sont réalisées à un moment différent de l'acquisition des séquences, ce qui peut induire un biais. Celui-ci semble cependant de plus en plus écarté par la littérature récente chez le sujet sain comme en post-AVC (Várkuti et al., 2013; Xu et al., 2014; Ovadia-Caro et al., 2014; Dijkhuizen et al., 2014). Les résultats sont également très dépendants des paramètres d'acquisition et d'analyse et sujets aux artefacts physiologiques (activité cardiaque ou respiratoire, mouvements de tête, bruit du liquide cébrospinal...) mais aussi des paramètres de traitement.

Il existe enfin des limites de l'IRMf qui sont plus spécifiques aux patients vasculaires. Tout d'abord, certaines limites méthodologiques de l'IRM évoquées précédemment sont accentuées par la présence de la lésion cérébrale. Ainsi, les méthodes de segmentation voient leur variabilité être encore plus problématique, et les divers algorithmes de traitement et/ou de reconstruction peuvent engendrer des résultats qui peuvent varier énormément entre eux. Les artefacts liés au mouvement sont par ailleurs plus nombreux chez les patients et nécessitent qu'ils soient corrigés dans le prétraitement des images.

Le terrain vasculaire peut par ailleurs engendrer des difficultés de plusieurs ordres. D'abord, les lésions de leucopathie vasculaire entraînent des biais de reconstruction et donc de mesure, et introduisent un autre biais car elles sont corrélées à la sévérité des déficiences post-AVC (en particulier cognitives) (Johansen-Berg et al., 2010). Ensuite, les patients AVC présentent des anomalies de régulation du système autonome et les sténoses vasculaires entraînent une modification de la pression de perfusion qui a elle-même un retentissement sur la mesure de l'effet BOLD (Veldsman et al., 2015). De la même façon, la nature de l'AVC est aussi un facteur à prendre en compte dans l'interprétation des résultats (une origine athéromateuse sous-entendant des lésions vasculaires, une origine cardio-embolique non). La prise de conscience de ces facteurs de variabilité ont fait émerger des méthodes de traitements des données spécifiques aux populations vasculaires (pour revue, voir Veldsman et al. 2015).

### V.2.3. Méthodes de mesure de la connectivité fonctionnelle en IRMf de repos

Deux approches sont possibles pour mesurer la connectivité fonctionnelle : les régions cérébrales d'intérêt peuvent être définies à priori sur des hypothèses, par exemple en déterminant des régions d'intérêt (region of interest, ROI) ou des réseaux d'étude, ou à contrario l'analyse peut être guidée par les données (data-driven) en n'émettant aucune hypothèse et en identifiant les liens fonctionnels des caractéristiques temporo-spatiales du signal (Gillebert et al., 2013; Lee et al., 2013).

La première méthode utilisée en IRMf de repos, nommée seed-based, consiste à tracer une ROI source (seed en anglais), qui peut être un voxel, un cluster ou une région, sur la base d'hypothèses établies, et à étudier la corrélation moyenne du signal BOLD des voxels contenus dans la ROI avec l'ensemble des autres voxels du cerveau (Biswal et al., 1995). Elle nécessite de déterminer un seuil pour identifier les voxels corrélés à la source. La région source peut être tracée à la main (en

respectant une méthodologie adéquate) ou déterminée par des méthodes de segmentation automatiques. Cette méthode a l'avantage de permettre une analyse très fine et spécifique de la connectivité de la zone d'intérêt. Cependant, elle ne reste qu'une somme d'analyses univariées et prend mal en compte l'influence des autres réseaux sur le réseau étudié.

Les autres techniques de mesure de la connectivité fonctionnelle en IRMf sont plus récentes et guidées par les données. L'analyse en composantes indépendantes a permis d'extraire les réseaux de repos et d'étudier l'influence des uns sur les autres (Kiviniemi et al., 2003; Cole et al., 2010). Elle est moins sensible aux artefacts. Cependant, ses résultats sont très dépendants des paramètres statistiques utilisés, variables, et nécessitent une interprétation adéquate, ce d'autant plus que les réseaux identifiés peuvent être très distribués. Il est intéressant de noter que l'analyse seed-based et l'analyse en composantes indépendantes apportent, au moins chez le sujet sain, des résultats proches malgré leurs caractéristiques différentes (Rosazza et al., 2012). La méthode basée sur la théorie des graphes modélise les nœuds des réseaux (équivalent des ROIs) et leurs connexions (équivalent de la corrélation entre l'activité de chaque nœud) (Bullmore et al., 2009) ; elle est à la base des tentatives d'élaboration du connectome. Nous ne détaillerons pas les dernières méthodes (analyse en clusters, méthodes de classification multivariées...) (Cole et al., 2010).

#### V.2.4. Méthodes de mesure de la connectivité effective

Nous ne nous attarderons pas sur les méthodes d'analyse de la connectivité effective en IRMf, qui sont le plus souvent mises en œuvre dans des protocoles d'activation mais aussi parfois lors de protocoles de repos (Roebroeck et al., 2005). Certaines sont guidées par des hypothèses, comme le structural equation modeling (SEM) ou le dynamic causal modeling (DCM), elles nécessitent alors d'identifier les réseaux d'intérêt. D'autres méthodes sont exploratoires (guidées par les données), comme le modèle d'étude des interactions psychophysiologiques ou celles dérivées des équations de Granger.

### V.3. Etude de la connectivité structurelle

#### V.3.1. Principes et paramètres mesurés

La connectivité structurelle décrit les connexions anatomiques entre zones cérébrales tant sur le plan macroscopique (nombre de fibres, volume d'un faisceau...) que des caractéristiques d'organisation microstructurale des fibres (autrement dit de leur intégrité). Son étude est basée sur l'analyse des mouvements de l'eau à partir d'un traitement particulier des séquences de diffusion en IRM. Si les mouvements se font de manière non spécifique dans les 3 plans de l'espace, la diffusion

est dite isotropique ; si ces mouvements se font préférentiellement dans une direction, la diffusion est dite anisotrope. Or, les fibres de substance blanche sont organisées en faisceaux parallèles bien organisés, ce qui fait que la diffusion des molécules d'eau se fait davantage le long de l'axe des fibres et très peu perpendiculairement (Beaulieu, 2002). L'application d'un modèle de tenseur de diffusion, qui modélise en 3 dimensions le déplacement des molécules d'eau dans le temps, permet de mesurer les valeurs de diffusion le long des différents axes du tenseur (Mori, 2007).

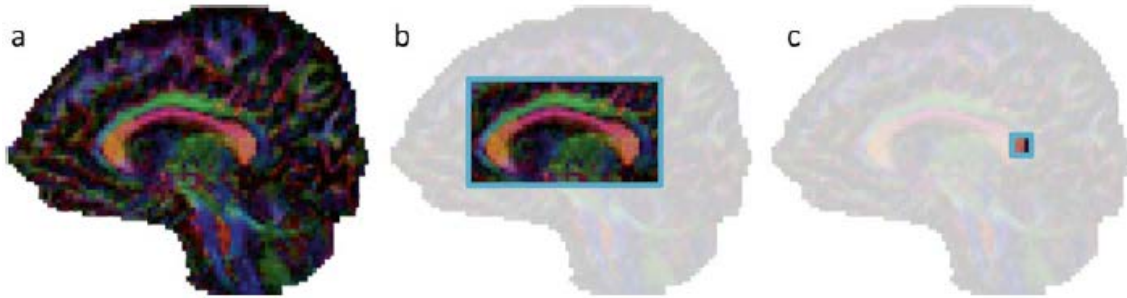
Les informations issues de ce traitement peuvent d'abord être utilisées pour décrire l'intégrité microstructurale des faisceaux, exprimée par l'AF, qui est une mesure scalaire normalisée entre 0 (isotropie = altération majeure de l'organisation de la substance blanche) et 1 (anisotropie parfaite = substance blanche intacte). La AF est influencée par le nombre, la densité et l'organisation des fibres, leur degré de myélinisation, le degré de perméabilité des membranes à l'eau, la structure interne de l'axone et le contenu en eau du tissu (Hüppi et al., 2006; Beaulieu, 2010). Dans le cadre de lésions cérébrales, une réduction de l'AF témoigne d'une désorganisation tissulaire qui peut être la conséquence d'une destruction de fibres et/ou de leur remplacement par des cellules moins alignées (cellules gliales principalement) (Koch et al., 2016). A l'opposé, une augmentation de la AF lors de la phase de récupération est un indice indirect de remyélinisation et de régénération (Bhagat et al., 2006; Jiang et al., 2010).

D'autres paramètres sont issus des séquences de diffusion. Il s'agit d'abord de paramètres de diffusion moyenne (utilisée dans le diagnostic des infarctus cérébraux à la phase aiguë), radiale ou axiale, et du nombre de fibres ou du volume d'un faisceau passant par une zone ou en reliant deux. Cependant, les paramètres de diffusion et de calcul du nombre de fibres sont dépendants de la conformation de la substance blanche (longueur, courbature...) ce qui rend difficile les comparaisons entre zones cérébrales et entre sujets pathologiques et sains.

### V.3.2. Méthodes d'analyse des données de connectivité structurelle

Tout comme pour l'IRMf, les données de DTI peuvent être traitées en se basant sur des hypothèses ou en étant guidés par les seules données. L'étendue de l'analyse est un autre paramètre important : les analyses peuvent ainsi être réalisées à l'échelle du cerveau entier, d'une région ou du voxel (Fig. 24).

Les analyses en cerveau entier ne nécessitent aucune hypothèse préalable, sont moins opérateur-dépendantes et apportent des résultats rapides, mais elles gommant les influences régionales (car les mesures sont moyennées sur le cerveau entier) et sont dépendants des modélisations de segmentation de la substance blanche.



**Figure 24.** Différents types d'analyse des données de connectivité structurelle : (a) cerveau entier, (b) analyse régionale, (c) analyse à l'échelle du voxel. Tiré de Hecke et al., 2016.

Dans les analyses régionales, les paramètres de diffusion sont évalués dans ou à partir d'une ou plusieurs régions prédéfinies. Deux approches sont possibles : l'analyse par région d'intérêt ou par tractographie. Dans la première, les mesures sont effectuées à partir d'une zone bien précise délimitée à la main ou après segmentation automatique. Cette méthode offre l'avantage d'être plus spécifique qu'une analyse en cerveau entier et la délimitation manuelle colle au mieux à la morphologie cérébrale du sujet, mais elle requiert des hypothèses fortes, des consignes strictes de traçage des ROIs et exclut des informations potentiellement intéressantes provenant d'autres régions. La tractographie consiste en la reconstruction mathématique de la représentation des fibres blanches issues ou passant par une région ; il s'agit bien d'une modélisation qui ne présage pas toujours de la réalité anatomique. Cette technique impose de définir une région source (seed) et d'avoir des hypothèses sur les zones où les fibres se projettent. Par ailleurs, elle est plus sensible qu'une tractographie sur cerveau entier et offre des possibilités de représentation en volume. Par contre, la méthodologie de reconstruction des faisceaux impacte fortement le résultat, elle reste expérimentateur dépendante (si l'origine est tracée à la main) et elle peut être source de bruit biaisant les analyses.

La mesure à l'échelle du voxel est une méthode guidée par les données qui permet une comparaison entre deux groupes sur le cerveau entier. Il s'agit de comparer, voxel à voxel, les données de connectivité entre les groupes pour en faire ressortir les différences. Cette méthode a l'avantage d'être automatisée et d'étudier l'ensemble des voxels, elle est par contre très dépendante des paramètres utilisés, le nombre de tests statistiques est très élevé et des corrections doivent être mises en œuvre et elle ne permet pas d'étudier des faisceaux spécifiques.

### V.3.3. Limites

La principale limite méthodologique de tous les paramètres issus du DTI est inhérente à la résolution spatiale de l'IRM. En effet, alors que la diffusion de l'eau se situe au niveau microscopique, les données issues du DTI sont mesurées à un niveau macroscopique (la taille d'un voxel ne descendant pas en deçà de 2 à 3mm). Cela implique donc la mise en œuvre de traitements des données

pouvant amener à des résultats différents selon la méthodologie et le modèle employés (Chung et al., 2011; Jones et al., 2013). L'identification des croisements de fibres est particulièrement délicate dans ce contexte. En effet, un voxel peut comporter des fibres d'orientation différente entraînant une isotropie résultante augmentée indépendamment de l'organisation d'un faisceau particulier (Oouchi et al., 2007; Lee et al., 2015).

Pour toutes ces raisons, l'analogie faite de la FA avec un index direct d'intégrité de la substance blanche est fautive, il s'agit davantage d'un reflet indirect basé sur un modèle simplifié de diffusion de l'eau moyennée à l'échelle du voxel. Des méthodes alternatives se développent pour limiter ces biais (Ozcan, 2010; Taylor et al., 2012) et l'utilisation de différentes techniques peut s'avérer utile. Au-delà du choix de l'algorithme de traitement des données, les autres facteurs de variabilité sont les caractéristiques de la machine, le bruit de fond, les artéfacts de mouvement et les effets de la perfusion cérébrale (Hecke et al., 2015).

#### V.3.4. Liens entre connectivité fonctionnelle et structurelle

La mise en évidence, dans le cadre de l'étude d'une fonction donnée, de réseaux fonctionnels et de leur support anatomique est un objectif majeur en neurosciences, qui comme nous l'avons vu peut être approché à l'heure actuelle avec le développement des techniques de neuroimagerie. Dans la littérature, un nombre de plus en plus important d'études utilisent conjointement l'IRMf et le DTI dans cet objectif (pour revue, voir Damoiseaux et al., 2009; Zhu et al., 2014; Warbrick et al., 2017). Sur un plan plus opérationnel (au-delà de la seule comparaison des résultats des deux techniques), trois approches peuvent justifier la combinaison des deux méthodes : soit l'IRMf aide l'analyse en DTI, par exemple en guidant la tractographie ou en servant d'analyse confirmatoire, soit le DTI guide l'analyse de l'IRMf, soit enfin les analyses sont menées en même temps par les deux méthodes (méthode hybride).

Si on se concentre sur les liens entre IRMf de repos et DTI, l'analyse de la littérature montre que de manière globale la connectivité fonctionnelle est liée à la connectivité structurelle (Damoiseaux et al., 2009), même si certains travaux apportent des limites à cette acception en pathologie (Zhou et al., 2008; Pustina et al., 2014). Il faut toutefois garder à l'esprit qu'une connectivité fonctionnelle peut être observée entre deux régions non directement connectées mais qui le sont via une troisième région intermédiaire : il peut donc y avoir des « faux-négatifs » en DTI, c'est-à-dire des régions connectées fonctionnellement mais non structurellement. Par ailleurs, les variations de traitement et des biais spatiaux (artéfacts vasculaires autour de la région d'intérêt en IRMf, probabilité plus importante de mettre en évidence des fibres courtes en DTI) peuvent impacter les liens entre chaque type d'analyse. La corrélation entre les résultats du DTI et de protocoles d'IRM d'activation semblent moins univoques (Warbrick et al., 2017).



## VI. Synthèse et objectifs

Le PPC, et au-delà les réseaux pariéto-frontaux, sont impliqués chez l'Homme dans les processus d'attention visuelle mais aussi de planification et de contrôle des mouvements de préhension visuo-guidés. Au sein du PPC, des structures spécialisées ont été identifiées : deux structures caudales, le pIPS et SPOC, sont plus particulièrement impliquées dans les processus attentionnels endogènes et la phase de transport des mouvements de préhension ; l'aIPS est de son côté impliquée dans la phase de saisie des mouvements de préhension.

La négligence spatiale et les troubles de préhension (principalement du fait de troubles neuromoteurs) sont deux conséquences majeures après un AVC qui concentrent une part importante des attentes des patients et des besoins de rééducation. Depuis quelques années, la compréhension des mécanismes cérébraux à l'origine de ces déficiences et de ceux mis en jeu lors de leur récupération s'est améliorée, en grande partie grâce à l'avènement et au perfectionnement de techniques électrophysiologiques et d'imagerie permettant d'étudier la connectivité cérébrale. Il est désormais établi que les conséquences de la lésion cérébrale ne sont pas seulement locales mais impactent le fonctionnement de vastes réseaux interconnectés au sein de l'hémisphère lésé, mais aussi vers et au sein de l'hémisphère controlésionnel. Si on considère plus spécifiquement le cas des réseaux pariéto-frontaux, cela est bien démontré dans la négligence spatiale : la lésion est à l'origine d'un dysfonctionnement au sein du RAV, entraînant elle-même une dysfonction du RAD (au sein duquel sont situées pIPS et SPOC), qui provoque une diminution de son influence inter-hémisphérique sur le RAD controlésionnel et donc une hyperexcitabilité des réseaux pariéto-frontaux. En ce qui concerne la déficience motrice, qui est un des facteurs impliqués dans les troubles de préhension, l'implication des aires non-motrices frontales et du PPC a été soulignée mais apparaît à ce stade au second plan par rapport à l'atteinte de la voie pyramidale et à la disconnexion M1-M1, mais de premières évidences émergent sur leur rôle du côté lésé. Cependant, les spécificités de ces modifications restent partiellement méconnues au niveau du PPC controlésionnel, en particulier si on considère les régions fonctionnelles spécialisées qui y ont été identifiées chez le sujet sain. Ainsi, les modifications de connectivité cérébrale intra- et inter-hémisphérique en post-AVC sont-elles dépendantes du site considéré au sein du PPC et l'efficacité de la connectivité est-elle liée à la sévérité des déficiences motrices et visuo-spatiales ?

La modulation de la connectivité des réseaux pariéto-frontaux pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des troubles visuo-spatiaux mais aussi des troubles de préhension. Les techniques de stimulation cérébrale non-invasives permettent de moduler l'activité cérébrale et sont appliquées pour favoriser la récupération motrice (en ciblant principalement M1) et les troubles visuo-spatiaux (en ciblant le PPC). En ce qui concerne la récupération motrice, compte-tenu des liens décrits avec le fonctionnement des réseaux pariéto-frontaux et plus globalement du rôle du PPC dans l'intégration sensori-motrice, on peut se demander si une modulation du PPC pourrait avoir un rôle bénéfique sur la

récupération du membre parétique ? Dans la prise en charge de la négligence spatiale, la modulation vise déjà le PPC, mais de manière globale (centrée sur le pIPS), le plus souvent en appliquant une modulation inhibitrice du côté controlésionnel. L'application de rTMS sur l'hémisphère controlésionnel est plus aisée en pratique, mais nécessite d'abord de bien connaître l'état des connexions ipsi- et controlatérales.

Les objectifs de ce travail étaient donc (1) d'étudier les modifications de la connectivité intra- et inter-hémisphériques des trois zones d'intérêt du PPC controlésionnel (aIPS, pIPS et SPOC) chez des patients post-AVC à la phase chronique comparativement à un groupe de sujets contrôles sains, (2) de déterminer les liens entre connectivité et la sévérité des déficiences motrices et visuo-spatiales, et enfin (3) de juger de l'effet de la modulation du PPC sur ces dernières.

Dans une première étude, notre objectif principal était de mesurer la connectivité effective de repos entre le PPC et M1 dans l'hémisphère controlésionnel de patients ayant présenté un AVC en utilisant un protocole de ppTMS et en différenciant 3 zones d'intérêt au sein du PPC (aIPS, pIPS, SPOC). Cette étude cherchait également à mesurer la relation entre la présence et la sévérité d'une négligence spatiale et du déficit moteur et les paramètres de connectivité PPC-M1. Nos hypothèses étaient que la connectivité PPC-M1 dans l'hémisphère controlésionnel était modifiée en post-AVC, de manière spécifique pour les sites postérieurs (pIPS et SPOC) chez les patients négligents, de manière non-spécifique en ce qui concerne le degré de déficience motrice. Par ailleurs, la sévérité de chacune de ces déficiences pourrait être liée aux données de connectivité.

Dans une deuxième étude, nous avons pour objectif de compléter l'étude de connectivité en étudiant la connectivité fonctionnelle (IRMf de repos) et structurelle (imagerie de diffusion) de chacune des 3 régions d'intérêt du PPC du côté controlésionnel à l'échelle du cerveau entier, et d'étudier les liens entre les données de connectivité et la sévérité de la négligence spatiale et du déficit moteur. Nos hypothèses étaient que les patients montreraient des anomalies intra- et inter-hémisphériques de connectivité et que les liens entre connectivité et négligence spatiale concerneraient davantage les deux sites postérieurs du PPC (SPOC et pIPS). Nous n'avions pas fait d'hypothèse à priori sur la spécificité des liens entre connectivité et déficience motrice.

Pour répondre au troisième objectif de cette Thèse, nous nous sommes concentrés sur l'hypothèse « motrice » dans la troisième étude et avons évalué l'effet d'une session unique de rTMS inhibitrice (cTBS) appliquée sur le PPC gauche (controlésionnel) sur les paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage réalisé avec le membre parétique chez des patients ayant été victimes d'un AVC hémisphérique droit. Cette étude a également pour objectif de mesurer l'effet de cette intervention sur le degré d'excitabilité de M1 du côté lésé et la connectivité PPC-M1 de l'hémisphère controlésionnel. Nous supposons que la modulation du PPC pourrait améliorer certains paramètres du mouvement et majorer l'excitabilité de M1 du côté lésé.

## **CHAPITRE II : TRAVAUX EXPERIMENTAUX**

Les résultats de chaque étude seront discutés séparément, avant une discussion générale qui les mettra en perspective.

### **I. Etude de la connectivité effective pariéto-frontale par un protocole de TMS double choc dans l'hémisphère controlésionnel post-AVC**

Cette étude a fait l'objet d'une publication jointe en Annexe 1 : *Allart E, Delval A, Caux-Dedeystere A, Labreuche J, Viard R, Lopes R, Devanne H. Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: A paired-pulse TMS study. Clin Neurophysiol. 2017;128(5):707-15.*

#### **I.1. Introduction**

L'objectif principal de ce premier travail était de comparer la connectivité PPC-M1 au sein de l'hémisphère gauche entre patients cérébrolésés droits dans les suites d'un AVC et des sujets contrôles sains en utilisant un protocole de ppTMS mesurant l'effet d'un stimulus conditionnant appliqué sur l'aIPS, le pIPS ou le SPOC sur l'excitabilité de M1. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les liens entre les données de connectivité PPC-M1 d'une part et la sévérité de la négligence spatiale et du déficit moteur d'autre part.

#### **I.2. Patients et Méthode**

##### **I.2.1. Population**

Les patients ont été recrutés dans le service de Rééducation Neurologique Cérébrolésion du CHRU de Lille entre août 2014 et février 2016. Nous avons inclus 12 patients victimes d'un AVC hémisphérique ischémique ou hémorragique (diagnostiqué par IRM) depuis au moins 6 mois et présentant une hémiparésie gauche. La présence d'une négligence spatiale n'était pas un critère d'inclusion mais était évaluée chez tous les patients (voir I.2.5). Nous avons également inclus 12 sujets contrôles indemnes de toute pathologie neurologique et appariés en âge aux patients. Nous avons exclu les patients atteints de lésions bilatérales, ceux qui n'étaient pas en mesure de consentir à l'étude, de comprendre ou de suivre le protocole de l'étude en raison de troubles du langage, cognitifs ou psychiatriques, et ceux qui présentaient des contre-indications à la TMS ou à l'IRM. Tous les

participants étaient droitiers (selon l'Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)) et ont donné par écrit leur consentement éclairé. L'étude a été approuvée par le Comité de protection des personnes Nord Ouest IV (référence 2013-A01766-39) et a été menée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki.

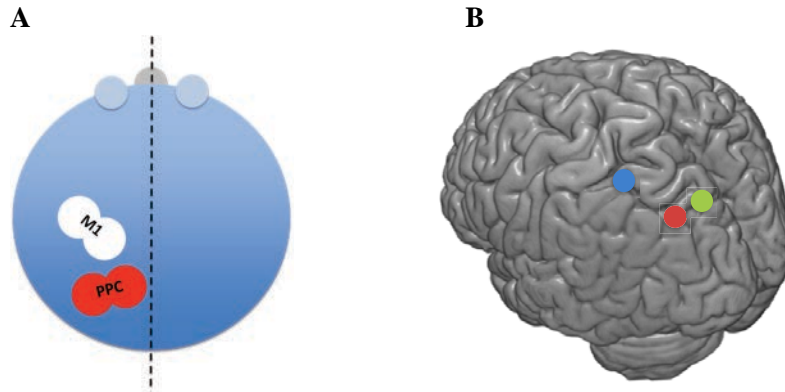
### 1.2.2. Procédure expérimentale

Les participants étaient assis confortablement avec leur avant-bras droit qui reposait sur une tablette ajustable en hauteur. Ils avaient pour consigne de garder le membre au repos durant l'ensemble des sessions de mesure en TMS. Les PEM ont été enregistrés en utilisant des électrodes de surface Ag-AgCl sur le muscle premier interosseux dorsal (first dorsal interosseus, FDI) car il est activé à la fois lors des phases de transport et de saisie des mouvements de préhension (Koch et al., 2008a; Davare et al., 2009). Les électrodes étaient placées sur le corps du muscle et la première phalange du pouce et une électrode référence était placée sur le face ventrale du poignet. Les signaux EMG étaient amplifiés ( $\times 1000$ ), filtrés entre 10 et 1000Hz (Digitimer, Hertfordshire, Royaume-Uni) et enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 2000Hz (1401 MicroMKII; Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni). Les données étaient alors stockées pour être analysées à postériori à l'aide du logiciel SIGNAL (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni).

### 1.2.3. Protocole TMS

Nous avons utilisé un protocole de ppTMS tel que décrit précédemment (V.1.3.) pour étudier la connectivité PPC-M1. Le SC a été délivré sur le PPC à une intensité de 90% du seuil moteur de repos à l'aide d'une sonde en forme de 8 à manche vertical de 25mm de diamètre interne (PMD 25 décentrée, Mag&More, Munich, Allemagne) connectée à un stimulateur PowerMag100 (Mag&More). Le seuil moteur de repos était défini comme la plus faible intensité requise pour induire des PEM d'au moins 50  $\mu$ V pic à pic sur au moins 5 essais sur 10 (Rossini et al., 1994). La sonde était placée tangentiellement à la surface du scalp et orientée d'environ 15° dans le sens anti-horaire afin d'induire un courant postéro-antérieur (Fig. 25A). Le ST a été délivré sur M1 gauche en utilisant un stimulateur Magstim 200 (The Magstim Company Ltd, Whitland, Royaume-Uni), à une intensité permettant d'induire des PEM d'environ 1mV d'amplitude pic à pic en condition contrôle. Une sonde en forme de 8 à manche vertical de 50mm de diamètre externe a été utilisée (Magstim Alpha Branding Iron, The Magstim Company Ltd), placée tangentiellement au scalp et orientée avec un angle de 45° par rapport à l'axe sagittal pour induire un courant orienté d'arrière en avant dans le sillon central (Fig. 21A). L'IIS a été fixé à 4 ou 6ms. Pour chaque site du PPC, trois conditions ont été testées dans un ordre pseudo-randomisé : ST seul (condition contrôle) et la combinaison SC+ST à chaque IIS. Huit réponses

ont été enregistrées pour chaque condition, ce qui fait un total de 24 réponses pour chaque site du PPC. L'intervalle entre chaque essai était fixé à  $5 \pm 1$  s.



**Fig 25.** (A) Représentation schématique du positionnement des sondes de TMS. L'ellipse rouge représente la sonde délivrant le SC au niveau du PPC, l'ellipse blanche celle délivrant le ST sur M1. (B) Sites de stimulation au niveau de aIPS (en bleu), pIPS (en rouge) et SPOC (en vert) gauches.

#### 1.2.4. Localisation des sites cérébraux de stimulation

La localisation optimale (hotspot) de la sonde stimulant M1 était définie fonctionnellement par le point permettant d'induire les PEM les plus amples. Par contre, nous avons utilisé un système de neuronavigation stéréotaxique (eXimia<sup>®</sup> TMS, Nexstim, Helsinki, Finlande) pour identifier chaque cible au sein du PPC, régler et monitorer le positionnement de la sonde délivrant le SC. Avant la session de TMS, les sujets ont réalisé une IRM dans un appareil 3T (Achieva, Philips Medical Imaging, Best, Pays-Bas) en utilisant une antenne de tête à 8 canaux. Le repérage des cibles cérébrales a été réalisé sur une séquence T1 millimétrique en écho de gradient (taille de voxel  $0,750 \times 0,727 \times 0,727 \text{ mm}^3$ , temps de répétition 10,4 ms, temps d'écho 4,76 ms, taille de matrice  $214 \times 352 \times 352$  voxels). La figure 25B montre la répartition des cibles de stimulation au sein du PPC. L'aIPS a été définie comme l'intersection entre le sillon intrapariétal et le sillon post-central (Frey et al., 2005), le pIPS comme la région caudale du sillon intrapariétal (Karabanov et al., 2013) et le SPOC comme celle située au sein du lobule pariétal supérieur, en avant du sillon pariéto-occipital, en arrière du sillon sous-pariétal et médialement au sillon intrapariétal (Vesia et al., 2013).

#### 1.2.5. Evaluations cliniques

Les patients étaient considérés comme négligents (N+) s'ils présentaient une performance pathologique à au moins un des 3 tests suivants. La négligence péripersonnelle a été mesurée par le test des cloches (Gauthier et al., 1989), qui impose au patient d'identifier 35 symboles de cloches

parmi des distracteurs ; un seuil d'omissions globales de 6 cloches a été retenu (Gauthier et al., 1989; Rousseaux et al., 2001). La négligence corporelle (personnelle) a été évaluée par le Fluff Test, qui consiste à retirer des cibles collées sur les membres du participant (cut-off pathologique  $\leq 13$ ) (Cocchini et al., 2001). Enfin, la partie « examinateur » de l'échelle de Catherine Bergego a permis d'évaluer la négligence comportementale (cut-off  $> 10$ ) (Azouvi et al., 2003).

La sévérité de la déficience motrice a été mesurée en utilisant la partie de l'échelle de Fugl-Meyer mesurant le membre supérieur (Fugl-Meyer Assessment membre supérieur, FMA-MS) (Fugl-Meyer et al., 1975), qui permet une évaluation de la motricité proximale et distale, avec des items de difficulté variable, ainsi qu'une mesure de la coordination globale. La Motor Activity Log dans sa version 14 items (MAL-14) a été utilisée pour mesurer la fonction des membres supérieurs dans la vie quotidienne ; dans cette évaluation, les patients doivent évaluer la quantité et la qualité de l'utilisation du membre supérieur parétique lors de la réalisation de 14 activités de la vie quotidienne.

#### I.2.6. Analyses statistiques

L'amplitude pic à pic des PEM a été analysée de deux façons : l'amplitude moyenne brute (en mV, dans les modalités ST et SC+ST aux différentes IISs) et l'amplitude moyenne normalisée exprimée comme le ratio de la moyenne de l'amplitude en condition conditionnée sur celle en modalité contrôle durant le même bloc de stimulations. La normalité de la distribution des variables a été testée avec un test de Shapiro-Wilk et en analysant les graphes Q-Q. Les comparaisons intergroupes des données démographiques (entre patients et contrôles) et des données relatives à l'AVC ont été réalisées à l'aide d'un test T de Student (ou un test de Mann-Whitney en cas de distribution non-normale) pour les données continues et du test exact de Fisher pour les données qualitatives.

Des modèles linéaires mixtes pour mesures répétées ont été utilisés pour les comparaisons inter- et intragroupes des données de connectivité cérébrale afin de prendre en compte la corrélation entre mesures répétées chez les sujets. Le modèle a utilisé une matrice de covariance non-structurée et une méthode d'estimation par une approche de probabilité maximale restreinte. Pour chaque modèle linéaire réalisé la normalité des résidus et les propriétés d'homoscédasticité ont été vérifiées.

Pour étudier les différences intergroupes de connectivité PPC-M1, nous avons dans un premier temps comparé les PEM normalisés au niveau de chaque site du PPC entre sujets sains et AVC (ce qui correspond à l'objectif principal de l'étude). Pour cela, les modèles linéaires ont pris en compte comme valeur dépendante l'amplitude normalisée des PEM, comme effets fixes le groupe (sujets sains vs patients), l'IIS (4 vs 6ms) et l'interaction entre ces deux variables. Ensuite, la comparaison a été réalisée au sein des deux groupes de patients (négligents vs non-négligents) en utilisant la même

approche. Pour ces deux analyses, des comparaisons post-hoc entre chaque IIS ont été réalisées le cas échéant en utilisant une correction de Bonferroni pour comparaisons multiples.

Pour mesurer les différences intragroupes de connectivité PPC-M1, c'est-à-dire pour déterminer si la connectivité dans les situations conditionnées (SC-ST) différait de celle des situations non-conditionnées (ST) au sein des différents groupes (sujets sains, sujets AVC dans leur globalité, négligents et non-négligents) et pour chaque site du PPC, des modèles linéaires mixtes séparés ont été établis en utilisant les amplitudes brutes des PEM comme variable dépendante et la condition (3 modalités : ST et SC-ST avec IIS de 4 et 6ms) comme effet fixe. Si l'effet de la condition était significatif, les comparaisons post-hoc ont été menées avec une correction de Bonferroni pour prendre en compte les tests multiples.

Des tests de corrélation de Spearman ont été utilisés pour évaluer les liens entre les données de connectivité PPC-M1 d'une part et la sévérité de la négligence spatiale, de la déficience motrice et des limitations fonctionnelles du membre supérieur d'autre part.

Le seuil de significativité a été établi à  $p < 0,05$  (signification bilatérale). Les analyses statistiques ont été menées avec le logiciel SAS (version 9.3, SAS Institute, Cary, NC).

### I.3. Résultats

#### I.3.1. Population

Les caractéristiques des sujets inclus dans l'étude sont résumées dans le tableau 2. Six des douze patients AVC présentaient une négligence spatiale. Il n'y avait aucune différence d'âge et de répartition de genres entre patients et sujets sains. Même si les patients négligents (N+) avaient des scores plus élevés à l'échelle FMA-MS, étaient plus âgés et avaient des délais post-lésionnels plus importants que les non-négligents (N-), les différences n'étaient pas significatives (FMA-MS :  $p=0,199$  ; âge :  $p=0,108$  ; délai depuis la lésion :  $p=0,378$ ).

La figure 26 présente la description de la répartition des lésions cérébrales des patients AVC. Elles étaient plus étendues chez les patients N+ (moyenne  $\pm$  erreur standard =  $134888 \pm 52085$  voxels dans le groupe N+ et  $29444 \pm 25349$  dans le groupe N- ;  $p=0,015$ ) et incluait davantage le lobe pariétal.

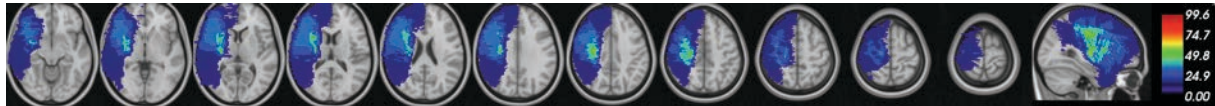
Le protocole de ppTMS n'a pas pu être réalisé sur l'aIPS chez deux patients (un dans chaque groupe) et 4 sujets sains car cette cible était trop proche de M1 ce qui n'a pas permis le placement des deux sondes de stimulation.

**Tableau 2.** Caractéristiques de la population

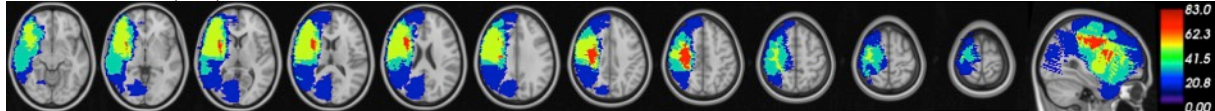
	Sexe	Age (années)	Type d'AVC	Délai médian (mois)	FMA-MS (/66)	Test des cloches (omissions totales)	Fluff test (/15)	ECB (/30)
<b>Patients</b>	H=10 (83%)	53,1±14,2	I=9 (75%)	15 (142)	33,7±20,4			
<b>  Groupe N+</b>	H= 4 (66%)	60±8,1	I=5 (83,3%)	12 (91)	26±22,9			
	H	54	I	17	11	8	14	7
	F	64	I	7	24	7	10	11
	H	58	I	6	60	4	12	7
	H	69	I	186	6	6	15	4
	H	67	H	6	7	9	13	9
	F	48	I	66	48	6	14	10
<b>  Groupe N-</b>	H= 6 (100%)	46±16,1	I= 4 (66,6%)	56 (164)	41±15,7			
	H	40	H	11	33	-	-	-
	H	54	I	13	59	-	-	-
	H	55	I	99	38	-	-	-
	H	67	I	202	33	-	-	-
	H	20	I	164	23	-	-	-
	H	41	H	6	62	-	-	-
<b>Sujets contrôles</b>	H= 9 (75%)	51± 10,9	-	-	-	-	-	-

Type d'AVC: I=ischémique; H=hémorragique. FMA-MS : partie « membre supérieur » de l'échelle de Fugl-Meyer). ECB : échelle de Catherine Bergego.

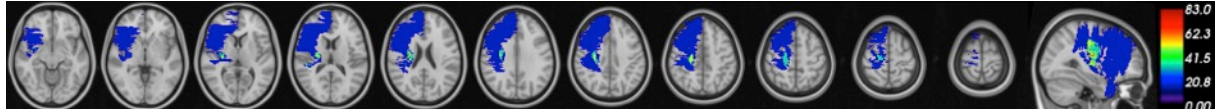
**TOUS LES PATIENTS (n=12)**



**PATIENTS N+ (n=6)**



**PATIENTS N- (n=6)**



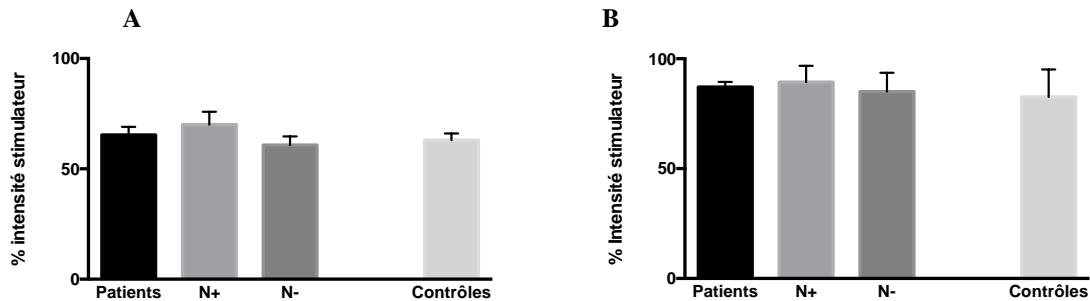
**Figure 26.** Répartition des lésions cérébrales chez les patients dans leur globalité et au sein de ceux-ci chez les négligents (N+) et les non-négligents (N-). L'échelle colorimétrique à l'extrémité de chaque ligne indique la proportion des patients présentant une lésion du voxel donné.

1.3.2. Seuil moteur de repos et intensité de stimulation de M1

Le seuil moteur de repos (utilisé pour calibrer l'intensité du ST) était de  $65,3 \pm 12,7\%$  de l'intensité maximale du stimulateur chez les patients ( $70 \pm 14,5\%$  chez les patients N+ ;  $60,7 \pm 9,7\%$  chez les patients N-) et  $63,1 \pm 10,3\%$  chez les sujets contrôles (Fig. 27A) ; la comparaison intergroupe



n'a montré aucune différence significative. De la même façon, l'intensité de stimulation nécessaire à induire un PEM de 1mV en condition contrôle (Fig. 27B) et l'amplitude observée réellement dans cette condition n'étaient pas différentes entre les groupes pour chaque site du PPC.



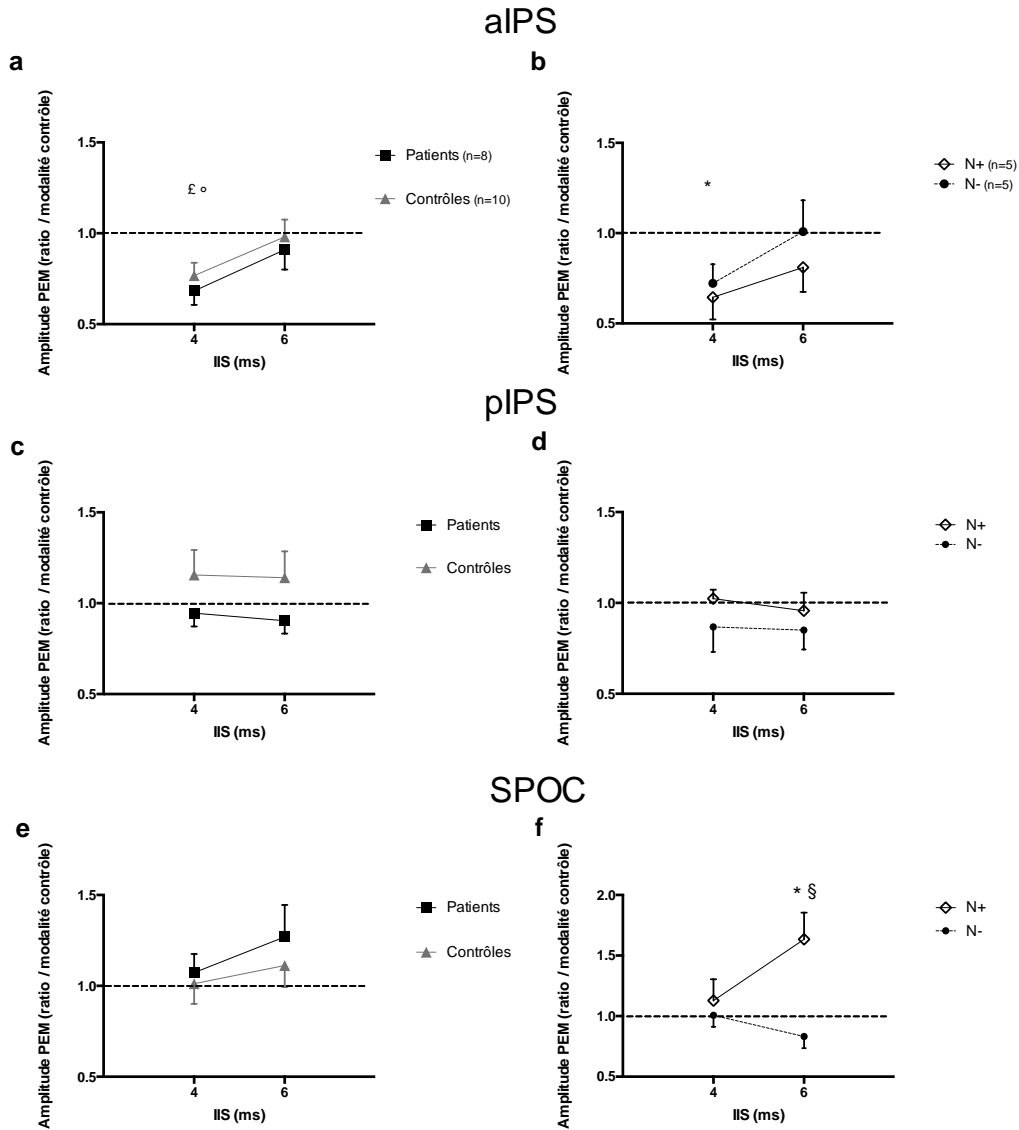
**Figure 27.** (A) Seuil moteur hémisphérique gauche (contralésionnel) et (B) intensité du stimulateur nécessaire pour induire la stimulation test (PEM de 1mV) dans les différents groupes. Les valeurs sont exprimées en pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne.

### 1.3.3. Différences intergroupes de connectivité PPC-M1

Il n'existait aucune différence de connectivité aIPS-M1 entre les patients (indépendamment de leur statut concernant la négligence) et les sujets sains (effet groupe :  $p=0,53$  ; interaction IIS x groupe :  $p=0,98$ ) (Fig. 28a). Il existait seulement un effet significatif de l'IIS ( $p=0,005$ ) correspondant à une inhibition de la connectivité à un IIS de 4ms comparativement à 6ms chez tous les sujets indépendamment de leur groupe. En comparant les sujets N+ et N-, aucune différence significative n'a été mise en évidence (effet groupe :  $p=0,47$  ; interaction IIS x groupe :  $p=0,51$ ). L'effet de l'IIS dans l'étude de la connectivité aIPS-M1 était proche de la significativité ( $p=0,066$ ) (Fig. 28b).

En ce qui concerne la connectivité SPOC-M1, aucune différence n'a été relevée en comparant l'ensemble des sujets AVC et la population contrôle (effet groupe :  $p=0,51$  ; interaction IIS x groupe :  $p=0,56$ ) (Fig. 28e). De manière intéressante, en comparant les sujets N+ et N-, l'interaction entre l'IIS et le groupe était significative ( $p=0,005$ ) ; les comparaisons post-hoc témoignaient d'une facilitation plus importante des PEM chez les sujets négligents lorsque la stimulation conditionnante était appliquée sur le SPOC à un IIS de 6ms ( $p=0,016$  après ajustement par une correction de Bonferroni) (Fig. 28f).

Concernant la connectivité pIPS-M1, aucun effet groupe ni IIS ni interaction n'a été mis en évidence en comparant les sujets AVC dans leur totalité contre les sujets contrôles sains (effet groupe :  $p=0,15$  ; effet ISI :  $p=0,81$ , interaction groupe x ISI :  $p=0,67$ ) ou patients N+ et N- (effet groupe :  $p=0,20$  ; effet ISI :  $p=0,65$ , interaction groupe x ISI :  $p=0,55$ ) (Fig. 28c,d).



**Figure 28.** Connectivité PPC-M1 lorsque le stimulus conditionnant est appliqué sur l'aIPS (a,b), le pIPS (c,d) ou le SPOC (e,f). Les graphes situés dans la colonne de gauche représentent les données des patients dans leur globalité et des sujets contrôles, ceux de la colonne de droite les comparaisons des patients négligents (N+) et non-négligents (N-). Le protocole n'a pas pu être réalisé au niveau de l'aIPS chez deux patients (un dans chaque groupe) et 4 sujets contrôles.

Différences intergroupes : §  $p < 0.05$  vs. groupe N-

Différences intragroupes : £  $p < 0.05$  vs. modalité contrôle (ST seul) chez les patients ; °  $p < 0.05$  vs. modalité contrôle chez les sujets contrôles sains \*  $p < 0.05$  vs. modalité contrôle chez les sujets N+

Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne.

### 1.3.4. Différences intragroupes

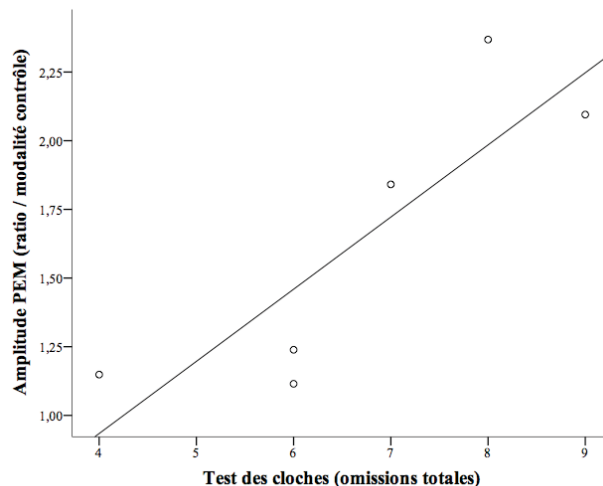
La comparaison des amplitudes brutes des PEM dans les 3 conditions (ST seul vs SC-ST à chaque IIS) a mis en évidence une différence significative de connectivité aIPS-M1 pour les groupes de sujets contrôles sains ( $p=0,05$ ), le groupe des patients AVC dans sa globalité ( $p=0,028$ ) et les patients négligents ( $p=0,015$ ) mais pas pour les non négligents ( $p=0,22$ ). Les comparaisons post-hoc ont révélé une réduction significative de l'amplitude des PEM à un IIS de 4ms dans les 3 groupes

( $p < 0,05$  après ajustement) (Fig. 28a,b). Un effet principal de la condition a par ailleurs été objectivé chez les patients N+ pour la connectivité SPOC-M1 ( $p = 0,028$ ) correspondant à une facilitation pour un IIS de 6ms ( $p = 0,037$ ) (Fig. 28f). Comme pour les comparaisons intergroupes, nous n'avons trouvé aucune différence dans la connectivité pIPS-M1 ( $p > 0,30$ ) (Fig. 28c,d).

### 1.3.5. Liens entre la connectivité PPC-M1 et évaluations cliniques

Comme la connectivité SPOC-M1 à un IIS de 6ms permettait de discriminer patients N+ et N-, nous avons choisi cet intervalle pour mesurer les liens entre les mesures de connectivité et la sévérité de la négligence spatiale. De manière intéressante, ces deux variables étaient corrélées significativement pour la dimension péripersonnelle ( $r = 0,841$ ;  $p = 0,036$ ) (Fig. 29). La négligence personnelle (Fluff Test) et la négligence comportementale (ECB) n'étaient quant à elles pas associées à la mesure de connectivité SPOC-M1.

Ni la déficience motrice (FMA-MS) ni la fonction du membre supérieur (MAL-14) n'étaient corrélées aux paramètres de connectivité cérébrale quel que soit le groupe de patients (AVC en globalité, N+ et N-). De plus, les sous-scores de l'échelle FMA-MS évaluant les fonctions motrices proximale d'une part et distale d'autre part n'étaient pas liés à la connectivité PPC-M1 étudiée respectivement à partir des sites postérieurs (pIPS et SPOC) et antérieur (aIPS) du PPC.



**Figure 29.** Liens entre connectivité SPOC-M1 à un IIS de 6ms et la sévérité de la négligence spatiale péripersonnelle (n=6).

## I.4. Discussion

Cette étude est la première à évaluer la connectivité PPC-M1 de l'hémisphère controlésionnel (gauche) au repos chez des patients AVC en ciblant précisément 3 parties du PPC, connues pour avoir une spécialisation différente : un site antérieur (l'aIPS) et deux appartenant à la région postérieure (pIPS et SPOC). Bien que nous n'ayons trouvé aucune différence entre les groupes en comparant les patients dans leur globalité (indépendamment de leur statut par rapport à la négligence spatiale) aux sujets contrôles, nous avons montré que la stimulation du SPOC 6ms avant le stimulus test facilitait la réponse motrice chez les sujets négligents seulement et que cette facilitation semblait d'autant plus importante que la négligence péripersonnelle était sévère. De plus, nous avons montré que la connectivité aIPS-M1 n'était pas modifiée en post-AVC et n'avons mis en évidence aucun lien entre la sévérité du déficit moteur et la connectivité pariéto-frontale du coté controlésionnel.

### I.4.1. Connectivité fonctionnelle entre les sites postérieurs du PPC et M1

Nos résultats soulignent que la négligence doit être prise en compte lorsqu'on étudie la connectivité PPC-M1 depuis les sites postérieurs du PPC. Des travaux avaient déjà mis en évidence, en ciblant uniquement la pIPS, que celle-ci était modifiée non seulement dans l'hémisphère controlésionnel post-AVC chez les patients négligents (Koch et al., 2008b; Koch et al., 2012) mais aussi chez des sujets indemnes de toute lésion cérébrale du fait de l'asymétrie des influences du PPC (Koch et al., 2011). Dans notre étude, et contrairement aux travaux précédents, nous n'avons pas mis en évidence de facilitation des connexions pIPS-M1 ni chez les patients, ni chez les sujets contrôles, mais avons noté un tel phénomène pour les sujets N+ pour les liens SPOC-M1 à un IIS de 6 ms. Koch et collaborateurs avaient appliqué leur stimuli TMS à l'aide d'une large sonde en forme de huit en localisant la cible à l'aide des coordonnées EEG ou guidé par neuronavigateur. L'utilisation d'un tel type de sonde a pu induire une stimulation plus large que la pIPS, débordant sur le gyrus angulaire et le lobule pariétal supérieur, alors que dans notre étude nous avons utilisé une sonde plus petite qui induit donc un champ plus étroit. De plus, nous avons placé la sonde sur le sillon intrapariétal (Karabanov et al., 2013) et pas à cheval sur une partie du gyrus angulaire comme dans certains travaux antérieurs (Koch et al., 2008b; Koch et al., 2011; Koch et al., 2012). Ces éléments méthodologiques permettent d'émettre l'hypothèse que les éléments bordant le sillon (gyrus angulaire, lobule pariétal supérieur) ont été moins modulés et d'avancer une explication à l'absence d'effet observé lorsque le SC était appliqué sur le pIPS.

En plus des résultats obtenus dans cette étude, certains arguments accréditent la signature de la connectivité SPOC-M1 dans la négligence. Premièrement, le SPOC est proche du pIPS et ces deux régions sont impliquées dans la planification et le contrôle des mouvements visuo-guidés du membre supérieur, bien que chacune semblent avoir ses spécificités (l'encodage des cibles pour le SPOC, des

vecteurs de mouvements pour la pIPS) (Vesia et al., 2010). Ensuite, ces deux régions produisent le même pattern facilitateur dans les protocoles de ppTMS lorsque le SC est appliqué lors de la phase de planification du mouvement (Koch et al., 2008a; Koch et al., 2010; Vesia et al., 2013). A l'échelle des réseaux, la pIPS et le SPOC sont deux nœuds du réseau attentionnel dorsal (DAN) qui est connu pour participer à l'orientation volontaire et guidée de l'attention vers les caractéristiques et localisations de cibles (Corbetta et al., 2002; Szczepanski et al., 2013; Vossel et al., 2014). Or, un dysfonctionnement de ce réseau causé soit directement (Ptak et al., 2010; Ptak et al., 2011) soit indirectement via une lésion au sein du réseau attentionnel ventral (Corbetta et al., 2011) est un des mécanismes expliquant la symptomatologie de la négligence spatiale. Enfin, si les lésions du lobule pariétal inférieur ou du lobe temporal supérieur sont davantage pourvoyeuses de négligence tandis que les lésions du lobule pariétal supérieur tendent à provoquer une ataxie optique (Vallar et al., 1986), les lésions du sillon intrapariétal et du SPOC peuvent aussi être à l'origine d'une négligence spatiale (Molenberghs et al., 2012).

De façon notable, et même si ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte-tenu du faible effectif, nous avons montré un possible lien entre sévérité de la négligence péripersonnelle et intensité de la facilitation après stimulation du SPOC à un IIS de 6ms. Aucun lien de ce type n'a pu être montré pour la négligence personnelle et comportementale. Koch et collaborateurs avaient démontré une telle association entre négligence péripersonnelle et connectivité pour la pIPS (Koch et al., 2008b) et de récents travaux d'imagerie fonctionnelle ont étendu ce lien à la négligence comportementale (Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Pour compléter ce travail, et compte-tenu du rôle spécifique du PPC, il serait intéressant d'étudier les liens entre la part motrice de la négligence (hypokinésie directionnelle) qui correspond aux difficultés pour initier ou effectuer complètement des mouvements dirigés vers le coté négligé (Heilman et al., 1985; Kim et al., 2013). L'absence de lien entre connectivité et négligence personnelle n'est pas surprenant dans le sens où cette forme de négligence représente une entité différente, avec des substrats anatomiques en partie différents et qu'elle n'est pas toujours associée à la négligence péripersonnelle (Baas et al., 2011; Rousseaux et al., 2015). Ainsi, en plus de la localisation lésionnelle, et comme cela a déjà été suggéré (Koch et al., 2008b), le sous-type de négligence est un facteur important à prendre en compte dans l'évaluation de la connectivité PPC-M1 chez des patients négligents.

Une des implications cliniques des résultats de cette étude est que le SPOC pourrait être une cible thérapeutique alternative au pIPS dans l'utilisation des stimulations cérébrale non-invasive ayant pour objectif de prendre en charge la négligence spatiale en réduisant l'hyperexcitabilité pariétale gauche. Cependant, ces résultats préliminaires doivent encore être confirmés et précisés dans de futurs travaux.

#### I.4.2. Connectivité fonctionnelle aIPS-M1

Nos résultats semblent montrer que la connectivité aIPS-M1 controlésionnelle est préservée après un AVC et n'est pas influencée par la négligence spatiale. Ce dernier résultat était attendu car la région antérieure du PPC est connue pour être impliquée dans la phase de saisie des mouvements de préhension mais pas dans celle de la phase de transport (où sont encodés les objectifs et vecteurs de mouvements), et son rôle dans l'intégration de l'espace du coté controlésionnel a peu été étudié.

La connectivité PPC-M1 n'était pas corrélée à la sévérité de la déficience motrice et à la fonction du membre supérieur (quelle que soit la cible du SC). Nous avons émis l'hypothèse qu'elle puisse être indirectement modifiée par son atteinte du coté lésé (via des interactions inter-hémisphériques). En effet, de récentes études en imagerie ont souligné l'association potentielle entre la connectivité fonctionnelle et structurelle au sein des réseaux pariéto-frontaux de l'hémisphère lésé (particulièrement ceux issus de l'aIPS) et les fonctions motrices résiduelles en post-AVC, mais aussi l'intervention de leur plasticité dans la récupération (Inman et al., 2012; Schulz et al., 2015; Schulz et al., 2016). A l'avenir, il serait intéressant de mesurer directement la connectivité aIPS-M1 (par exemple en reprenant le même protocole de ppTMS) du coté lésé pour monitorer ces liens.

#### I.4.3. Mécanismes sous-jacents aux modifications de connectivité PPC-M1 en post-AVC

Le modèle le plus reconnu à l'heure actuelle pour expliquer l'hyperexcitabilité PPC-M1 controlésionnelle repose sur la théorie de rivalité inter-hémisphérique, qui implique qu'une atteinte temporo-pariétale d'un hémisphère majore l'excitabilité de la zone pariétale homologue controlatérale (Rode et al., 2010; Lunven et al., 2015). Sans surprise, l'atteinte pariétale était ainsi plus fréquente dans le groupe N+. Cependant, la conception du fonctionnement cérébral en réseau nous a appris que des lésions en n'importe quel point des réseaux pariéto-frontaux, même parfois éloignées du lobe pariétal, peuvent induire un déséquilibre de la balance inter-hémisphérique, particulièrement lorsque le fonctionnement du réseau attentionnel ventral est altéré (Corbetta et al., 2011; Lunven et al., 2015). L'influence de la localisation de la lésion sur le degré de déséquilibre inter-hémisphérique chez des patients négligents n'a encore jamais été étudiée et le faible nombre de patients du groupe N+ ne nous a pas permis de mener une telle analyse dans cette étude. Les travaux futurs devront s'y attacher, tout comme il serait important de mesurer en plus de la connectivité entre les deux pôles du réseau (PPC et sortie motrice) celle au niveau des relais au niveau prémoteur (PMv et PMd).

En plus des modifications d'excitabilité des réseaux pariéto-frontaux, on pourrait aussi supposer que des modifications de l'excitabilité de M1 pourraient participer à modifier les résultats de connectivité PPC-M1. Comme cela a déjà été montré auparavant, nous n'avons trouvé aucune différence de seuil moteur de repos entre patients et sujets sains tout comme entre patients N+ et N- (Liepert et al., 2000; Manganotti et al., 2002). Cela semble indiquer que les anomalies de connectivité

ne résultent pas d'une modification d'excitabilité de M1. Cependant, bien que les mécanismes d'influence du PPC sur M1 restent en partie inconnus, il est admis (i) qu'il existe des connexions directes entre PPC et M1 d'un même hémisphère (Koch et al., 2007) et (ii) que l'effet facilitateur pourrait venir de l'interaction avec les circuits d'ondes I et pas directement avec les neurones de la voie principale étudiée. D'autres travaux ont par ailleurs montré que les circuits locaux inhibiteurs et excitateurs du côté controlésionnel pourraient connaître des dysfonctionnements après un AVC (Edwards et al., 2013; Mello et al., 2015). Ces arguments pourraient donc orienter (au moins partiellement) en faveur d'un dysfonctionnement des circuits locaux inhibiteurs satellites de M1 pour expliquer les modifications de connectivité.

#### I.4.4. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. D'abord, le nombre de patients inclus est limité (en particulier dans le groupe de ceux présentant une négligence spatiale), ce qui a pu réduire la puissance de certaines analyses statistiques et limiter les analyses de corrélation. Par ailleurs, même si l'utilisation de modèles linéaires mixtes a limité le biais induit par les mesures répétées au sein de chaque analyse, leur nombre reste important ce qui entraîne un risque de faux-positif. Ensuite, les patients inclus étaient hétérogènes en termes de caractéristiques de la maladie. Pour réduire cette hétérogénéité, nous avons inclus uniquement des patients à la phase chronique, mais ce choix a réduit le nombre de patients négligents inclus car cette déficience s'améliore souvent dans les mois qui suivent l'AVC. Sur un plan plus pratique, malgré l'utilisation de sondes de stimulation de petite taille, nous n'avons pu réaliser le protocole de ppTMS sur l'aIPS chez 6 participants (2 du groupe AVC et 4 sujets contrôles sains) ; ces difficultés n'étaient rapportées de manière surprenante que dans une autre étude (Karabanov et al., 2013). Enfin, nous n'avons mesuré la connectivité qu'à 2 IIS (6 et 6ms) pour réduire le nombre de comparaisons et parce que les travaux précédents avaient montré que la connectivité y était modifiée chez les patients comme chez les sujets sains ; il serait toutefois intéressant de mesurer les modifications de connectivité pour des IIS plus longs (autour de 12 à 15ms) (Koch et al., 2007). Bien que ces différentes limites soulignent bien le caractère exploratoire de cette étude et le fait que ces résultats doivent être confirmés, ils ouvrent tout de même un nouveau regard et de nouvelles perspectives sur l'évaluation de la connectivité pariéto-frontale post AVC.

#### I.5. Conclusion

La connectivité aIPS-M1 au sein de l'hémisphère controlésionnel semble préservée chez les patients en post-AVC, tandis que celle issue des parties caudales du PPC semble modifiée chez les patients présentant une négligence spatiale. Plus précisément, la connectivité SPOC-M1 paraît plus importante chez les patients présentant une négligence péripersonnelle, d'autant plus que cette

déficience est sévère. A l'opposé, la déficience motrice ne semble pas influencer sur la connectivité PPC-M1 au repos. Les résultats de cette étude exploratoire demandent tout de même à être confirmés dans des travaux futurs.



## **II. Influence de la négligence spatiale et de la déficience motrice sur la connectivité fonctionnelle et anatomique du cortex pariétal postérieur chez des patients post-AVC**

Ce travail fait l'objet d'un article soumis à *Brain Imaging and Behaviour* (Annexe 2) : *Allart E, Viard R, Lopes R, Devanne H, Delval A. Influence of motor impairment and spatial neglect on the contralesional posterior parietal cortex functional and structural connectivity in stroke patients.*

### I.1. Introduction

Dans cette étude, nous avons pour objectif d'étudier la connectivité fonctionnelle (IRMf de repos) et structurelle (imagerie de diffusion) de chacune des 3 régions d'intérêt du PPC du côté contralésionnel à l'échelle du cerveau entier, et d'étudier dans un second temps les liens entre les données de connectivité et la sévérité de la négligence spatiale et du déficit moteur de notre groupe de patients. Nos hypothèses étaient que les patients montreraient des anomalies de connectivité intra- et inter-hémisphériques et que les liens entre connectivité et négligence spatiale concerneraient davantage les deux sites postérieurs du PPC (SPOC et pIPS). Nous n'avons pas fait d'hypothèse à priori sur la spécificité des liens entre connectivité et déficience motrice.

### II.2. Patients et Méthodes

#### II.2.1. Participants

Les patients ont été recrutés entre août 2014 et Mars 2016 parmi ceux suivis dans le service de Rééducation Neurologique Cérébrolésion du CHRU de Lille. La majorité d'entre eux avaient participé à la première étude. Les patients devaient avoir été victimes d'un AVC hémisphérique ischémique ou hémorragique (diagnostiqué par IRM) depuis au moins 6 mois et présenter une hémiparésie gauche. La présence d'une négligence spatiale n'était pas un critère d'inclusion mais était évaluée chez tous les patients inclus (voir I.2.5). Nous avons également inclus 12 sujets contrôles indemnes de toute pathologie neurologique et appariés en âge aux patients. Nous avons exclu les patients atteints de lésions bilatérales, ceux qui n'étaient pas en mesure de consentir à l'étude, de comprendre ou de suivre le protocole en raison de troubles du langage, cognitifs ou psychiatriques, et ceux qui présentaient des contre-indications à l'IRM.

Tous les participants étaient droitiers (selon l'Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)) et ont donné par écrit leur consentement éclairé. L'étude a été approuvée par le Comité de

protection des personnes Nord Ouest IV (référence 2013-A01766-39) et a été menée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki.

### II.2.2. Evaluations cliniques

Les patients étaient considérés comme négligents (N+) ou non-négligents (N-) s'ils présentaient une performance pathologique à au moins un des 3 tests suivants comme dans le premier travail : la négligence péripersonnelle a été mesurée par le test des cloches (Gauthier et al., 1989; Rousseaux et al., 2001), la négligence corporelle (personnelle) par le Fluff Test (Cocchini et al., 2001) et la négligence comportementale par la partie « examinateur » de l'échelle de Catherine Bergego (Azouvi et al., 2003). La sévérité de la déficience motrice a été mesurée en utilisant la partie membre supérieur de l'échelle de Fugl-Meyer (FMA-MS) (Fugl-Meyer et al., 1975).

### II.2.3. Imagerie

Les données d'imagerie, une fois acquises, doivent passer par un certain nombre de traitements qui ont plusieurs objectifs. Tout d'abord, il s'agit d'améliorer la qualité des images en éliminant les différents types de bruits (variations lentes spatiales et temporelles, bruit lié à la machine) et artéfacts (par exemple, les artéfacts liés aux mouvements du sujet lors de l'acquisition ou les artéfacts de susceptibilité). Ensuite, les images sont recalées dans l'espace et dans le temps pour chaque individu. Enfin, elles sont normalisées spatialement afin d'obtenir des images dans un référentiel d'étude commun à tous les sujets. Les étapes précises de traitement sont spécifiques aux techniques d'IRMf et de tractographie utilisées.

#### *II.2.3.1. Acquisition des données IRM*

Tous les examens ont été effectués avec un appareil IRM 3T Philips Achieva (Philips Healthcare, Best, Pays-Bas) en utilisant une antenne tête en réseau phasé de 8 canaux et une antenne de transmission corps entier. Le protocole d'imagerie incluait une séquence anatomique 3D pondérée en T1 (3DT1), une séquence d'IRMf de repos (resting-state) et une séquence de diffusion (DTI) :

- La séquence 3DT1 FFE a été acquise avec les paramètres suivants : taille de voxel :  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  ; matrice= $256 \times 256 \times 176$  ; temps de répétition (TR)=7.2 ms ; Temps d'écho (TE)=3.3 ms et angle de bascule (FA)=9°.
- La séquence d'IRMf de repos a été réalisée avec une séquence pondérée en T2\* EPI durant 10 minutes pendant lesquelles le patient devait rester silencieux, éveillé et les yeux fermés. La séquence avait les caractéristiques suivantes : taille de voxel= $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  ; matrice= $64 \times 64 \times 40$

; TR=2.4 s ; TE=30 ms et FA=90°.

- La séquence DTI a été acquise avec une séquence EPI (Echo Planar Imaging) avec un gradient de diffusion de 32 directions (taille de voxel=2×2×2 mm<sup>3</sup> ; matrice=128×128×66 ; TR=12 s ; TE=56 ms ; b=1000 s/mm<sup>2</sup>). Pour corriger la distorsion due à l'inhomogénéité du champ B<sub>0</sub>, une autre séquence sans diffusion (b=0/mm<sup>2</sup>) avec une direction de codage de phase opposée été aussi réalisée (Holland et al., 2010).

### *II.2.3.2. Traitement de la séquence T1*

Les images structurales pondérées en T1 ont été traitées avec le logiciel Freesurfer (v.5.6 Massachusetts General Hospital, Boston, MA; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Ce traitement incluait des corrections du signal (homogénéisation, normalisation spatiale), l'extraction du crâne et la segmentation des tissus cérébraux (Dale et al., 1999). Ensuite, une transformation non linéaire des données vers le référentiel du MNI (Montreal Neurological Institute) a été appliquée en utilisant le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, Royaume-Uni).

### *II.2.3.3. Définition des régions d'intérêt et des masques de lésions*

Trois régions d'intérêt (ROI) correspondant aux 3 zones d'intérêt du PPC gauche (aIPS, pIPS, SPOC) ont été déterminées à la main sur les séquences 3DT1 chez tous les sujets par un seul examinateur entraîné. L'aIPS a été définie comme l'intersection entre le sillon intrapariétal et le sillon post-central (Frey et al., 2005), le pIPS comme la région caudale du sillon intrapariétal (Karabanov et al., 2013) et le SPOC comme celle située au sein du lobule pariétal supérieur, en avant du sillon pariéto-occipital, en arrière du sillon sous-pariétal et médialement au sillon intrapariétal (Vesia et al., 2013; Cavina-Pratesi et al., 2010b). Ces ROIs ont été utilisées comme les sources pour l'analyse de la connectivité lors du resting-state (cf infra). Chez les patients, les masques des lésions ont été dessinés à la main de la même façon sur la séquence 3DT1 pour permettre de renseigner leurs taille et localisation.

### *II.2.3.4. Analyse de la connectivité fonctionnelle de repos*

#### *Prétraitements et transformation vers le référentiel MNI*

Le prétraitement des données d'IRMf de repos a été réalisé en utilisant à la fois le logiciel SPM et des routines internes implémentées dans MATLAB Version 8.3.0.532 (R2014a) (Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Ce prétraitement a inclus le retrait des trois premiers volumes de la série (pour éviter les effets d'équilibration du T1), la correction des artefacts de mouvement de tête, la

correction du décalage d'acquisition entre les coupes en utilisant comme référence commune la dynamique médiane et la mise en concordance avec les images 3DT1. Les signaux de nuisance ont été supprimés à l'aide d'une régression linéaire en deux étapes. La première régression a supprimé les signaux linéaires/quadratiques (pour tenir compte de la dérive de la machine IRM) et 6 paramètres de mouvements (les dynamiques où le mouvement était trop important ont été supprimées). La seconde régression a permis de supprimer les signaux de nuisance par une analyse en composante principale de la substance blanche et des ventricules en utilisant une correction du bruit basée sur ces composantes (Behzadi et al., 2007). Les données résiduelles ont été filtrées pour éliminer les hautes fréquences (filtre passe-bas à 0,1Hz).

Ensuite, les données prétraitées ont été normalisées dans le référentiel du MNI. Pour cela, les transformations appliquées sur les images 3DT1 ont été appliquées aux données d'IRMf de repos et rééchantillonnées par interpolation par spline pour obtenir une taille de voxel de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . Enfin, les données ont été lissées spatialement avec un noyau gaussien de 6 millimètres de large à mi-hauteur.

#### Analyse de connectivité « seed-based »

Les analyses de connectivité seed-based ont été réalisées à partir des données fonctionnelles prétraitées et normalisées dans le référentiel MNI. La toolbox de connectivité fonctionnelle du logiciel CONN (<http://www.nitrc.org/projects/conn>) (Whitfield-Gabrieli et al., 2012) a été utilisée en prenant comme région d'intérêt chaque région source (aIPS, pIPS et SPOC). Des opérations supplémentaires de correction de bruit ont été réalisées : application d'un filtre passe-bande [0.01 0.1] Hz et suppression des variations lentes et des valeurs aberrantes par un écrêtage. Les analyses de connectivité fonctionnelle ont été réalisées à l'aide d'un modèle linéaire général permettant de mesurer la corrélation entre les variations du signal BOLD de la source et celles des autres voxels du cerveau (mesure à l'échelle du cerveau entier). Ainsi, une carte de connectivité fonctionnelle était obtenue pour chaque ROI source et pour chaque sujet. Les comparaisons de groupes à l'échelle du voxel ont été conduites sur ces cartes par une approche non-paramétrique basée sur 10000 permutations. Les différences étaient considérées comme significatives à un seuil de  $p < 0,05$  après correction pour comparaisons multiples.

#### Analyse en réseau

Pour tenir compte du faible échantillon dans les groupes « patients » et « contrôles », nous avons planifié a priori de comparer la connectivité de repos entre les deux groupes par une approche en réseau. Les réseaux correspondants aux régions fonctionnellement connectées aux aires sources ont été extraites à l'aide d'un test de Student à partir des cartes d'activation des sujets contrôles. Ces régions ont été identifiées en sélectionnant 100 voxels autour du pic d'activation de chaque cluster

significatif ( $p < 0,05$  après correction False Discovery Rate) en respectant une distance minimale de 50 mm. Ainsi, 3 réseaux associés à chacune des 3 régions sources ont été obtenus, et pour chacun d'entre eux la connectivité fonctionnelle en leur sein a été extraite et comparée entre patients et sujets contrôles à l'aide d'un test U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$  après correction FDR, test bilatéral).

### *II.2.3.5. Analyse de la connectivité structurelle*

#### *Prétraitement et coregistration avec les images 3DT1*

Les images de diffusion ont été corrigées pour tenir compte des courants de Foucault et des distorsions géométriques et du signal (Glasser et al., 2013). Les artéfacts liés aux courants de Foucault ont été corrigés à l'aide de la fonction spécifique du logiciel FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). Ensuite, le champ de distorsion, inhérent aux images EPI et responsable d'artéfacts géométriques et de signal, a été calculé en utilisant l'acquisition EPI spin echo avec des directions d'encodage de phase opposées (Holland et al., 2010). La fonction "epiunwarp" du logiciel Computational Morphometry Toolkit (CMTK 3.2.2 <http://www.nitrc.org/projects/cmtk/>) a permis d'estimer la distorsion et a pu être corrigé sur les images DTI. Enfin, les images 3DT1 ont été recalées avec les séquences de diffusion à l'aide de SPM.

#### *Tractographie*

Les faisceaux de fibres à l'échelle du cerveau entier ont été générés en utilisant un algorithme de tractographie probabiliste (Tournier et al., 2012). Les données DTI prétraitées ont été analysées avec le logiciel MRtrix (v0.2.9, <http://www.brain.org.au/software/mrtrix/>) (Tournier et al., 2012). Les paramètres de tractographie ont été conservés à leur valeur par défaut (taille de pas = 0,1mm, courbe radiale minimale = 1mm, cutoff de FOD = 0,1, longueur minimale = 10mm), l'ordre harmonique maximal a été fixé à 10 et le nombre de fibres générées à 1 500 000. Un masque a été défini par l'union du masque de substance blanche dilaté de 1mm et des structures sous-corticales disponibles dans le logiciel Freesurfer rééchantillonnées dans l'espace du tenseur de diffusion. Pour chaque sujet, une carte d'anisotropie fractionnelle (AF) a été calculée et « seuillée » ( $AF > 0,7$ ) pour déterminer la fonction de réponse des voxels hautement anisotropiques. Celles-ci ont permis d'estimer la réponse impulsionnelle lors de la déconvolution sphérique contrainte permettant l'estimation de l'orientation des fibres (Tournier et al., 2007).

La transformation de la matrice rigide obtenue à partir des étapes précédentes a alors été appliquée aux régions sources (aIPS, pIPS et SPOC) définies initialement dans l'espace 3DT1. Les clusters extraits de l'analyse fonctionnelle en réseau chez les sujets contrôles (cf. supra), initialement situés dans le référentiel MNI, ont été ramenés dans l'espace de diffusion de chaque sujet en utilisant le logiciel FSL. Pour estimer l'intégrité des fibres de substance blanche unissant la source aux autres éléments du réseau, l'AF moyenne le long des fibres a été calculée. Les différences entre les deux

groupes (patients vs contrôles) ont été évaluées par un test U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$  après correction FDR, test bilatéral).

#### II.2.4. Analyses statistiques

La normalité de la distribution des données démographiques et cliniques a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk et la réalisation de graphes Q-Q. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées par un test T de Student (ou de Mann-Whitney pour les variables non normales) pour les variables quantitatives et un test de Fisher exact pour les variables qualitatives. Les corrélations entre données de connectivité et la sévérité des déficiences cliniques ont été faites par un test de Spearman. Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$  (bilatéral). Les analyses statistiques (en dehors des données d'imagerie) ont été réalisées avec le logiciel SPSS (version 20.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

### II.3. Résultats

#### II.3.1. Participants

Douze patients (5 négligents (N+) et 7 non négligents (N-)) et 13 sujets contrôles sains ont été recrutés. Cependant, la segmentation de l'hémisphère lésé a été impossible chez un patient négligent qui a donc dû être exclu. De plus, l'acquisition du DTI n'a pas pu être effectuée chez 2 patients (car cette séquence était réalisée en dernier et les 2 sujets n'ont pas supporté le temps d'examen) et le prétraitement du DTI a été impossible chez un autre (à cause de la taille de la lésion). Ainsi, les résultats de connectivité structurelle ont été disponibles pour 8 patients (3 dans le groupe N+, 5 dans le groupe N-). Les caractéristiques démographiques des patients et d'histoire de la maladie sont présentées dans le tableau 3.

La distribution des lésions chez les patients inclus dans les analyses de connectivité fonctionnelle d'une part et structurale d'autre part est illustrée sur la figure 30. Les zones les plus fréquemment atteintes étaient en situation sous-corticale et les lésions étaient variables en taille. Elles impliquaient majoritairement le territoire cérébral moyen. Le volume médian des lésions était de  $7,5 \text{ cm}^3$  [intervalle interquartile=15.3] pour les analyses en IRMf,  $6,8 [20] \text{ cm}^3$  pour les analyses de connectivité structurelle.

**Tableau 3.** Caractéristiques des patients

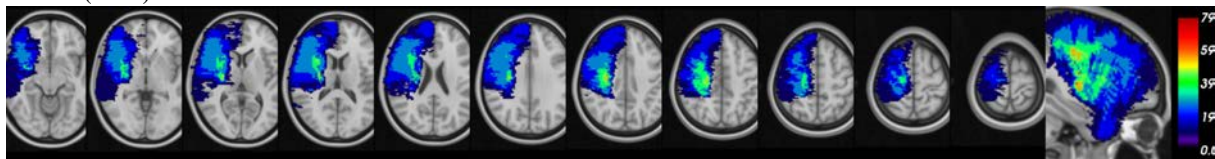
	Sexe	Age (années)	Type AVC	Délai médian depuis AVC	FMA-MS (/66)	Statut négligence	Test des cloches (omissions totales)	Fluff test (score gauche /15)	ECB (/30)
<b>Patients (n=11)</b>	H=9 (81,8%)	53,4±14,8	I=8 (72,7%)	11 (158)	36,7±21				
1	F	64	I	7	24	+	7	10	11
2*	H	58	I	6	60	+	4	12	7
3*	H	69	I	186	6	+	6	15	4
4*	H	67	H	6	7	+	9	13	9
5*	H	40	H	11	33	-	0	15	0
6*	H	54	I	13	59	-	0	15	0
7*	H	55	I	99	38	-	3	15	0
8*	H	67	I	202	33	-	0	14	0
9	H	20	I	164	23	-	2	15	2
10	H	41	H	6	62	-	0	15	0
11*	F	62	I	8	59	-	0	15	0
<b>Contrôles (n=13)</b>	M= 10 (75%)	52,8± 11,4	-	-	-	-	-	-	-

Sexe : F=femme, H=homme ; Type d'AVC : I=ischémique, H=hémorragique ; FMA-MS : partie membre supérieur de l'échelle de Fugl-Meyer ; ECB : Echelle Catherine Bergego.

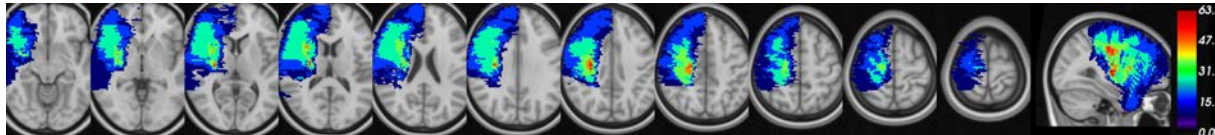
<sup>‡</sup> p=0.047 vs groupe N+

\* Patients inclus dans l'analyse de connectivité structurelle

**IRMf (n=11)**



**DTI (n=8)**



**Figure 30.** Répartition des lésions cérébrales chez les patients inclus dans l'analyse en IRMf (en haut) et DTI (en bas). L'échelle colorimétrique à l'extrémité de chaque ligne indique la proportion des patients présentant une lésion du voxel donné.

### II.3.2. Connectivité fonctionnelle

#### *II.3.2.1. Analyse seed-based*

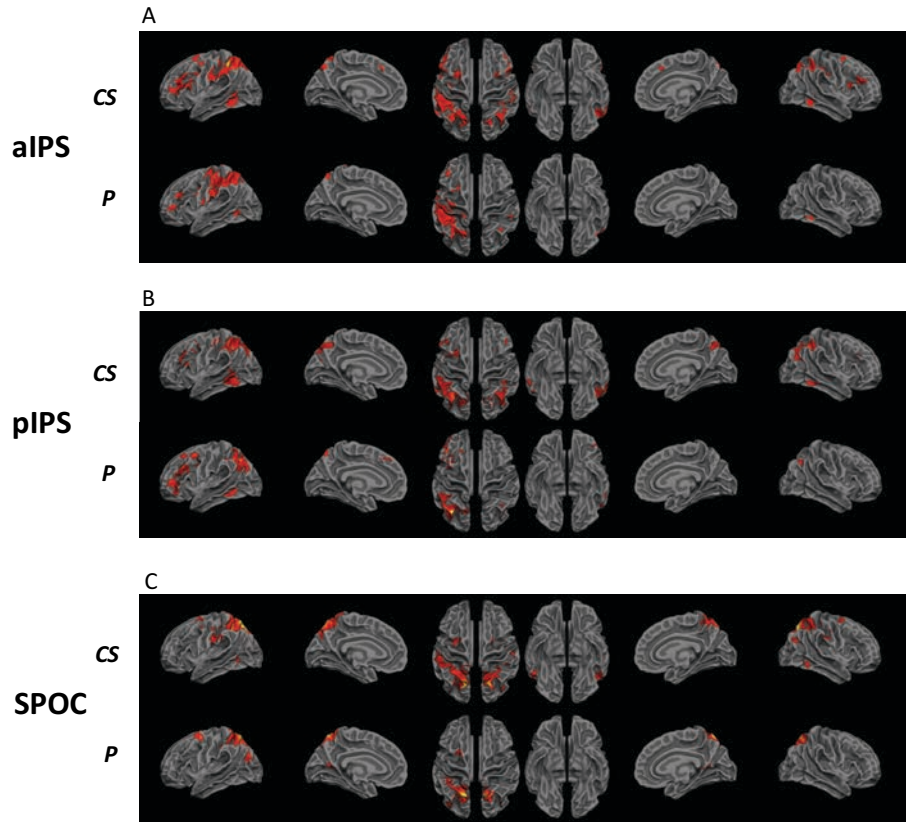
Les résultats de l'analyse en clusters (ou seed-based) chez les patients et les sujets contrôles sains sont représentés dans la figure 31 et le tableau 4. Chez les sujets contrôles, l'aIPS gauche était connectée à 8 régions : les réseaux de connectivité intra-hémisphériques étaient dirigés vers les régions frontale inférieure (en deux clusters, dont le plus postérieur comprenait le cortex PMv) et temporale moyenne. Les connexions inter-hémisphériques étaient dirigées vers les régions pariétales homologues au sein de l'hémisphère droit, mais aussi les gyri temporal moyen, cingulaire et post-central. Chez les patients, le réseau de l'aIPS était plus réduit que chez les sujets contrôles (5 régions), en particulier vers l'hémisphère lésé (ou ipsilésionnel). Les connexions intra-hémisphériques étaient dirigées vers les régions frontales, mais vers des aires plus hautes situées (gyri frontaux moyen et supérieur), ainsi que vers le gyrus temporal inférieur, tandis que les liens inter-hémisphériques se faisaient avec les zones homologues du PPC et le gyrus temporal moyen, mais pas avec les aires frontales.

Chez les sujets sains, 7 régions étaient connectées au pIPS gauche. Au niveau intra-hémisphérique, il était significativement connecté aux gyri frontaux inférieur et moyen (à la jonction entre les cortex PMv et PMd), au gyrus post-central et à la partie postérieure du gyrus temporal inférieur. Des liens inter-hémisphériques ont par ailleurs été mis en évidence avec le pIPS homologue (et les régions pariétales voisines), la partie postérieure du gyrus frontal moyen ainsi que le gyrus temporal moyen. Comme pour l'aIPS, le réseau associé au pIPS était moins étendu chez les patients hémiparétiques, notamment la connectivité inter-hémisphérique vers les régions pariétales et frontales ipsilésionnelles, tandis que le pattern de connectivité était identique au sein de l'hémisphère controlésionnel.

Le SPOC était connecté à 6 régions chez les sujets contrôles. Au sein de l'hémisphère gauche, il l'était à la partie postérieure du gyrus frontal moyen gauche (PMd), aux structures pariétales adjacentes à la région source (précuneus et gyrus post-central) et au gyrus occipital moyen. Nous avons par ailleurs mis en évidence des liens inter-hémisphériques avec la région homologue au SPOC et le précuneus au sein des régions pariétales, le gyrus post-central et le gyrus temporal inférieur. Chez les patients, le réseau du SPOC comprenait 5 régions : le pattern de connectivité intra-hémisphérique concernait sensiblement les mêmes zones que chez les sujets contrôles (à l'exception du LPI), des liens inter-hémisphériques étaient notés avec les zones temporales et occipitales internes (gyri fusiforme et lingual) ainsi que vers les zones pariétales homologues au SPOC.

Les comparaisons inter-groupes sur les analyses seed-based (cerveau entier) n'ont révélé aucune différence significative pour chacune des 3 régions sources.





**Figure 31.** Connectivité fonctionnelle de l'aIPS (A), du pIPS (B) et du SPOC (C) selon l'analyse seed-based chez les sujets contrôles sains (CS) et les patients post-AVC (P).

**Tableau 4.** Régions connectées à chaque zone source du PPC controlésionnel (aIPS, pIPS and SPOC) chez les sujets contrôles sains et les patients après analyse seed-based.

	Sujets contrôles				Patients			
	Region	Coordonnées pic d'activation			Region	Coordonnées pic d'activation		
		X	Y	Z		X	Y	Z
<b>aIPS</b>	<i>Left aIPS and surrounding parietal areas (L. aIPS)</i>	-38	-46	52	<i>Left aIPS and surrounding parietal areas (L. aIPS)</i>	-40	-52	60
	Left ant inferior frontal gyrus (L. IFG1)	-46	34	-10	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-44	34	34
	Left post inferior frontal gyrus (L. IFG2)	-46	4	36	Left superior frontal gyrus (L. SFG)	-18	2	70
	Left middle temporal gyrus (L. MTG)	58	-60	-2	Left inferior temporal gyrus (Left ITG)	-52	-58	0
	Right aIPS and superior parietal lobule (R. aIPS)	32	-68	46	Right aIPS and inferior parietal lobule (R.aIPS)	52	-38	48
	Right postcentral gyrus (R. PG)	58	-22	48	Right middle temporal gyrus (Right MTG)	58	-56	-8
	Right inferior frontal gyrus (R. IFG)	46	42	14				
	Right cingulate gyrus (R. CG)	8	20	44				
	Right middle temporal gyrus (R. MTG)	-50	-52	-14				
<b>pIPS</b>	<i>Left pIPS and surrounding parietal areas (L.pIPS)</i>	-28	-70	38	<i>Left pIPS and surrounding parietal areas (L.pIPS)</i>	-32	-72	46
	Left postcentral gyrus (L. PG)	-62	-24	34	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-44	30	34
	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-28	12	62	Left middle temporal gyrus (L. MTG)	-60	-44	-14
	Left inferior frontal gyrus (L. IFG)	-54	22	16	Right inferior parietal lobule (R. IPL)	40	68	38
	Left inferior temporal gyrus (L. ITG)	-50	-56	-16	Right cerebellar posterior lobe (R. C)	34	-72	-38
	Right pIPS and superior parietal lobule (R. SPL)	26	-68	44				
	Right middle frontal gyrus (R. MFG)	48	12	34				
	Right inferior temporal gyrus (R. ITG)	56	-54	-16				
<b>SPOC</b>	<i>Left SPOC and surrounding parietal areas (L. SPOC)</i>	-18	-68	58	<i>Left SPOC and surrounding parietal areas (L. SPOC)</i>	-16	-68	60
	Left postcentral gyrus (L. PG)	-54	-34	50	Left inferior parietal lobule (L. IPL)	-56	-32	32
	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-20	2	68	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-20	-2	58
	Left middle occipital gyrus (L. MOG)	-50	-64	-8	Left lingual gyrus (L. LG)	-16	-86	-18
	Right SPOC and precuneus (R. SPOC)	20	-70	50	Right SPOC and precuneus (R. SPOC)	8	-66	60
	Right postcentral gyrus (R. PG)	56	-24	48	Right fusiform gyrus (R. FG)	28	-42	-18
	Right inferior temporal gyrus (R. ITG)	52	-52	-16				

Les zones présentées en italique correspondent aux régions de la ROI source et des zones pariétales adjacentes.

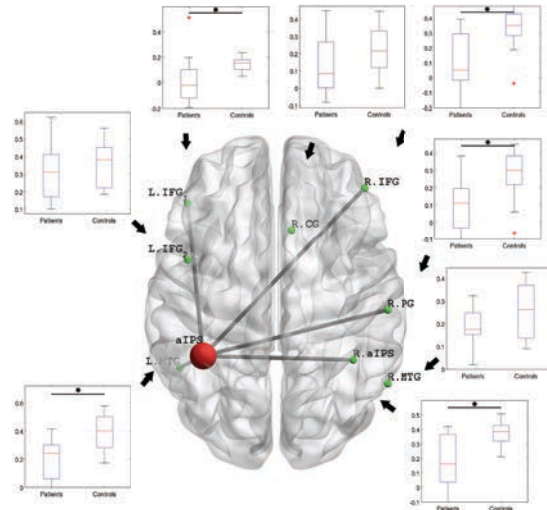
Les régions sont présentées avec leur noms et abréviations anglaises car elles le seront également dans les figures présentées ultérieurement.

### II.3.2.2. Comparaison inter-groupes par analyse en réseau

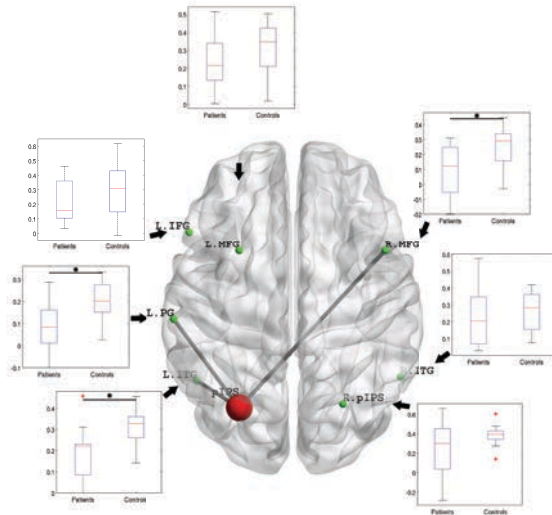
La figure 32 présente les différences de connectivité fonctionnelle entre sujets contrôles et patients à partir d'une analyse en réseau (cf Méthode). Concernant le réseau de l'aIPS, les patients montraient une connectivité fonctionnelle intra-hémisphérique moins importante avec les gyri frontal inférieur et temporal moyen gauches (controlésionnels), ainsi qu'une altération de la connectivité inter-hémisphérique avec le lobe pariétal (l'aIPS, les régions proches de celle-ci au sein du lobule pariétal supérieur et le gyrus post-central) et le gyrus frontal inférieur ipsilésionnels. La connectivité associée au pIPS était également altérée dans ses modalités intra- et inter-hémisphérique, plus précisément vers les gyri post-central et temporal inférieur gauches et vers le gyrus frontal moyen ipsilésionnel. Les patients montraient enfin une altération de la connectivité inter-hémisphérique uniquement, c'est-à-dire vers les régions pariétales (incluant le SPOC et le gyrus postcentral droits) et temporales inférieures de l'hémisphère lésé. Il faut enfin noter que la variabilité des mesures de connectivité était plus importante chez les patients que chez les sujets contrôles (quel que soit l'hémisphère considéré).

La sévérité de la négligence spatiale était davantage liée aux données de connectivité fonctionnelle que ne l'était la déficience motrice (Fig. 33). La négligence péripersonnelle et comportementale était d'autant plus sévère que les altérations de connectivité fonctionnelle étaient importantes entre aIPS et pIPS d'une part et les régions frontales et temporales au sein de l'hémisphère controlésionnel d'autre part. Seule l'altération de la connectivité inter-hémisphérique de l'aIPS vers le gyrus cingulaire et le gyrus frontal moyen était significativement associée à la sévérité de la négligence spatiale. Cependant, une altération de la connectivité inter-pariétale entre pIPS et SPOC et leurs homologues au sein de l'hémisphère ipsilésionnel avait également tendance à être associée à une négligence plus sévère sans toutefois atteindre le seuil de significativité ( $p < 0,1$  pour les 3 composantes de négligence pour pIPS,  $p = 0,089$  pour le Fluff test au niveau du SPOC). La déficience motrice n'était corrélée qu'aux données de connectivité du réseau de l'aIPS, en particulier aux troubles de connectivité avec le gyrus temporal moyen controlésionnel et le gyrus cingulaire ipsilésionnel.

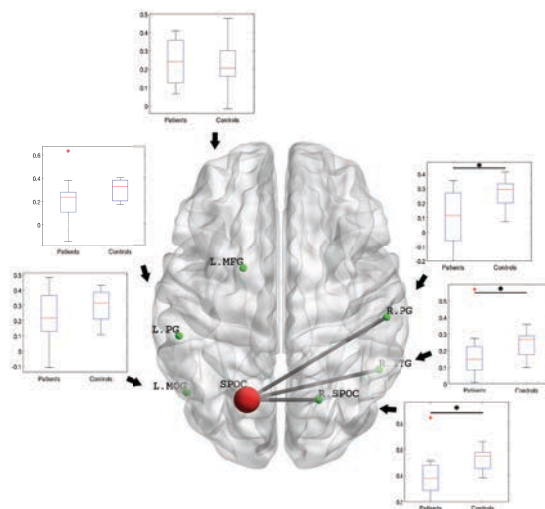
A



B

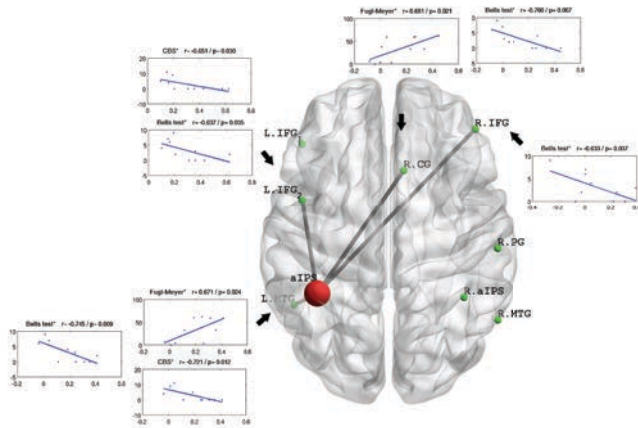


C

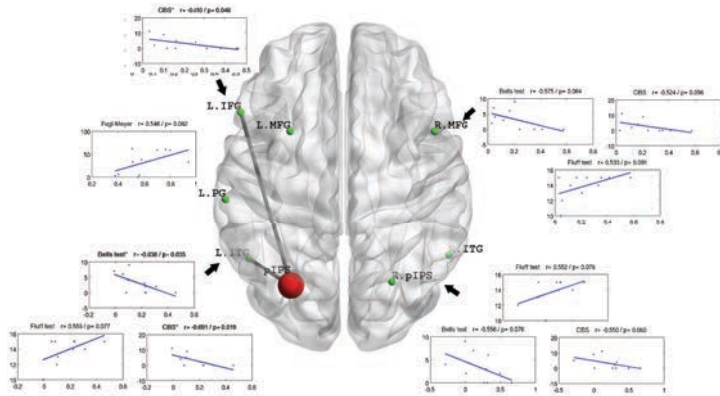


**Figure 32.** Connectivité fonctionnelle de l'aIPs (A), du pIPs (B) et du SPOC (C) à partir d'une analyse en réseau. Le point rouge représente la région source au sein du PPC, les points verts les composantes du réseau identifiées à partir des analyses de connectivité fonctionnelle (correspondant au pic d'activation des clusters identifiés lors de l'analyse seed-based (Fig. 27 et tableau 4)). Les graphiques représentent le niveau de connectivité fonctionnelle entre sujets contrôles et patients. Les lignes en gras marquent les zones cérébrales vers laquelle la connectivité est différente entre les deux groupes. \* $p < 0,05$ .

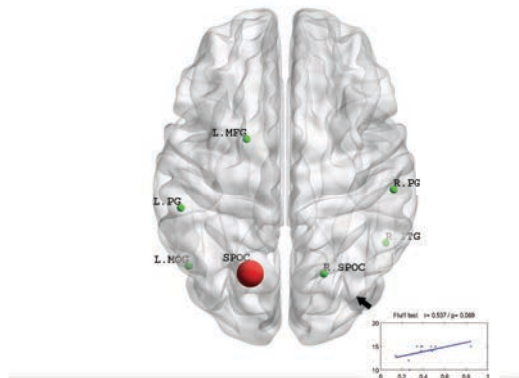
A



B



C

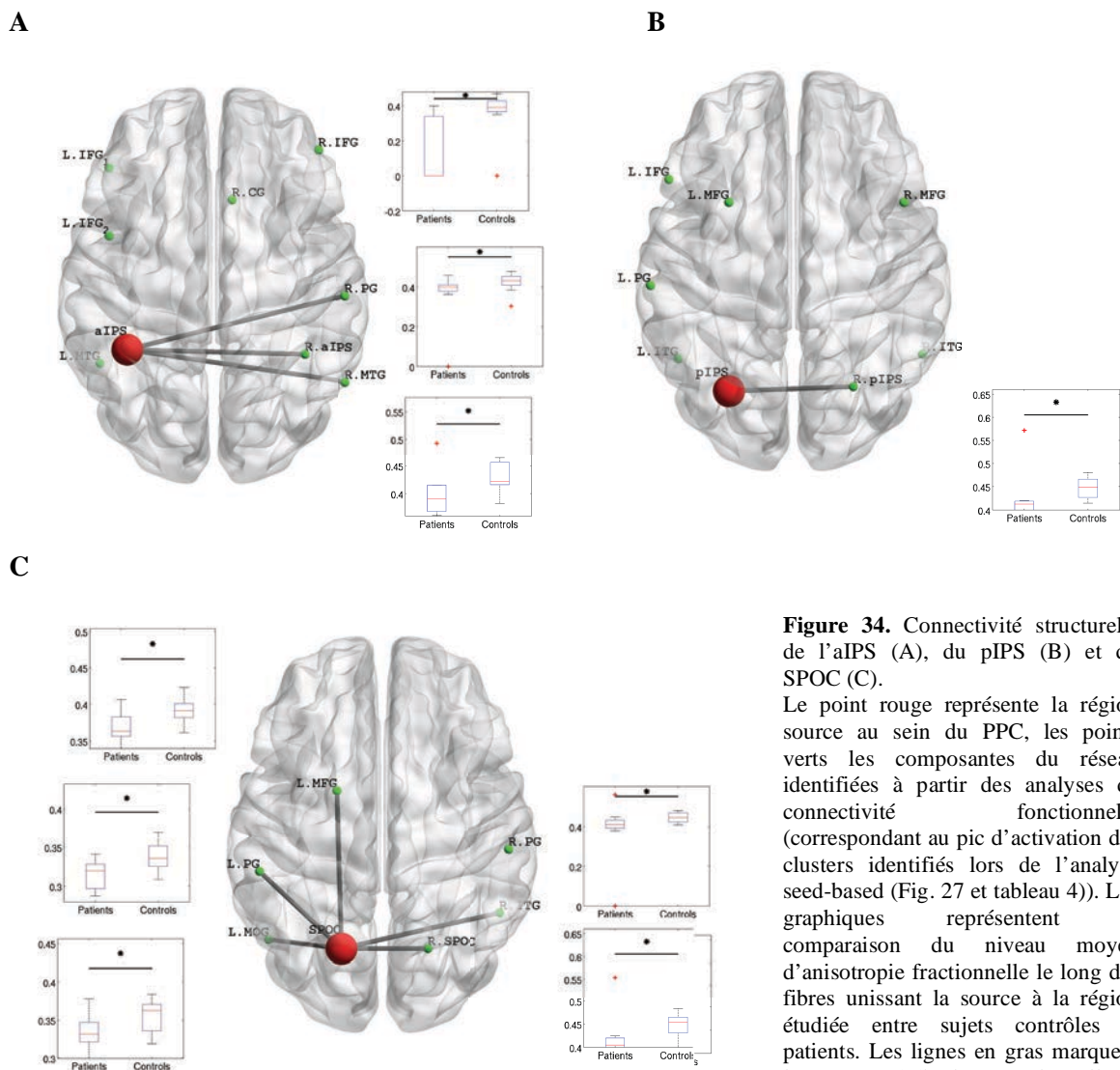


**Figure 33.** Relations entre la connectivité fonctionnelle de chaque aire du PPC (A=aIPS, B=pIPS, C=SPOC) et la sévérité de la déficience motrice (évaluée par l'échelle de Fugl-Meyer) et de la négligence spatiale (évaluée par le test des cloches (Bells Test), le Fluff Test et l'échelle de Catherine Bergego (CBS dans son acronyme anglais)) chez les patients. Le point rouge représente la région source au sein du PPC, les points verts les composantes du réseau identifiées à partir des analyses de connectivité fonctionnelle (correspondant au pic d'activation des clusters identifiés lors de l'analyse seed-based (Fig. 27 et tableau 4)). Les graphes représentent la dispersion des points et la droite de corrélation entre les scores cliniques et la connectivité fonctionnelle. Les lignes en gras marquent les zones cérébrales vers lesquelles la connectivité fonctionnelle est significativement corrélée à la sévérité des déficiences. \* $p < 0,05$ .

II.3.2. Connectivité structurelle

Chez tous les patients, la connectivité structurelle inter-hémisphérique vers les structures homologues de chaque zone du PPC était altérée (Fig. 34). Elle l'était par ailleurs pour l'aIPS vers les gyri post-central et temporal moyen et pour le SPOC vers la partie postérieure du gyrus temporal inférieur. Seul le réseau du SPOC montrait des altérations de connectivité intra-hémisphérique, plus précisément vers la région du cortex PMd (gyrus frontal moyen), le gyrus post-central et le gyrus occipital moyen de l'hémisphère controlésionnel.

Nous avons relevé uniquement des liens entre connectivité structurelle et négligence spatiale, et dans une bien moindre mesure que pour la connectivité fonctionnelle. Ainsi, le nombre total d'omission au test des cloches était d'autant plus important que la connectivité structurelle entre SPOC droit et gauche était altérée ( $r=-0,679$ ;  $p=0.044$ ). Le degré de disconnexion interpariétale était donc associé à la sévérité de la négligence de l'espace péripersonnel.



**Figure 34.** Connectivité structurelle de l'aIPS (A), du pIPS (B) et du SPOC (C).

Le point rouge représente la région source au sein du PPC, les points verts les composantes du réseau identifiées à partir des analyses de connectivité fonctionnelle (correspondant au pic d'activation des clusters identifiés lors de l'analyse seed-based (Fig. 27 et tableau 4)). Les graphiques représentent la comparaison du niveau moyen d'anisotropie fractionnelle le long des fibres unissant la source à la région étudiée entre sujets contrôles et patients. Les lignes en gras marquent les zones cérébrales vers laquelle la connectivité est différente entre les deux groupes. \* $p<0,05$ .

## II.4. Discussion

Cette étude exploratoire est la première à proposer une approche combinée fonctionnelle (IRMf de repos) et structurelle (DTI) pour décrire la connectivité intra- et inter-hémisphérique des réseaux associés à 3 régions distinctes du PPC controlésionnel (aIPS, pIPS et SPOC) chez des patients post-AVC au stade chronique. Nous avons également pour objectif d'étudier si la connectivité était associée à la sévérité des déficiences motrices et visuo-spatiales. Nous avons montré que la connectivité fonctionnelle du PPC controlésionnel était altérée chez les patients au niveau des 3 sites considérés, avec des spécificités selon chacun de ces sites. L'altération de la connectivité inter-hémisphérique était particulièrement évidente vers les régions homologues au sein de l'hémisphère ipsilésionnel. Nous avons par ailleurs mis en évidence un certain nombre de liens entre l'altération de la connectivité cérébrale et la sévérité de la négligence spatiale, mais peu avec la déficience motrice. Les données de connectivité structurelle étaient moins liées aux scores cliniques. Les résultats de cette étude semblaient confirmer le rôle du déséquilibre inter-hémisphérique, notamment entre régions caudales du PPC, dans l'expression de la négligence spatiale, mais nous avons montré également que la connectivité de l'aIPS était modifiée en lien avec la sévérité de la négligence spatiale. Les liens entre les données de connectivité et la fonction du membre supérieur sont moins évidents et devront être étudiés plus avant dans de futurs travaux, qui devront prendre en compte la difficulté d'évaluer les multiples déterminants de cette fonction.

### II.4.1. Connectivité fonctionnelle chez les sujets contrôles

Les réseaux de connectivité fonctionnelle identifiés chez les sujets sains sont en accord avec les données connues de la littérature. En ce qui concerne la connectivité intra-hémisphérique, les 3 sites du PPC constituaient malgré leur proximité des réseaux de connectivité différents. Nous avons ainsi observé une ségrégation entre les deux sites caudaux du PPC (pIPS et SPOC) d'une part et le site plus antérieur (aIPS) d'autre part. En effet, il a déjà été montré que l'aIPS était connectée anatomiquement et fonctionnellement aux régions frontales inférieures du même hémisphère, et plus précisément au cortex PMv (Uddin et al., 2010; Cavina-Pratesi et al., 2010b), tandis que le pIPS (Koch et al., 2010; Cavina-Pratesi et al., 2010b; Konen et al., 2013) et le SPOC (Cavina-Pratesi et al., 2010b; Konen et al., 2013) le sont aux régions frontales plus médiales (principalement le PMd). Chaque région source était également connectée aux régions pariétales adjacentes au sein de l'hémisphère gauche, notamment le gyrus supramarginal pour l'aIPS (deux régions impliquées dans le contrôle de la phase de saisie lors des préhensions (Koch et al., 2007; Koch et al., 2010)), la partie supérieure du gyrus angulaire pour le pIPS et le SPOC (tous impliqués dans la planification de la phase de transport (Koch et al., 2010; Vesia et al., 2013)).

En ce qui concerne la connectivité inter-hémisphérique, les réseaux du PPC étaient étendus vers les

zones pariétales homologues de l'hémisphère controlatéral (droit). Cela va dans le sens des travaux précédents (Corbetta et al., 2002), et il a été démontré que ces interactions se faisaient via des fibres transcallosales appartenant à la partie postérieure du corps calleux (Koch et al., 2011). L'aIPS et le pIPS étaient également connectés aux régions homologues à celles auxquelles ils l'étaient au sein de l'hémisphère gauche (en particulier certaines aires frontales et temporales). Ce résultat, avec le précédent concernant les liens inter-pariétaux, montre bien l'importance des relations entre réseaux attentionnels (Corbetta et al., 2002). Enfin, comme ils sont des composantes en propre du DAN, les parties postérieures des gyri temporaux moyens et inférieurs étaient connectées à chaque région d'intérêt.

#### II.4.2. Altérations de la connectivité fonctionnelle chez les patients post-AVC

Comme cela a déjà été rapporté dans les travaux précédents concernant la déficience motrice et la négligence spatiale, la connectivité de repos inter-hémisphérique était modifiée chez les patients (He et al., 2007; Park et al., 2011; Rehme et al., 2013; Baldassarre et al., 2014). Bien que cela soit évident visuellement (Fig. 27), particulièrement entre les ROIs sources et les aires homologues au sein de l'hémisphère ipsilésionnel, les différences inter-groupes (patients vs contrôles) n'étaient pas significatives lorsqu'elles étaient étudiées à l'échelle du cerveau entier (probablement par un manque de puissance statistique lié au faible effectif). Nous avons anticipé ce résultat en prévoyant dès le début de leur exploitation de réaliser des analyses en réseau en comparant la connectivité entre patients et sujets contrôles au sein des réseaux identifiés chez les sujets sains. Ces dernières analyses ont révélé que la connectivité inter-hémisphérique était altérée vers les aires pariétales homologues pour aIPS et SPOC mais pas pour le pIPS. Chez les patients négligents, une telle disconnexion a été mise en évidence au stade subaiguë entre les deux pIPS, les deux SPOC et plus largement entre les deux RAD (He et al., 2007; Baldassarre et al., 2014). Les troubles de la connectivité inter-hémisphérique sont enfin susceptibles d'être diffus, comme cela a déjà été démontré dans la négligence spatiale (Baldassarre et al., 2014), expliquant pourquoi nous avons noté des altérations de connectivité au-delà des seuls réseaux pariéto-frontaux.

La connectivité fonctionnelle intra-hémisphérique au sein de l'hémisphère controlésionnel était globalement moins altérée que la connectivité inter-hémisphérique. Les connexions pariéto-frontales étaient moins efficaces seulement pour le réseau de l'aIPS, ce qui pourrait être une conséquence indirecte de leur altération au sein de l'hémisphère lésé (Inman et al., 2012; Schulz et al., 2015; Schulz et al., 2016).

Lorsqu'elle était modifiée chez les patients, la connectivité était toujours altérée. Des travaux précédents avaient montré qu'elle pouvait être majorée, à la fois au sein de l'hémisphère controlésionnel mais aussi entre les deux hémisphères (Wang et al., 2010; Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Cependant, une telle augmentation a été montrée avec une méthodologie

différente de la nôtre (une analyse en composante principale) et les patients ont été évalués à la phase subaiguë. Ainsi, les modifications observées ne pourraient être que le reflet d'adaptations transitoires liées à la plasticité cérébrale spontanée (Wieloch et al., 2006). Dans notre étude, les patients étaient évalués à la phase chronique, période où ces modifications transitoires ne sont plus présentes ; ainsi, les modifications de connectivité que nous avons observées semblent donc être le reflet d'une disconnexion intra- et inter-hémisphérique à long-terme du PPC controlésionnel.

Contrairement à ce que nous avons pensé, la sévérité de la déficience motrice n'était pas corrélée aux données de connectivité fonctionnelle entre le PPC (quelle que soit la ROI) et les zones frontales ipsi- et controlésionnelles (particulièrement vers le cortex PM). Cependant, la déficience motrice n'est pas seulement due à la parésie, elle implique également les différentes manifestations de l'hypertonie pyramidale, les modifications musculaires et les troubles de l'intentionnalité ou du contrôle du mouvement (Gracies, 2005a). De plus, la déficience motrice reste principalement déterminée par le degré d'atteinte du faisceau pyramidal (Stinear et al., 2012; Puig et al., 2017) et par les troubles de connectivité entre réseaux moteurs (Loubinoux et al., 2003; Calautti et al., 2007). Les travaux ultérieurs devront prendre en compte d'autres paramètres d'évaluation de la fonction du membre supérieur (comme les paramètres spatio-temporels de mouvements ou les limitations d'activité).

Contrairement à la déficience motrice, la négligence spatiale montrait des liens plus francs avec la connectivité fonctionnelle, de manière différente selon le site du PPC considéré mais avec peu de tendance nette concernant la dimension atteinte. Des travaux avaient déjà montré que la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux pariéto-frontaux de l'hémisphère controlésionnel, à partir du pIPS et du SPOC, était modifiée et corrélée au degré de la négligence dans l'espace péripersonnel (Corbetta et al., 2005; He et al., 2007; Koch et al., 2008b; Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016; Allart et al., 2017). Cette étude étend ce lien à la négligence comportementale (peu à la négligence corporelle), et montre pour la première fois des relations identiques pour la connectivité de l'aIPS. Enfin, la sévérité de la négligence spatiale a été associée à une diminution de la connectivité inter-hémisphérique entre les parties postérieures de chaque PPC (pIPS et SPOC) et plus largement entre RADs (He et al., 2007; Carter et al., 2010; Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016), et que cette différence avait tendance à se normaliser chez les patients chez qui la négligence évoluait favorablement. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative, mais tout de même une tendance particulièrement pour le pIPS (Fig. 28).

#### II.4.3. Altérations de la connectivité structurelle

Chez le singe, il est démontré que le PPC possède de nombreuses connexions inter-hémisphériques vers les régions pariétales homologues de l'hémisphère controlatéral, mais aussi des



connexions transcallosales directes vers les aires motrices et somato-sensorielles (Neal, 1990; Padberg et al., 2005). Chez l'Homme, des voies interpariétales ont été identifiées passant par la partie postérieure du corps calleux (Koch et al., 2011), mais à notre connaissance des connexions anatomiques directes avec le cortex PM ou M1 à partir du PPC opposé n'ont jamais été mises en évidence. Dans notre étude, la connectivité structurelle inter-hémisphérique était réduite entre chaque site d'intérêt du PPC controlésionnel et leur région pariétale homologue au sein de l'hémisphère lésé (avec une extension vers les zones pariétales adjacentes et vers les gyri temporaux moyen et inférieur). Ce résultat est conforme aux données antérieures, puisqu'une telle déconnexion inter-pariétale a été mise en évidence chez les patients négligents, elle était associée à la sévérité du trouble et à une moins bonne récupération (Bozzali et al., 2012; Lunven et al., 2015). Nous avons montré une telle association entre altération de connectivité et sévérité de la négligence dans sa dimension péripersonnelle mais seulement pour le SPOC. Des troubles de connectivité inter-hémisphérique ont également été mis en évidence, en relation avec le déficit moteur, au sein de fibres transcallosales reliant les cortex moteurs entre eux ou M1 lésé et les régions motrices non-primaires (Chen et al., 2013). Nous n'avons pas mis en évidence de différence de connectivité structurelle entre le PPC controlésionnel et les aires frontales de l'hémisphère lésé ni aucune relation entre les données de connectivité et la sévérité de la déficience motrice quel que soit le réseau considéré. Une nouvelle fois, il faut signaler que la nature très composite des facteurs à l'origine des troubles neuromoteurs induit probablement un biais dans la mesure du lien entre clinique et connectivité.

La connectivité structurelle intra-hémisphérique était préservée sauf pour le réseau du SPOC où elle était réduite vers les zones frontale supérieure, pariétale antérieure et temporale. De telles anomalies ont déjà été notées chez les patients hémiparétiques chroniques et pourraient être des signes de dégénérescence secondaire de ces aires (et réseaux) connectées à la lésion (Crofts et al., 2011).

Dans cette étude, nous avons utilisé l'IRMf pour guider les analyses des séquences de diffusion afin de réduire le nombre de faisceaux à étudier et rendre les analyses plus focalisées et puissantes (Zhu et al., 2014). La comparaison des résultats de ces deux approches pourrait permettre de s'interroger sur les mécanismes expliquant les anomalies de connectivité fonctionnelle. En ce sens, nos résultats montrent une altération convergente de la connectivité fonctionnelle et structurelle des réseaux du PPC vers les zones pariétales homologues de l'hémisphère lésé, suggérant que des anomalies au sein de la substance blanche expliquent les troubles de connectivité fonctionnelle (Lunven et al., 2015). Mais il faut garder à l'esprit que des troubles de connectivité fonctionnelle sans anomalie de connectivité structurelle peuvent s'observer lorsque deux régions ne sont pas directement connectées anatomiquement (elles le sont alors via un relais), où lorsque les anomalies reposent sur des réorganisations fonctionnelles sans dommage microstructurel.

#### II.4.4. Limites de l'étude

Cette étude souffre de certaines limites. D'abord, la taille de l'échantillon de patients est limitée (particulièrement les patients négligents) et nous avons dû exclure des patients pour des difficultés dans le prétraitement des données d'IRMf ou de DTI ; ce faible effectif a contribué à réduire la puissance des tests statistiques des tests comparatifs (patients vs témoins) et des analyses de corrélation. Pour contourner cette limite, nous avons planifié a priori de comparer les données de connectivité fonctionnelle et structurelle entre patients et sujets contrôles en utilisant une approche en réseau à partir des connexions mises en évidence chez les sujets témoins (ce qui permet de limiter le nombre de comparaisons par rapport à une analyse à l'échelle du cerveau entier), mais même avec cette stratégie nous n'avons pas été en mesure de faire des comparaisons au sein des sous-groupes de patients (N+ vs N-). De plus, le fait de comparer les connexions sur la base de celles identifiées chez les sujets contrôles ne prend pas en compte les connexions alternatives potentielles liées à la plasticité cérébrale. Concernant la population d'étude, les lésions étaient diverses en termes de volume et d'implication des régions corticales et/ou sous-corticales ; une alternative aurait été de ne recruter que des patients présentant des lésions sous-corticales, mais cela aurait rendu le recrutement bien plus difficile. Enfin, nous avons inclus uniquement des patients au stade chronique, mais ce choix a compliqué l'inclusion de patients négligents car cette déficience a tendance à évoluer dans les premières semaines à mois après la lésion. Les études de connectivité fonctionnelle ont montré des modifications principalement à la phase aiguë et subaiguë à la fois pour la déficience motrice et la négligence spatiale ; notre étude, en les montrant à la phase chronique, paraît intéressante et complémentaire en ne montrant pas des modifications induites par des phénomènes plastiques transitoires mais des réarrangements à long terme de l'activité cérébrale. D'autres travaux se focalisant spécifiquement la négligence spatiale (dans ses différentes dimensions) et la déficience fonctionnelle du membre supérieur (dans ses divers aspects, cf supra) restent nécessaires pour mieux caractériser le rôle du PPC controlésionnel en post-AVC.

#### II.5. Conclusion

Les résultats de ce travail montrent que la connectivité fonctionnelle et structurelle des réseaux de PPC est altérée à la phase chronique post-AVC. En particulier, nous avons mis en évidence des troubles de connectivité intra-hémisphérique entre le PPC controlésionnel et les régions frontales postérieures (dont les régions prémotrices), et des troubles interhémisphériques entre chaque sous-région du PPC et leur aire homologue au sein du PPC ipsilésionnel. La sévérité de la négligence spatiale était associée à des altérations de la connectivité intra- et inter-hémisphérique, sans que nous puissions déterminer de tendance nette concernant la dimension atteinte, les corrélations entre connectivité et sévérité de la déficience motrice étaient moins évidentes. Même si les résultats de cette

étude exploratoire doivent être confirmés et précisés dans des études ultérieures plus larges, ils jettent une nouvelle lumière sur l'influence du PPC controlésionnel chez les patients post-AVC.

### **III. Influence de la modulation du cortex pariétal postérieur sur le mouvement de pointage du membre supérieur parétique en post-AVC**

Cette étude ayant débuté tardivement du fait des délais d'obtention des accords réglementaires (avis favorable du CPP obtenu en Juin 2017), seule la présentation de sa méthodologie complète et d'une évaluation préliminaire de 3 cas patients (et un cas témoin) sera présentée dans le cadre de ce travail.

#### III.1. Introduction

Dans les deux premiers travaux, nous avons utilisé des approches complémentaires pour étudier la connectivité cérébrale du PPC controlésionnel, en particulier ses liens avec les structures prémotrices et le cortex moteur primaire. Ces principaux résultats significatifs ont davantage concerné la sphère de la négligence spatiale que celle de la fonction du membre supérieur, et la suite de ce travail aurait pu s'orienter vers cette première direction.

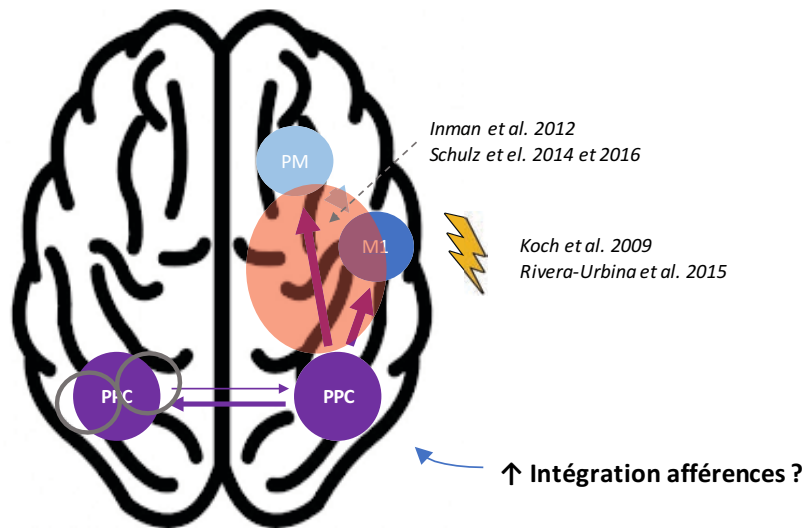
Cependant, nous pensons que l'hypothèse « motrice » ne doit pas être abandonnée quand on envisage l'apport éventuel de la modulation du PPC en post-AVC. D'abord, l'absence de relation dans les deux premières études entre connectivité et fonction du membre supérieur peut être liée à l'utilisation d'une évaluation de la déficience motrice qui ne reflète pas l'entièreté de la fonction du membre, et par la diversité du niveau d'atteinte parmi les patients de l'échantillon. Ensuite, on peut s'interroger sur le poids relatif des troubles de connectivité PPC-M1 par rapport à ceux intéressant les cortex moteurs primaires et les aires prémotrices. D'un autre côté, il existe 3 arguments forts justifiant l'utilisation d'une modulation du PPC dans le contexte des troubles de la fonction motrice post-AVC (Fig. 35) :

- la connectivité PPC-M1 de l'hémisphère lésé est perturbée (Inman et al., 2012 ; Schulz et al., 2014 et 2016),
- la modulation du PPC est susceptible de modifier l'excitabilité de M1 (Koch et al. 2009 ; Rivera-Urbina et al., 2015), ce qui est à la base des protocoles de stimulation non-invasive qui visent directement M1.

La modulation du PPC pourrait donc avoir un double effet, en agissant en amont mais aussi au moment de l'exécution du mouvement par M1. Cette modulation doit avoir un effet excitateur sur l'hémisphère lésé, et nous avons opté pour cela pour une stimulation rTMS inhibitrice du PPC controlésionnel, qui est fonctionnellement connecté au PPC de l'hémisphère lésé, et dont des travaux précédents ont montré

qu'elle pouvait induire une modulation effective de la connectivité pariéto-frontale (Koch et al., 2008b et 2012).

- Enfin, en sortant du champ de la connectivité, la majoration de l'excitabilité du PPC pourrait favoriser l'intégration des afférences sensorielles qui est une des composantes fondamentales des programmes de neuroéducation.



**Figure 35.** Justifications de la modulation inhibitrice du PPC controlésionnel dans le contexte des troubles moteurs chez le patient post AVC : majoration de l'excitabilité des réseaux pariéto-frontaux du coté lésé (Inman, Schulz), de l'excitabilité de M1 (Koch et Rivera-Urbina) et de l'intégration des afférences  
*La lésion est figurée en rouge.*

La seconde question est celle du critère fonctionnel d'évaluation. Nous avons opté pour la mesure des paramètres d'un mouvement réalisé avec le membre parétique (via un système d'analyse 3D du mouvement), et avons choisi un mouvement de pointage horizontal vers une cible unique. Ce dernier, qui n'a certes pas la même finalité et le même patron d'activation moteur qu'un mouvement de préhension, représente tout de même un bon modèle de la phase de transport, il est davantage réalisable par les patients et de façon moins hétérogène, et enfin les patrons d'activation pariéto-frontales sont identiques entre un mouvement de pointage et la phase de transport d'une préhension complète (Vesia et al., 2013). Le caractère unique de la cible réduit la charge cognitive associé au protocole expérimental.

Concernant le cible de stimulation au sein du PPC, nous avons opté pour le pIPS car (1) nous ne pouvions nous orienter à priori d'après les résultats de la littérature (un tel protocole n'a jamais été testé) ou les résultats des deux premières études, (2) nous nous intéressons à un mouvement de pointage et donc moduler une zone impliquée dans la phase de transport des préhension est plus logique, et enfin le repérage du pIPS peut être réalisé sur la base de coordonnées EEG (en évitant de recourir à une IRM de repérage). Nous avons enfin retenu une stimulation en mode cTBS car elle offre

un bon ratio entre durée de stimulation (courte) et durée du post-effet (pour permettre de mesurer les différents paramètres d'évaluation en post-stimulation).

Cette étude vise donc à évaluer l'effet d'une session unique d'un protocole de rTMS inhibiteur appliqué sur le PPC de l'hémisphère controlésionnel sur la qualité de la planification et de l'exécution d'un mouvement de pointage visuo-guidé chez des patients hémiparétiques dans les suites d'un AVC. Elle vise également à mesurer l'effet de ce protocole de stimulation sur l'excitabilité de M1 et les caractéristiques de la connectivité PPC-M1 au sein de l'hémisphère controlésionnel.

### III.2. Patients et Méthode

Il s'agit d'une étude expérimentale prospective contrôlée contre placebo adoptant un design en crossover.

#### III.2.1. Patients

Les patients sont recrutés dans le service de Rééducation Neurologique Cérébrolésion du CHRU de Lille parmi ceux pris en charge en hospitalisation ou suivis en consultation, mais sont aussi ceux référés par des praticiens exerçant dans les structures sanitaires régionales.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Homme ou femme âgé(e) de 18 à 80 ans
- Droitier (questionnaire Edinburgh Handedness Inventory > 80%)
- Ayant présenté un AVC hémisphérique droit unique confirmé par une technique d'imagerie
- Capable de réaliser un mouvement de pointage d'au moins 20 cm dans l'espace antérieur
- Délai depuis la lésion d'au moins 6 mois (phase chronique)
- Sujet ayant signé un consentement éclairé
- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Sujet incapable de recevoir une information éclairée ou dont la coopération est insuffisante pour permettre la réalisation du protocole : démence, troubles sévères de la compréhension liés à un trouble phasique, cognitif ou psychiatrique
- Antécédents neurologiques autres que l'AVC actuel : AVC antérieur, épilepsie, opérations pratiquées au niveau de l'encéphale ou de la moelle épinière et antécédents de maladies neurologiques touchant la motricité et la sensibilité : myopathie, neuropathie...

- Antécédent de pathologie ostéo-articulaire entravant significativement les mouvements du membre supérieur parétique
- Contre-indication à la rTMS : épilepsie, corps étranger métallique intracrânien, prothèse auditive ou implant cochléaire, fracture instable des os du crâne, surdité.
- Femme enceinte ou allaitante.
- Personnes privées de liberté, sous tutelle ou curatelle.
- Patient mineur

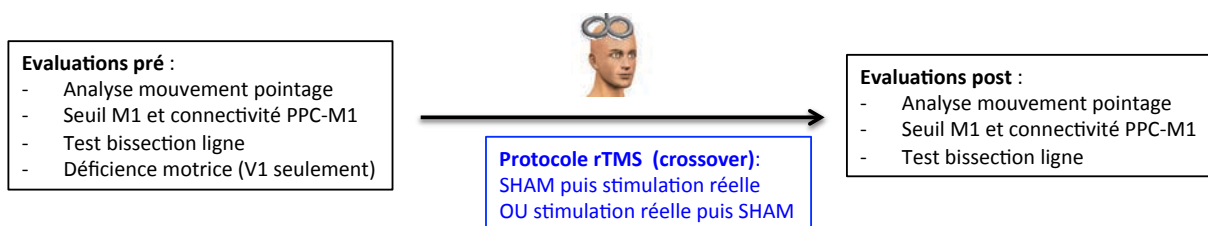
Afin d'obtenir une estimation pertinente de l'effet de la stimulation rTMS, nous proposons d'inclure 20 patients. Avec cet effectif, partant des données d'une étude sur le pointage en post AVC rapportant un temps de mouvement moyen de  $3,50 \pm 0,63s$ , nous pourrions mettre en évidence une amélioration de 20% avec une puissance statistique  $>90\%$  (test bilatéral avec un risque alpha de 5% et un coefficient de corrélation intra-classe de 0.8 (test apparié).

Les sujets sont amenés à donner leur consentement éclairé par écrit. L'étude est conforme aux principes de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ouest V (référence 2016-A01608-43).

### III.2.2. Déroulement de l'étude

L'étude se déroule en 2 visites séparées d'une semaine. Le schéma de chaque visite est identique, seule la nature de l'intervention diffère (stimulation rTMS réelle ou SHAM) selon un ordre randomisé (la moitié des patients aura la session SHAM puis la session de stimulation, ce sera l'inverse pour l'autre moitié des patients) inconnu du patient (protocole en simple aveugle).

Lors de chaque visite, les évaluations des paramètres spatio-temporels des mouvements de pointage, de l'excitabilité de M1, de la connectivité PPC-M1 et le test de bissection de ligne seront réalisées avant puis dans les 30 minutes suivant l'application de la rTMS sur le PPC (Fig. 36). Le niveau de déficience motrice sera évalué uniquement au début de la première session.

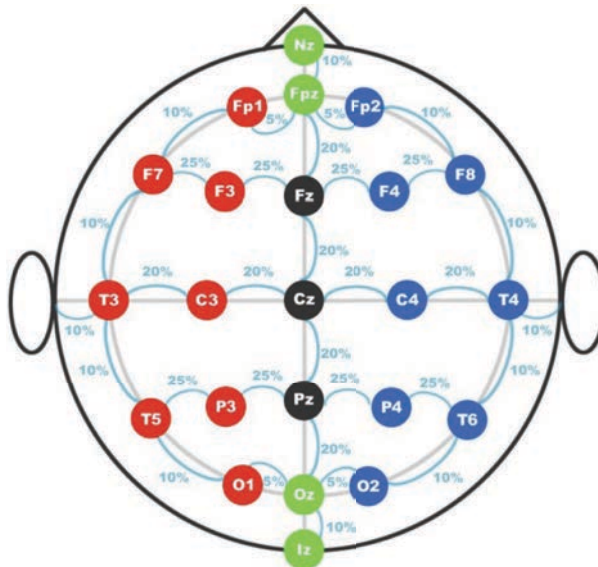


**Figure 36.** Schéma global de déroulement de chaque visite

### III.2.3. Protocole de rTMS

Les participants sont assis confortablement, au repos, avec leurs avant-bras qui reposent sur une tablette ajustable en hauteur. Les PEM sont enregistrés en utilisant des électrodes de surface Ag-AgCl sur le muscle FDI droit de la même façon que dans la première étude de ce travail. Les signaux EMG sont amplifiés ( $\times 1000$ ), filtrés entre 10 et 1000Hz (Digitimer, Hertfordshire, Royaume-Uni) et enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 2000Hz (1401 MicroMKII; Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni).

Un stimulateur magnétique MagPro X100 (MagVenture, Farum, Danemark) est utilisé, relié à une sonde en 8 MCF-B65 (MagVenture) de 75mm de diamètre externe pour la stimulation réelle ou une sonde placebo (MCF-P-B65), de même forme et reproduisant le bruit caractéristique de la stimulation, mais n'induisant aucune modulation de l'activité cérébrale. Dans un premier temps, le seuil moteur de repos de M1 de l'hémisphère controlésionnel est déterminé selon la même méthodologie que dans la première étude de ce travail (Rossini et al., 1994). Ensuite, la sonde de stimulation est placée en regard de la position P3 dans le repère EEG (Fig. 37), c'est à dire en regard de pIPS de l'hémisphère controlésionnel (Rushworth et al., 2006; Koch et al., 2007).



**Figure 37.** Repères EEG selon le système de positionnement 10/20. La sonde de stimulation est placée en regard de P3 pour la session de rTMS.

*Nz : nasion ; Iz : inion*

La séquence de rTMS se déroule ensuite ainsi :

- Session Stimulation réelle : la sonde de stimulation est utilisée. La stimulation sera effectuée en utilisant le mode Theta Burst continu (cTBS), en délivrant 1200 pulses répartis en deux séquences de 600 séparées de 15 minutes pour permettre de potentialiser la durée



du post-effet (Koch et al., 2012). Les stimuli sont délivrés par trains de 3 à 50Hz répétés toutes les 200ms (fréquence de répétition des triplets de 5 Hz), à 90% du seuil moteur de repos. Chaque séquence de stimulation dure ainsi 40 secondes. Entre les deux séquences de stimulation, le patient reste assis dans le fauteuil.

- Session SHAM : la sonde placebo est utilisée, reproduisant exactement les séquences et les sensations sonores caractéristiques de la stimulation réelle, mais n'induisant aucun effet physiologique. Le déroulé temporel est identique à celui de la session utilisant la stimulation réelle.

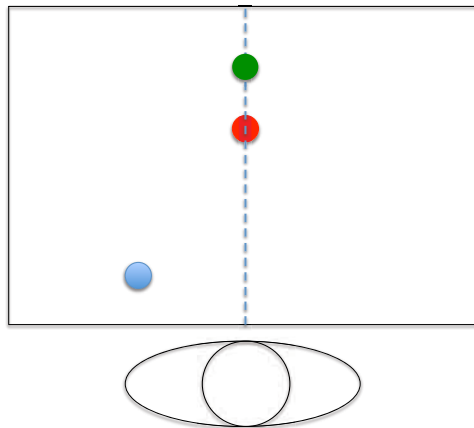
#### III.2.4. Evaluations

Comme l'excitabilité cérébrale reste modulée après l'arrêt de la rTMS (selon le protocole que nous appliquons) sur une période d'une heure environ (Huang et al., 2005), un délai de 30 minutes pour réaliser les évaluations post-rTMS paraît adéquat. L'ordre de l'évaluation du mouvement et des paramètres d'excitabilité cérébrale est inversé entre l'évaluation avant et après le protocole rTMS pour des raisons pratiques : en effet, les contraintes d'installation pour l'évaluation de l'excitabilité cérébrale imposent de la mesurer juste avant et juste après le protocole de rTMS.

##### *III.2.4.1. Evaluation des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage*

Le patient est installé sur une chaise, le tronc maintenu par une ceinture pour éviter toute compensation lors des mouvements de pointage. Une table réglable en hauteur est installée devant lui, à une hauteur permettant au patient de placer la main parétique sur la table, dans le plan de l'épaule, avec une flexion de coude de 90° (Fig. 38). La projection de l'axe médian du corps sur la table est marquée, et l'amplitude maximale du mouvement de pointage dans ce plan est déterminée ; la cible du mouvement de pointage est placée à 80% de cette distance maximale (un marqueur passif y est placé). Nous avons choisi une cible unique pour que le temps de réaction ne soit pas impacté par une charge cognitive trop importante.

L'investigateur indiquera au patient de se tenir prêt, puis, dans les 2 à 6 secondes suivantes, un signal sonore indiquera au patient l'ordre de réaliser le mouvement de pointage. Puis le patient revient à la position de départ, et la procédure se répète après une pause de 5 secondes. Pour chaque session d'évaluation, 20 mouvements de pointage atteignant la cible seront réalisés dont les 3 premiers mouvements serviront d'échauffement et ne seront pas analysés.



**Figure 38.** Vue supérieure du dispositif expérimental : position de départ (en bleu), distance de pointage maximale (en vert), cible de pointage (en rouge)

Les paramètres cinématiques des mouvements de pointage sont enregistrés en utilisant un système vidéo d'analyse 3D du mouvement VICON (Oxford Metrics Ltd, Oxford, Royaume-Uni). Les marqueurs sont placés sur C7, les deux acromions, l'olécrâne, la face dorsale du poignet et sur la phalange distale de l'index (ou la tête du second métacarpien si le patient ne peut étendre l'index).

Les paramètres suivants sont évalués :

- Paramètres temporels (Fig. 39) :
  - Le temps de mouvement de pointage qui correspond au temps écoulé entre le début du mouvement effectif du membre parétique et l'atteinte de la cible. Ce temps de pointage est modulé par la stimulation magnétique du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur controlésionnel chez les patients ayant présenté un AVC (Mohapatra et al., 2016).
  - Le temps de réaction, reflet de la qualité de la planification motrice, qui correspond au temps écoulé entre la consigne « Go » et le début du mouvement déterminé par le début de la mobilisation de la main.
  - Le temps de réponse, qui correspond au temps écoulé entre la consigne de « Go » et l'atteinte de la cible. Il représente donc la somme du temps de réaction et du temps de mouvement.
  - La vitesse maximale de mouvement définie dans le plan antéro-postérieur.

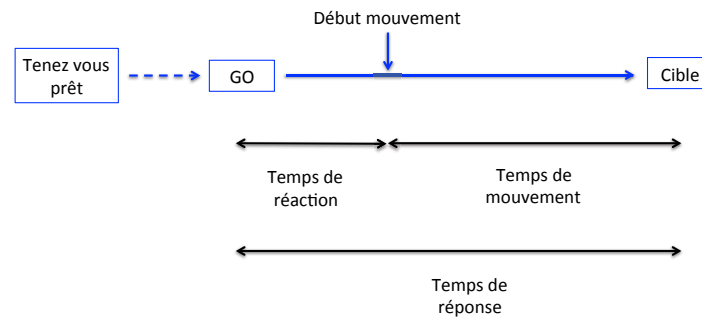


Figure 39. Paramètres temporels lors du mouvement de pointage

- Paramètres spatiaux :
  - La linéarité du mouvement sera étudiée par le ratio de longueur de trajectoire, défini comme le rapport entre la longueur totale de la trajectoire parcourue par la main (en cm) sur la longueur de la ligne droite tirée entre les positions de départ et d'arrivée ; un ratio à 1 témoigne d'une trajectoire idéale, tandis que plus le ratio augmente, plus la trajectoire est allongée.
  - La régularité du mouvement (smoothness), définie par le nombre d'unités de mouvement durant le mouvement de pointage, c'est à dire le nombre de pics de vitesse. Plus ce nombre est élevé, moins le mouvement est régulier.
  - L'erreur directionnelle initiale (en degrés), définie par l'angle formé entre la ligne droite reliant la position de départ et la position finale et la ligne reliant la position de départ à la position de la main au pic de vitesse.

Pour mesurer la survenue d'activations en miroir (i.e. activations syncinétiques du membre non-parétique lors de mouvements de pointage du membre parétique), un enregistrement EMG du muscle deltoïde antérieur, du triceps brachial et du long extenseur radial du carpe est réalisé sur les deux membres supérieurs en utilisant le système de recueil sans fil Zerowire (Noraxon, USA Inc. Etats-Unis). Les données brutes des paramètres cinématiques et EMG sont stockées et traitées offline en utilisant Matlab.

Les essais où le temps de réaction est inférieur à 100ms sont exclus de l'analyse.

#### III.2.4.2. Evaluation de l'excitabilité de M1 et de la connectivité PPC-M1

Pour ces évaluations, le sujet est installé tel que décrit dans le protocole de rTMS. Les signaux EMG sont recueillis sur chaque muscle FDI également selon les mêmes modalités. Les données sont stockées pour être analysées à posteriori à l'aide du logiciel SIGNAL (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni).

Le seuil moteur de repos est mesuré au niveau de chaque hémisphère à l'aide de la sonde utilisée pour réaliser le protocole de rTMS.

L'analyse de la connectivité PPC-M1 de l'hémisphère controlésionnel est réalisée selon le même protocole de ppTMS que dans la première étude de ce travail mais en ne considérant que le pIPS comme site de stimulation conditionnante (P3 selon les coordonnées EEG). Le SC est délivré sur le pIPS à une intensité de 90% du seuil moteur de repos avec la sonde utilisée pour réaliser la session de rTMS (stimulateur MagPro X100 et sonde MCF-B65), placée tangentiellement à la surface du scalp et orientée d'environ 15° dans le sens anti-horaire afin d'induire un courant postéro-antérieur. Le ST est délivré sur M1 gauche en utilisant une sonde en forme de 8 à manche vertical de 50mm de diamètre externe (Magstim Alpha Branding Iron, The Magstim Company Ltd, Whitland, Royaume-Uni), placée tangentiellement au scalp et orientée avec un angle de 45° par rapport à l'axe sagittal, reliée à un stimulateur Magstim 200 (The Magstim Company Ltd). L'IIS est fixé à 4 ou 6ms. Trois conditions sont testées dans un ordre pseudo-randomisé : ST seul (condition contrôle) et la combinaison SC+ST à chaque IIS. Huit réponses sont enregistrées ce qui fait donc un total de 24 réponses. L'intervalle entre chaque essai est fixé à 5±1s.

#### *III.2.4.3. Evaluation de la déficience motrice et des fonctions visuo-spatiales*

La sévérité de la déficience motrice est mesurée en utilisant la partie de l'échelle de Fugl-Meyer mesurant les capacités motrices du membre supérieur (FMA-MS) (Fugl-Meyer et al., 1975).

La présence d'une négligence péripersonnelle est recherchée par le test des cloches (Gauthier et al., 1989) en utilisant un seuil d'omissions globales de 6 cloches (Gauthier et al., 1989; Rousseaux et al., 2001) et le test de bissection de lignes de la Batterie d'Evaluation de la Négligence (Rousseaux et al., 2001). Le sujet est considéré comme négligent s'il a un résultat pathologique à au moins un de ces tests.

Le test de bissection de ligne est répété après le protocole de rTMS pour détecter l'induction d'une éventuelle pseudo-négligence (biais spatial vers la gauche) chez les patients non-négligents ou une diminution du biais vers la droite chez les négligents.

#### *III.2.5. Analyses statistiques*

Dans le présent travail, une analyse principalement qualitative de 3 cas sera présentée. Cependant, compte tenu du nombre de répétition des mouvements, les paramètres d'analyse du mouvement ont pu être comparés pour chaque individu avant et après le protocole de rTMS par un test de Wilcoxon.

Dans le cadre de l'étude finale :

Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25<sup>ième</sup> et 75<sup>ième</sup> percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions sera testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

Les comparaisons pré-post pour chaque paramètre seront effectuées par un test *t* de Student pour séries appariées. La taille de l'effet (différence moyenne du critère d'évaluation entre les deux stimulations (rTMS vs. SHAM)) sera calculée avec son intervalle de confiance à 95%. En cas d'écart à la normalité de la différence du critère d'évaluation entre les deux stimulations (différence intra-sujet), le test des rangs signés de Wilcoxon sera utilisé.

Le lien entre la déficience motrice (score de Fugl-Meyer) et le critère d'évaluation principal sera évalué par le calcul du coefficient de corrélation des rangs de Spearman.

III.3. Résultats

Trois patients ont réalisé une visite où le protocole de rTMS réel a été appliqué, précédé et suivi par l'ensemble des évaluations prévues au protocole. Nous avons également recueilli des paramètres cinématiques du mouvement chez un sujet sain qui servira de témoin pour cette partie des analyses.

III.3.1. Description des sujets

Les trois sujets étaient tous de sexe masculin et ont été victimes d'une lésion ischémique. Leur niveau de déficience motrice s'échelonnait de modéré à sévère.

Le sujet A était âgé de 65 ans, il avait présenté un infarctus sylvien profond droit 41 mois avant l'évaluation. Il présentait une hémiparésie modérée, permettant une utilisation autonome du membre supérieur dans la vie quotidienne. L'examen retrouvait une atteinte spastique en fin de course sur les fléchisseurs du coude et des mouvements dystoniques distaux en position debout et lors de la marche. Son score à l'échelle de Fugl-Meyer était de 58/66. Le mouvement de pointage ne se faisait sans aucune compensation du tronc.

Le sujet B était âgé de 56 ans. Il avait été victime 25 mois auparavant d'un infarctus sylvien superficiel droit. Il présentait une hémiparésie modérée, ne permettant cependant que peu d'utilisation du membre supérieur dans la vie quotidienne, malgré des préhensions globales possibles en situation de test. L'examen retrouve de bonnes capacités de mobilisation proximale mais peu de fonction distale. Ses fléchisseurs de coude étaient hypertoniques à partir de -25°, le positionnement debout se faisait en flexion de coude de 45°. Son score à l'échelle de Fugl-Meyer était de 44/66. Le mouvement de pointage se faisait avec une minime compensation du tronc en antéflexion.

Le sujet C était âgé de 70 ans et avait été victime d'un infarctus sylvien profond droit 19 mois avant l'évaluation. Il présentait une hémiparésie sévère, l'obligeant à marcher avec aide technique, et ne pouvait utiliser son membre supérieur parétique pour réaliser des préhensions autonomes en situation de vie quotidienne. Il disposait de capacités proximales de mobilisations en partie syncinétiques, et d'une commande distale globale permettant des prises palmaires par le dessus de l'objet en situation de test. L'examen mettait en évidence une hypertonie spastique des fléchisseurs du coude (pour laquelle il bénéficie d'un traitement par toxine botulique). Son score à l'échelle de Fugl-Meyer était de 27/66. Le mouvement de pointage se faisait avec une compensation significative du tronc en antéflexion, mais restait possible selon les normes définies dans les critères d'inclusion après avoir restreint les mouvements du tronc. Le sujet C était le seul à présenter une négligence spatiale qui touchait uniquement la sphère péripersonnelle.

### III.3.2. Protocole

Le protocole de rTMS s'est déroulé sans écart chez les 3 patients. Chez le sujet B, les données de connectivité PPC-M1 n'ont pas pu être recueillies car l'intensité maximale de stimulation de la sonde délivrant le stimulus test n'a pas permis d'obtenir un PEM aux alentours de 1mV. Chez ce même sujet, les données EMG lors du mouvement de pointage n'ont pas pu être exploitées du fait d'une défaillance matérielle. Chez les 3 sujets l'ensemble des mesures post-protocole de rTMS ont pu être effectuées dans les 30 minutes suivant l'arrêt de la stimulation (24 minutes chez le sujet A, 26 chez le sujet B, 27 chez le sujet C). Aucun effet indésirable n'a été constaté.

### III.3.3. Effet sur les paramètres cinématiques du mouvement de pointage

Le tableau 5 résume les résultats des paramètres cinématiques du mouvement de pointage avant et après le protocole de rTMS, le tableau 6 les coefficients de variation de ces différents paramètres et la figure 40 représente une illustration des courbes de déplacement du marqueur distal dans l'espace et du profil d'évolution de la vitesse du mouvement avant et après le protocole de rTMS pour chaque patient (et pour le sujet contrôle).

Chez le sujet contrôle (Fig. 40D et Tableau 5), le temps de réaction était normal, le mouvement plus rapide que chez les sujets hémiparétiques (pic de vitesse comme temps de mouvement et temps de réponse). Par ailleurs, il existait un pic de vitesse unique situé à la moitié du temps de mouvement. On notait enfin que la variabilité des mesures était plus importante chez les patients que chez le sujet contrôle, d'autant plus que l'atteinte motrice était sévère (Tableau 6).

Les valeurs de temps de réaction étaient dans les normes pour les deux premiers sujets, légèrement accrues pour le patient C (qui était négligent). La stimulation cTBS du PPC améliorait

significativement tous les paramètres de temps associés au mouvement, la tendance était globalement identique pour les deux autres sujets mais le seuil de significativité était atteint seulement pour le temps de réaction du sujet A et le temps de mouvement du sujet B. La valeur du pic de vitesse était d'autant plus basse que la déficience motrice était importante, et son moment de survenue lors du mouvement d'autant plus précoce (sujet C). Le pic de vitesse paraissait plus important après la séance de rTMS mais le résultat restait non significatif. Par ailleurs, il était décalé dans le temps sans toutefois atteindre les valeurs du sujet contrôle.

La figure 40 montre bien le caractère irrégulier des mouvements chez les patients, qui comprenait un nombre important de pics de vitesses (graphes du haut de la Fig. 40A, B, C). Nous avons dissocié les macro unités de mouvements et les oscillations de faible amplitude. Le nombre d'unité de mouvement était plus important chez les patients, d'autant plus que la déficience motrice était sévère. Il était amélioré significativement chez le sujet C, tandis que les oscillations de basse amplitude paraissaient moins importantes chez le sujet B (Fig. 40B) et qu'il n'y avait pas de modification chez le sujet A. La linéarité du mouvement n'était améliorée que chez le sujet C (Tableau 5 et Fig. 40 graphes du bas). L'erreur à la cible n'était pas aggravée par le protocole de rTMS. Les données d'activation musculaire ne sont pas présentées dans le cadre de ce travail.

**Tableau 5.** Evolution des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage chez les 3 patients et description de ces paramètres chez le sujet contrôle.

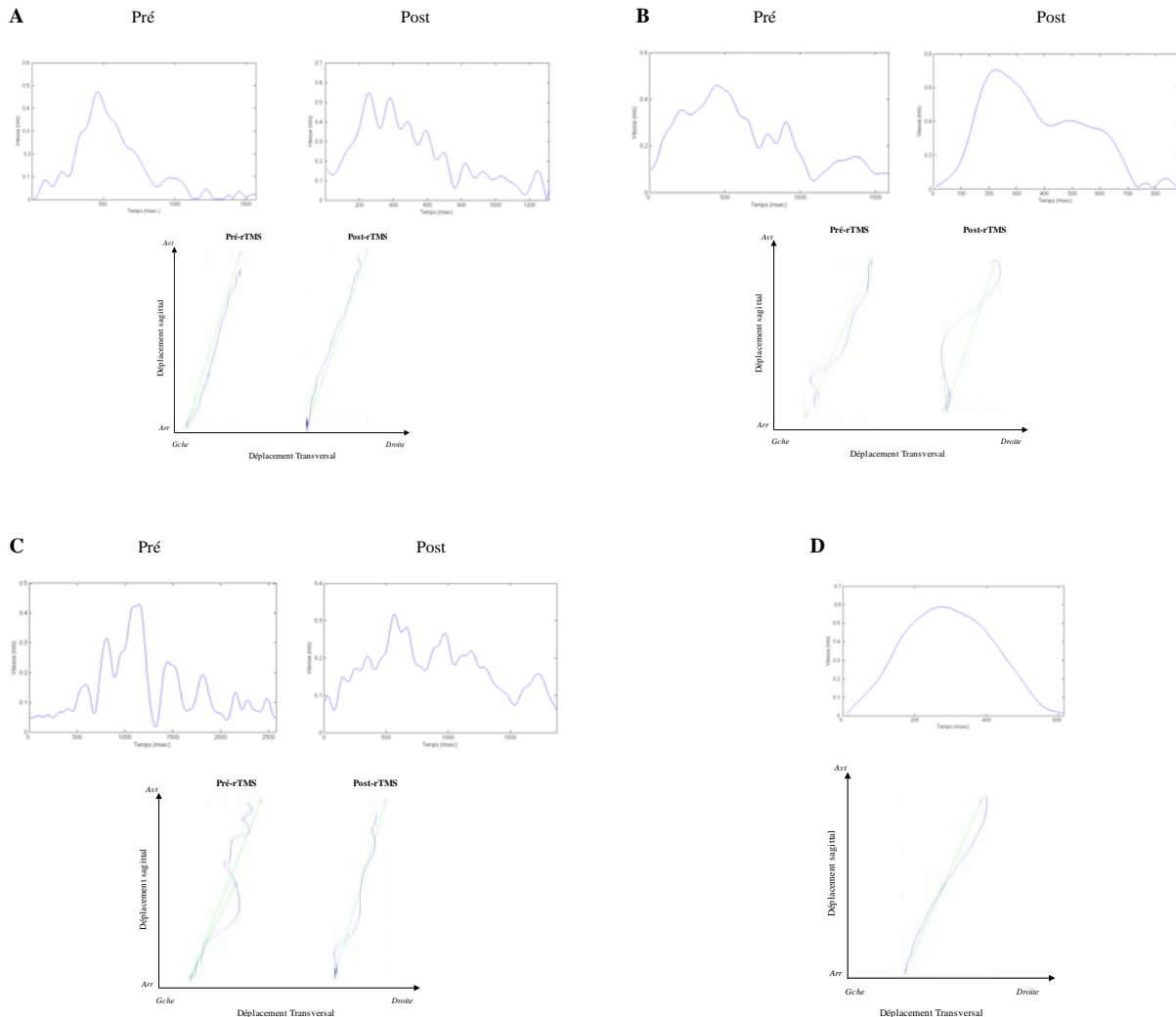
Moy : moyenne ; ET : écart-type

\*  $p > 0,05$  vs pré rTMS

	Sujet A				Sujet B				Sujet C				Sujet contrôle	
	Pré		Post		Pré		Post		Pré		Post		Moy	ET
	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET
<b>Paramètres temporels</b>														
Temps de réaction (ms)	212	88	136*	48	199	71	174	29	298	52	177*	67	162	13
Temps de mouvement (ms)	1402	246	1397	236	1145	253	992*	106	2456	359	1914*	203	696	63
Temps de réponse (ms)	1614	250	1524	292	1343	309	1166	124	2740	440	2134*	229	817	129
Pic de vitesse (m/s)	0,56	0,09	0,75	0,20	0,55	0,07	0,75	0,07	0,38	0,10	0,42	0,09	0,65	0,05
Latence au pic de vitesse (ms)	465	69	383	271	403	146	473	208	576	829	718	271	319	28
Latence au pic de vitesse (% cycle)	34,5	9,8	27,5	20,8	35,2	9,9	46,9	18,3	19,5	35,1	37,3	13,3	46,1	6,0
<b>Paramètres spatiaux</b>														
Linéarité	1,13	0,35	1,14	0,05	1,11	0,03	1,13	0,06	1,31	0,12	1,2*	0,07	1,03	0,01
Régularité (n macro unité mouvement)	2,0	0,2	2,1	0,9	1,9	0,5	1,7	0,6	4,3	1,3	3*	0,8	1,0	0,0
Erreur à la cible (mm)	23,67	2,79	19,28	4,06	18,75	5,43	18,47	6,51	26,24	5,68	28,12	6,92	7,06	3,30

**Tableau 6.** Coefficients de variation des mesures des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage avant et après le protocole de rTMS. Les données sont exprimées en pourcentages

	Sujet A		Sujet B		Sujet B		Sujet contrôle
	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	
<b>Paramètres temporels</b>							
Temps de réaction	41,4	35,0	35,6	16,9	17,4	37,6	8,1
Temps de mouvement	17,5	16,9	22,1	10,7	14,6	10,6	9,1
Temps de réponse	15,5	19,2	23,0	10,7	16,0	10,7	15,8
Pic de vitesse	16,0	27,8	12,2	9,6	26,7	21,1	7,6
Latence au pic de vitesse	14,8	70,7	36,2	43,9	144,0	37,8	8,7
Latence au pic de vitesse	28,3	75,7	28,0	39,0	179,4	35,8	13,0
<b>Paramètres spatiaux</b>							
Linéarité	31,4	4,8	2,7	5,3	9,1	6,2	1,4
Régularité (n macro unité mouvement)	31,4	48,7	36,2	34,6	95,3	57,0	0,0
Erreur à la cible	11,8	21,1	29,0	35,3	21,7	24,6	46,7



**Figure 40.** Représentation pour chaque patient (A, B, C) et le sujet contrôle (D) du profil de vitesse (graphe(s) situés à la partie supérieure de chaque sous-partie de la figure) et du déplacement du marqueur distal index (graphe du bas) lors du mouvement de pointage avant et après la modulation rTMS du PPC.

Dans les graphes montrant le déplacement du marqueur (partie inférieure de chaque partie de la figure), la croix bleue montre la position de départ, la croix rouge la cible, la longue droite verte le trajet linéaire minimal, la courte droite verte l'erreur directionnelle.

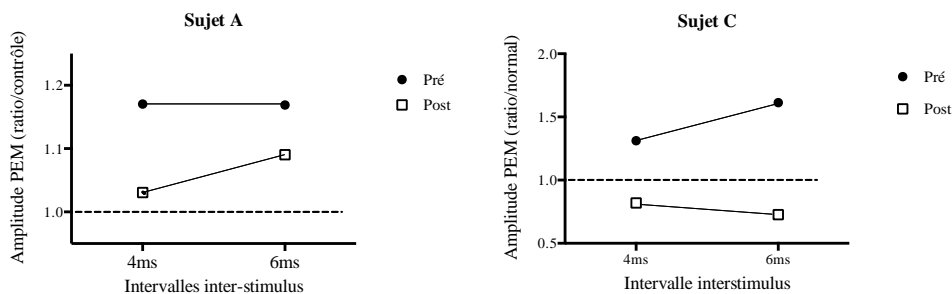


III.3.4. Effet sur l'excitabilité de M1 et la connectivité PPC-M1

Les données concernant l'excitabilité de M1 de chaque hémisphère et de la connectivité PPC-M1 au sein de l'hémisphère controlésionnel figurent dans le tableau 7 et la figure 41. Chez les 3 patients, l'excitabilité de M1 (mesurée par le seuil moteur de repos) était plus importante après la session de rTMS. Cela était particulièrement évident pour les sujets A et C. Le seuil moteur du coté controlésionnel n'était pas modifié. Les deux patients chez qui la connectivité PPC-M1 a pu être testée montraient une facilitation aux deux intervalles de stimulation avant la session de rTMS, qui était moins importante après la session de rTMS, et se transformait même en légère inhibition chez le sujet C.

**Tableau 7.** Seuils moteur de repos avant et après le protocole de rTMS sur le PPC gauche.  
 %IMS : pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur

	Sujet A		Sujet B		Sujet C	
	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post
Seuil M1 lésé (%IMS)	60	55	56	52	61	50
Seuil M1 non-lésé (%IMS)	49	50	72	75	49	49



**Figure 41.** Connectivité PPC-M1 du coté controlésionnel avant et après le protocole de rTMS sur le PPC gauche chez les sujets A et C (mesure non réalisée chez le sujet B).

III.3.5. Evaluation du biais spatial

Les patients A et B ne montraient aucun biais spatial à l'épreuve de bissection avant et après la rTMS. Le patient C montrait une déviation à droite de 3mm (norme à 2) pour la ligne de 5cm, de 12mm (norme à 6,5) pour la ligne de 20cm. Après le protocole de rTMS, le biais été ramené à 1mm pour la ligne de 5cm, 9mm pour la ligne de 20cm.

### III.4. Discussion

Dans ce travail, nous avons pour objectifs de tester l'effet d'une stimulation unique de rTMS inhibitrice appliquée sur le PPC gauche, chez des patients présentant une lésion droite (1) sur les paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage avec le membre parétique, et (2) sur l'excitabilité du cortex moteur primaire. L'analyse préliminaire de 3 cas de patients semble montrer que l'intervention est susceptible d'améliorer certains paramètres de mouvement, en particulier le temps de réaction, le temps de mouvement et sa fluidité (chez un patient pour ce dernier paramètre). Aucun paramètre du mouvement n'était dégradé. Par ailleurs, l'inhibition du PPC de l'hémisphère sain semble en mesure d'améliorer l'excitabilité de M1 du coté lésé.

#### III.4.1. Population et caractéristiques initiales du mouvement de pointage

Les 3 patients inclus avaient des niveaux de difficulté motrice différents, ce qui est un avantage dans l'optique de la description de cas. Pourtant, les sujets A et B avaient des paramètres spatio-temporels de mouvement relativement proches. Cela s'explique quand on étudie plus précisément les déficiences en jeu chez chacun d'entre eux : le patient A avait certes un niveau de contrôle sélectif et une bonne commande distale, mais était gêné par des mouvements dystoniques qui l'obligeait à effectuer les mouvements de pointage lentement. Le patient B avait lui une bonne commande distale mais parasitée par quelques syncinésies et une mauvaise commande proximale. Ces éléments expliquent que les scores à l'échelle de Fugl-Meyer soient différents entre les deux patients, mais que leur performance aux tâches de pointage soit réduite. Le patient C présentait lui une atteinte plus sévère et à la fois proximale et distale.

Les patients inclus présentaient des caractéristiques de mouvement de pointage communes aux patients hémiparétiques (McCrea et al., 2002; Kamper et al., 2002; Roby-Brami et al., 2003; Massie et al., 2012), et présentaient des difficultés d'autant plus importantes que la déficience motrice était sévère. En plus de leur altération, les paramètres du mouvement étaient plus variables chez les sujets, comme cela a déjà été mis en évidence auparavant (Kamper et al., 2002). Seul le patient C présentait un temps de réaction allongé (modérément), probablement du fait de sa négligence. Il existe en effet dans le syndrome de négligence des troubles attentionnels non-spatiaux, touchant en partie l'alerte phasique (Husain et al., 2003; Corbetta et al., 2011). Les temps de réaction étaient particulièrement courts comparativement à d'autres études de pointage car la cible était unique (Gottsdanker et al., 1985). Nous avons voulu ce paradigme simple pour tester l'effet de la modulation du PPC en s'astreignant d'un éventuel facteur confondant cognitif.

### III.4.2. Effet sur les paramètres cinématiques du mouvement de pointage

Même s'il n'est pas possible de dresser de conclusions sur un effectif si réduit, quelques tendances peuvent être quand même esquissées. Le protocole de rTMS avait tendance à améliorer les paramètres temporels du mouvement (au moins un chez chaque patient), de manière plus nette chez le patient C, et les paramètres de fluidité du mouvement chez ce même patient. A notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser aux effets d'une modulation du PPC sur la qualité du mouvement en post-AVC.

La qualité de la planification et l'exécution du mouvement peuvent être évaluées par les mesures respectives du temps de réaction et du temps de mouvement. Quelques travaux avaient mis en évidence une amélioration du temps de réaction (sur une tâche plus simple de serrage) chez des sujets hémiparétiques après une session unique de modulation de M1, en utilisant la tDCS anodale sur M1 lésé (Hummel et al., 2006), la rTMS inhibitrice sur M1 non-lésé (Mansur et al., 2005) ou excitatrice sur M1 lésé (Talelli et al., 2007). L'inhibition de M1 controlésionnel par une session unique de rTMS améliore par ailleurs, lors de mouvements de préhension, le temps de mouvement, la coordination entre phases de transport et de saisie mais pas le pic de vitesse et le moment de sa survenue (Nowak et al., 2008; Tretriluxana et al., 2013; Tretriluxana et al., 2015). Les effets semblaient plus importants lors de la saisie d'objets de petite taille, la difficulté de la tâche pourrait donc intervenir dans les effets observés (Tretriluxana et al., 2015). Notre paradigme de pointage exclut la préhension, il serait donc intéressant à l'avenir de pouvoir étudier la cinématique plus globale du membre supérieur lors de vraies tâches de préhension (mais le recrutement des sujets serait alors plus délicat car il imposerait de recruter des patients ayant un niveau fonctionnel plus élevé). Le pic de vitesse semblait amélioré chez au moins 2 sujets et sa survenue décalée temporellement après le protocole de rTMS, mais cela reste à prouver dans la suite de l'étude.

Les paramètres spatiaux du mouvement étaient peu modifiés chez les sujets A et B et améliorés chez le sujet C. Les indices initiaux de linéarité et le nombre d'unités de mouvement étaient peu altérés chez les deux premiers sujets, même si le sujet A montrait d'importants micro pics (qui ne sont pas pris en compte dans le calcul des unités de mouvement car trop peu amples). L'amélioration était par contre assez évidente chez le patient C et était accompagnée d'une sensation subjective positive exprimée par le patient (« j'ai l'impression que le mouvement est plus facile »).

Enfin, le protocole n'a pas entraîné de majoration des erreurs de ciblage (qui ne sont valables que pour les comparaisons intra-individuelles) ni de biais spatial chez les sujets non-négligents. De manière intéressante, et comme cela a été montré (Koch et al., 2008b), il a permis de réduire le biais spatial droit du sujet C pour normaliser le test de bissection de la ligne de 5cm et améliorer celui pour la ligne de 20cm.

### III.4.3. Effet sur l'excitabilité de M1 et la connectivité PPC-M1

La mesure de la connectivité PPC-M1 du coté controlésionnel dans cette étude avait pour objectif de vérifier que le protocole de rTMS avait entraîné une modulation effective du PPC controlésionnel (Koch et al., 2008b; Koch et al., 2011). Chez les deux patients qui ont pu être testés, la diminution du degré de facilitation de la connectivité PPC-M1 va dans ce sens.

Il était par ailleurs important de vérifier que la modulation par rTMS modifiait le niveau d'excitabilité de M1 du coté lésé. En effet, cet objectif est à la base des interventions de stimulations cérébrales non-invasives en post-AVC dans le cadre de la théorie du trouble de la balance inter-hémisphérique qui, même si elle n'est pas applicable chez tous les sujets (cf partie IV.2 du chapitre I), est un modèle théorique répandu. L'excitabilité de M1 lésé était majorée chez les 3 patients, de manière plus significative pour les sujets A et C. L'influence du PPC sur le niveau d'excitabilité de M1 du coté controlatéral avait déjà été soulignée chez le sujet sain (par un protocole de ppTMS), et deux voies de transmissions ont été évoquées : une directe entre le PPC et M1, l'autre indirecte via le PPC controlatéral (Koch et al., 2009). Ce travail avait aussi montré, en mesurant l'inhibition locale, que l'effet sur M1 se produisait via la modulation de circuits inhibiteurs locaux. Il aurait été intéressant de mesurer dans ce travail les mécanismes de l'interaction avec M1, en évaluant l'excitabilité de M1 de manière plus approfondie (inhibition/facilitation locale, courbes entrée sortie...), mais cela n'aurait pas permis de réaliser l'ensemble des autres évaluations dans le temps contraint que nous nous étions fixés.

La modulation du PPC n'a pas entraîné de modification de l'excitabilité de M1 non-lésé (ipsilatéral), dans la ligne du résultat observé par Riveira-Urbina et collaborateurs qui avaient montré qu'une stimulation cathodale du PPC n'entraînait que peu de modifications de l'excitabilité de M1 ipsilatéral contrairement à une stimulation anodale (Rivera-Urbina et al., 2015).

### III.4.4. Synthèse sur l'intérêt de la modulation du PPC controlésionnel en post-AVC

La modulation par la rTMS ou la tDCS sur le PPC est actuellement utilisée uniquement dans la prise en charge de la négligence spatiale (Jacquin-Courtois, 2015). Dans le cadre de la déficience motrice, la modulation du PPC peut à notre sens avoir deux intérêts : un effet direct de majoration de l'excitabilité de M1, qui semble évoqué par les données préliminaires de cette étude, et une modification de l'excitabilité du PPC de l'hémisphère lésé qui peut permettre de faciliter l'intégration sensori-motrice et la planification. Les résultats doivent cependant être confirmés dans l'étude, qui inclura une modalité de stimulation placebo pour s'assurer de la spécificité des effets observés. La prise en compte du niveau de déficience paraît également importante, elle peut expliquer des niveaux de réorganisation cérébrale différents (et en particulier la question du rôle bénéfique ou délétère de

l'hémisphère controlésionnel) qui au mieux devraient être évalués (par IRMf ou NIRS par exemple) pour adapter les protocoles de neuromodulation à l'échelle individuelle (cf discussion générale).

Si l'intérêt de la stimulation du PPC sur la qualité du mouvement du membre supérieur parétique est confirmé, son utilisation lors d'un protocole en session multiple devra être évaluée. Elle pourrait consister en l'application de la rTMS sur le PPC isolément, ou sur des stimulations combinées entre PPC et M1. Dans ce dernier cas, une application en parallèle de la modulation sur le PPC et M1 est d'abord concevable, les approches combinées bilatérales montrant un effet qui semble plus important que les stimulations sur un seul site (Sasaki et al., 2014; Cho et al., 2017). Par ailleurs, des protocoles de PAS cortico-corticale (ccPAS) pourraient être envisagés, où la stimulation du PPC serait alors synchronisée avec une stimulation motrice (Chao et al., 2015).

### III.5. Conclusion

Sur la base de la description des résultats de 3 cas de patients hémiparétiques ayant un niveau de déficience motrice différent, la modulation inhibitrice du PPC controlésionnel sur une session unique pourrait améliorer certains paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage, et majorer l'excitabilité de M1. Ces résultats doivent toutefois être confirmés et précisés dans une étude contrôlée contre placebo.

## **CHAPITRE III : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

Dans ce travail, nous avons étudié la connectivité du PPC de l'hémisphère controlésionnel chez les patients post-AVC en utilisant trois techniques différentes (un protocole de ppTMS, une IRMf de repos et une imagerie de diffusion), sous le spectre de deux déficiences fréquentes et entraînant un retentissement fonctionnel important : la négligence spatiale et les troubles de la fonction du membre supérieur (qui a été abordée principalement par l'étude de la fonction motrice). Nous avons réalisé les études de connectivité à partir de trois sous-régions fonctionnelles identifiées au sein du PPC (aIPS, pIPS et SPOC), afin de mesurer leur implication spécifique en post-AVC, puis avons débuté l'étude d'une nouvelle modalité d'intervention en rTMS visant à améliorer la fonction du membre supérieur. Nous nous sommes focalisés sur le PPC controlésionnel car il est une des portes d'entrée pour moduler l'activité de l'hémisphère lésé et que cette région est plus accessible à une modulation fonctionnelle du fait de son implication dans des réseaux à la fois ipsilatéraux et controlatéraux.

Dans cette discussion générale, nous nous focaliserons sur un certain nombre de résultats et de remarques méthodologiques mis en lumière par ce travail, puis dresserons une réflexion sur les potentielles évolutions des modalités de neuromodulation dans le domaine de la récupération de la fonction motrice en post-AVC. Nous évoquerons enfin les perspectives de recherches plus concrètes à moyen et long termes.

### **I. Connectivité cérébrale : quels résultats pour quelles méthodes ?**

La conception du fonctionnement cérébral comme un maillage de réseaux interconnectés est devenue une donnée incontournable en neurosciences, bien au-delà du seul domaine de la cérébrolésion. Le localisationnisme a vécu, le temps des analyses en réseaux spécifiques au sein d'un hémisphère a suivi (comme les réseaux attentionnels et moteurs par exemple), puis celui des liens inter-hémisphériques entre réseaux spécifiques, puis enfin celui des liens entre réseaux où le caractère spécifique d'une atteinte n'est plus une notion obligatoire (cf Chapitre I, III.). Plusieurs travaux récents viennent souligner ce dernier point : nous avons déjà évoqué les liens diffus entre les réseaux attentionnels et les réseaux moteur, sensitif, visuel, et mode par défaut à la phase aiguë chez le patient négligent (Baldassarre et al., 2014; Ramsey et al., 2016), mais on peut également souligner les liens entre le déséquilibre de la balance inter-hémisphérique au niveau de M1 et l'expression de diverses atteintes cognitives (Tremblay et al., 2016) et les approches de neuromodulation indirecte d'un réseau (« backdoor approach »), par exemple le réseau du langage, en ciblant un autre réseau qui y est connecté (dans cet exemple, M1) (Meinzer et al., 2016).

Les méthodes d'analyse de la connectivité cérébrale sont nombreuses et reflètent l'évolution des concepts de connectivité. Les conclusions que l'on peut en tirer varient selon les méthodes utilisées. On ne peut donc parler de connectivité de manière univoque, mais d'approches d'un même problème sous des angles différents.

L'IRMf de repos permet l'étude de la connectivité cérébrale en dehors de l'exécution de toute tâche et offre des perspectives intéressantes en post-AVC car, en plus d'être simple à mettre en œuvre (pas de tâche d'activation), ses résultats sont souvent corrélés à la sévérité des déficiences observées en clinique (voir V.2.3.). Dans le cadre de ce travail, compte-tenu du faible effectif et de l'absence de description antérieure précise de la connectivité des 3 zones d'intérêt, nous nous sommes tournés vers une méthodologie d'analyse seed-based (en cluster puis en réseau) qui se limite à l'étude des réseaux du PPC controlésionnel. Cette méthode ne prend pas en compte directement les réseaux qui peuvent être identifiés en resting-state (RAD, RAV, auditif...) ni les interactions entre ces réseaux. Les liens au sein des constituants du RAD (PPC, cortex PM principalement) sont aisément identifiables, mais les influences d'autres réseaux doivent être extrapolées.

Le protocole de ppTMS permet de déterminer la connectivité effective entre deux zones cérébrales, c'est-à-dire dans le cadre de ce travail l'influence du PPC sur M1 (probablement principalement via le PM). Cette approche offre l'avantage de tester directement une hypothèse de connectivité, en faisant varier les paramètres de stimulation et l'intervalle entre les stimuli conditionnant et test. Cela peut être fait au repos comme lors de la réalisation d'une tâche, en partant du principe que les changements observés expérimentalement après le SC sont le reflet de la façon dont la connectivité change au cours du temps lorsque les réseaux corticaux sont impliqués dans la tâche réelle. Ce type de protocole nécessite néanmoins d'utiliser une sortie quantifiable pour le stimulus test, qui dans le cadre de ce travail ne pouvait être que la voie motrice. La connectivité PPC-M1 est donc le reflet d'une partie de la connectivité pariéto-frontale ipsilatérale (passant par M1) et ne permet pas l'analyse de la connectivité sur le cerveau entier. Les influences interpariétales peuvent être extrapolées des données de l'étude de la connectivité PPC-M1 au sein de l'hémisphère controlésionnel (Koch et al., 2008b; Koch et al., 2011). L'utilisation de méthodes alternatives permettrait de mesurer directement la connectivité d'une zone conditionnée à l'échelle du cerveau entier, par exemple en couplant une stimulation TMS à l'IRMf ou l'EEG. Cette méthodologie reste cependant lourde et pose des problèmes logistiques, techniques et de complexité (débruitage du signal EEG notamment) auxquels nous ne pouvons répondre.

La connectivité structurelle permet d'estimer les voies de connexions issues ou passant par une zone cérébrale donnée. Une fois encore, nous avons choisi une approche de type seed-based et avons limité les paramètres mesurés à l'AF moyenne. L'analyse de la connectivité structurelle conjointement à celle de la connectivité fonctionnelle à la phase chronique après une lésion cérébrale permet d'une part de mieux analyser les anomalies microstructurelles expliquant potentiellement les anomalies de connectivité fonctionnelle, et en conséquence de séparer une atteinte fonctionnelle isolée

qui pourrait être le reflet de mécanismes plastiques transitoires d'une atteinte mixte qui reflèterait une conséquence à plus long terme soit directement de la lésion, soit de phénomènes de dégénérescence secondaire (Crofts et al., 2011).

Compte-tenu des différences méthodologiques énoncées ci-dessus, quels liens peut-on tisser entre les résultats de connectivité cérébrale obtenus dans ce travail (études I et II) ? L'étude en ppTMS mesurant la connectivité PPC-M1 au sein de l'hémisphère controlésionnel a mis en évidence une hyperexcitabilité des réseaux pariéto-frontaux lorsque la stimulation conditionnante était appliquée sur le SPOC, alors qu'un tel résultat avait été démontré auparavant pour le pIPS (Koch et al., 2008b) et n'avait jamais été mesuré pour l'aIPS. Le faible nombre de patients dans l'étude d'imagerie limite l'analyse des résultats et leurs comparaisons aux données de TMS. Toutefois, la disconnexion interpariétale semble être un marqueur de la présence et de la sévérité de la négligence. En effet, c'est cette hypothèse qui est retenue pour expliquer l'hyperexcitabilité des connexions PPC-M1 en ppTMS chez les négligents, et c'est une caractéristique que nous avons mise en évidence en IRMf et DTI. Cette disconnexion paraît par ailleurs liée, davantage dans la première modalité d'étude que dans la deuxième, à la sévérité de la négligence spatiale.

Les troubles de connectivité pariéto-frontale au sein de l'hémisphère controlésionnel apparaissaient moins importants en IRMf (sauf pour l'aIPS) et en DTI (sauf pour le SPOC), alors que nous avons mis en évidence une modification de connectivité avec le protocole de ppTMS, ce qui en première approche peut paraître contradictoire. Cependant, les méthodes d'évaluation sont très différentes dans leurs approches (connectivité fonctionnelle et structurelle au repos vs connectivité effective après induction d'un stimulus conditionnant), si bien que contrairement à ce que nous avons vu pour la connectivité inter-hémisphérique, des liens directs entre méthodes d'imagerie et ppTMS ne peuvent être dressés pour le volet intra-hémisphérique.

L'aIPS est une zone du PPC qui avait été peu étudiée en post-AVC. Si les résultats du protocole de ppTMS semblent indiquer une préservation des liens de repos entre le PPC controlésionnel et M1, la connectivité du réseau de l'aIPS montrait des altérations fonctionnelles diffuses et structurelles vers le lobe pariétal de l'hémisphère lésé en lien (pour les premières) avec la sévérité de la négligence spatiale. Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer ce pattern assez semblable à celui observé en imagerie pour les sites postérieurs du PPC : l'aIPS, qui est une composante du RAD, pourrait présenter pour cela un pattern de connectivité assez semblable à celui du pIPS et du SPOC, ou alternativement la connectivité des trois zones du PPC pourrait présenter des similitudes en rapport avec un facteur confondant qui pourrait être lié à la lésion elle-même.

Dans l'ensemble des analyses de connectivité, la question du poids de la lésion dans les résultats obtenus doit en effet être posée. La lésion peut interrompre des voies de connexions normalement présentes, mais aussi toucher les aires cérébrales de destination de ces connexions. Une façon de s'affranchir d'une partie de ce biais lié à la lésion est de n'inclure que des patients présentant



une lésion isolée (typiquement lacunaire au sein du faisceau pyramidal dans le cadre de l'étude de la fonction motrice), mais ce paradigme ne s'applique pas (ou difficilement) à l'étude des fonctions visuo-spatiales et rend le recrutement plus compliqué. Nous n'avons pas fait à ce stade d'étude individuelle de l'influence du site et du volume lésionnel sur les résultats de connectivité, mais cela pourrait être une piste de travail.

## **II. Variabilité inter- et intra-individuelle des mesures de connectivité cérébrale : quel impact et quelles solutions ?**

Les résultats des deux études de connectivité le montrent assez clairement, la variabilité des données de connectivité est importante chez les patients mais aussi chez les sujets sains. Cette variabilité pose un problème dans l'analyse des résultats, d'autant plus si l'échantillon est de taille réduite.

Nous avons déjà abordé dans la partie III.3. et IV. du chapitre I les facteurs de variabilité liés au statut de patient vasculaire, en retenant comme principaux facteurs les caractéristiques de la lésion, le délai depuis sa survenue, la sévérité clinique du comportement étudié et les lésions associées (au sens d'une lésion focale, de microlésions dans le cadre d'une leucopathie, d'une atrophie cérébrale ou d'une pathologie dégénérative associée). La part de variabilité liée à la lésion peut être réduite en homogénéisant au maximum les caractéristiques des patients, mais au prix de contraintes d'inclusion qui peuvent être importantes. Une autre piste est de mieux prendre en compte le poids individuel de la lésion (comme énoncé plus haut), par exemple en supprimant les voxels lésés de l'analyse de connectivité fonctionnelle (Baldassarre et al., 2014). Cette possibilité n'est cependant offerte que dans les grands échantillons car elle impose d'exclure les patients de l'analyse statistique lorsqu'un voxel dont la connectivité est étudiée est concerné par la lésion.

Nous avons déjà vu certains facteurs de variabilité inhérents à la technique et au paradigme expérimental utilisés (V.), mais il paraît important de les mettre en perspective dans le contexte de ce travail.

La stimulation TMS de la voie motrice, en particulier lorsqu'elle est réalisée au repos, amène des résultats variables (Darling et al., 2006), y compris en post-AVC (Butler et al., 2005). Cette variabilité intra-session est prise en compte en réalisant plusieurs mesures d'un même paramètre (8 mesures pour chaque modalité de stimulation dans notre travail) mais peut tout de même s'avérer problématique. La variabilité inter-sessions paraît par contre moins importante (notamment pour le seuil moteur actif et la latence des PEM) (Beaulieu et al., 2017). La variabilité des mesures TMS dépend de facteurs

biologiques (dès lors non ou peu contrôlables) et méthodologiques (contrôlables et alors en lien avec la méthodologie de mesure, l'équipement ou les compétences de l'expérimentateur) (Chipchase et al., 2012). Les facteurs biologiques sont nombreux, les principaux sont l'âge, le sexe, le statut hormonal, les traitements médicamenteux ou encore l'anatomie des régions stimulées (Chipchase et al., 2012; Rossini et al., 2015; Beaulieu et al., 2017). Les sources de variabilité d'ordre méthodologique peuvent représenter de 36 à 50% de la variabilité observée (Wassermann, 2002) et sont principalement de 3 ordres : le matériel utilisé, le réglage des paramètres de stimulation et le paradigme expérimental utilisé (Chipchase et al., 2012). Dans notre étude ppTMS, nous avons utilisé la neuronavigation pour placer la sonde sur le PPC afin de limiter la part de variabilité liée à l'anatomie des sujets. Cependant, nous devons utiliser des sondes de petite taille pour permettre de stimuler M1 et le PPC, en conséquence les micro-mouvements de l'expérimentateur ou du patient étaient davantage susceptibles qu'avec une sonde de plus grande taille de rendre la stimulation inefficace sur la cible. De plus, leur échauffement plus rapide a allongé la durée du protocole. La part de variabilité liée aux réglages de la stimulation semble contrôlée, ce protocole de ppTMS étant bien éprouvé chez les sujets sains comme chez les patients post-AVC. Enfin, concernant le paradigme, l'état de pré-activation cérébrale est comme nous l'avons abordé en introduction un point important qui module les effets de la TMS. Nous contrôlions à chaque essai que le sujet était bien au repos sur le muscle enregistré, mais ne contrôlions pas l'état de veille et les tâches concurrentes cognitives que les sujets pouvaient réaliser.

La modulation de l'excitabilité cérébrale par rTMS est également susceptible de produire des effets variables. Le propos n'est pas ici de revenir sur les caractéristiques de la stimulation (en fréquence, intensité...) et les facteurs liés au site d'application de la stimulation qui ont déjà été abordés (cf. V.1.5.2). Les facteurs de réponse individuels à un protocole de rTMS sont les mêmes que ceux évoqués pour les stimulations TMS simples, auxquels s'ajoutent chez le sujet sain les caractéristiques de l'organisation cérébrale sous-jacente (comme en atteste par exemple les résultats différents d'un protocole de neuromodulation des aires du langage en fonction de la répartition de la fonction cérébrale entre les deux hémisphères (Knecht et al., 2002)), le niveau d'excitabilité basal sur lequel se greffe le protocole de neuromodulation (métaplasticité, Siebner et al., 2004) et les capacités intrinsèques d'induction de plasticité cérébrale susceptibles au polymorphisme génétique du BDNF (Cheeran et al., 2008; Chervyakov et al., 2015).

Enfin, une part importante de la variabilité liée aux méthodes d'imagerie tient, à côté de facteurs biologiques qui sont les mêmes que pour la TMS, à la multiplicité et à la diversité des étapes de prétraitement et de traitement statistique, ainsi qu'à la spécificité des paramètres d'acquisition qui sont différents entre machines. Toutefois, ces paramètres expliquent la variabilité inter-centres mais, si les étapes de traitement sont identiques entre sujets, expliquent peu la variabilité inter-individuelle. Tout comme pour le protocole de ppTMS, le respect de la consigne de repos (yeux fermés) lors de l'acquisition de l'IRMf n'a pu être parfaitement contrôlé lors des acquisitions.

### III. Quelles stratégies futures de modulation en post-AVC ? Vers une approche personnalisée ?

Il apparaît de plus en plus clair que les protocoles de rTMS devraient être davantage personnalisés (Koch et al., 2017) et mieux intégrés au sein de la rééducation du patient. Après avoir abordé le problème de la variabilité dans la section précédente, nous verrons quelles sont les pistes pour parvenir à une meilleure personnalisation des protocoles, aborderons ensuite les alternatives techniques aux protocoles classiques de rTMS, puis discuterons enfin plus spécifiquement des pistes et de l'adaptation individuelle des protocoles de TMS dans le domaine de la récupération fonctionnelle du membre supérieur.

#### III.1. Théorie de groupe vs cas individuel : vers une approche personnalisée ?

Les protocoles de neurostimulation cérébrale non-invasive sont de plus en plus utilisés en post-AVC pour favoriser la récupération motrice, en guidant la plasticité cérébrale de deux manières : en rééquilibrant les influences plastiques délétères (en particulier inter-hémisphériques), mais aussi en potentialisant la plasticité liée à la rééducation. Certaines études montrent un effet bénéfique de la rTMS (Hsu et al., 2012; Lefaucheur et al., 2014; Zhang et al., 2017), d'autres non (Hao et al., 2013; Graef et al., 2016). Cette inconstance semble être liée à 3 facteurs principaux : la variabilité individuelle biologique (sur laquelle nous ne reviendrons pas), les aspects techniques d'application de la stimulation (que nous aborderons ensuite), et l'inadéquation potentielle à l'échelon individuel entre le pattern de connectivité effectivement présenté par le sujet et l'approche thérapeutique proposée qui est souvent dérivée du modèle explicatif global des troubles. Les protocoles thérapeutiques sont en effet appliqués en se basant sur des hypothèses validées à l'échelle du groupe (comme celle du déséquilibre inter-hémisphérique), mais nous avons vu dans le chapitre IV que les modèles se heurtent parfois à la variabilité individuelle (par exemple, certains patients ne montrent pas un pattern de connectivité concordant avec le modèle, mais un pattern inverse, ou l'activation de l'hémisphère controlésionnel a un rôle bénéfique et non délétère sur la fonction). L'application d'un type de modulation visant à rééquilibrer un trouble de connectivité qui n'existe pas ne servirait au mieux à rien, voire pourrait induire un effet délétère.

En première approche, il paraît nécessaire, comme nous l'avons déjà évoqué, d'homogénéiser le phénotype d'expression des troubles visés par la neuromodulation (type de lésion, délai depuis la lésion, sévérité clinique...), mais cela reste insuffisant, et peut se concevoir dans une pratique expérimentale mais pas en pratique courante de rééducation. Il faut donc trouver des marqueurs permettant d'évaluer le plus simplement et efficacement possible le pattern de connectivité spécifique à un patient. Sur les aspects moteurs, la mesure de l'inhibition inter-hémisphérique est une solution

simple lorsqu'on dispose de deux neurostimulateurs, tout comme la réalisation de mesures de connectivité pariéto-frontale par un protocole de ppTMS tel que nous l'avons réalisé dans les travaux 1 et 3. L'IRMf et la MEG sont deux techniques qui pourraient apporter des réponses précises sur plusieurs réseaux, mais il existe beaucoup de freins à leur utilisation courante. L'utilisation de mesures de connectivité focalisées (sur des réseaux sélectionnés) en EEG et NIRS cérébrale pourrait être une alternative plus simple sur le plan technique. Une solution alternative serait de valider des scores composites ou des arbres décisionnels (mêlant données d'histoire de la maladie, d'imagerie et de TMS par exemple), qui seraient validés sur une population suffisante, pour mieux définir la meilleure cible en fonction du moment d'intervention.

### III.2. Quels protocoles de TMS pour renforcer la plasticité cérébrale ?

Dans notre troisième travail, nous avons opté pour la réalisation d'un protocole de rTMS de type cTBS sur le PPC controlésionnel. Ce choix a été justifié, dans le cadre de cette étude en session unique, par le fait que nombre de travaux sur la négligence spatiale utilisaient déjà ce protocole, par le bon compromis entre le temps de stimulation (court), la durée du post-effet comparativement à une séance de rTMS classique à 1Hz, et par le fait que les protocoles en TBS semblent plus susceptibles physiologiquement d'induire des processus de LTP et LTD (cf V.1.4.2.). Par ailleurs, la séparation du nombre total de pulses en deux sessions séparées de 15 minutes semble potentialiser l'effet inducteur de plasticité (cf V.1.4.3.).

Des approches différentes peuvent être envisageables, nous en aborderons principalement trois. D'abord, les protocoles en double stimulation se développent : ils permettent d'agir sur une zone cible identique dans chaque hémisphère (M1 par exemple) avec des effets opposés mais en visant toujours un rééquilibrage de la balance inter-hémisphérique (Khedr et al., 2014; Park et al., 2014; Cho et al., 2017). Par exemple, une stimulation inhibitrice est appliquée sur M1 du côté non-lésé, excitatrice sur M1 lésé. Cette modalité pourrait s'appliquer au PPC mais n'a pas encore été testée à notre connaissance. L'utilisation d'un protocole en double stimulation sur deux cibles différentes dans le domaine de la récupération motrice est une autre piste qui sera développée dans la section suivante. Une dernière option serait de ne pas se centrer uniquement sur l'excitabilité du PPC, mais de moduler la connectivité PPC-M1 via un protocole de PAS cortico-cortical (ccPAS) entre ces deux zones. Un tel protocole (doublets de stimulations à un IIS de 8ms, fréquence des doublets de 0,2Hz) a été testé chez des sujets sains mais pas chez des sujets post-AVC et a montré un effet durable (1h) sur l'excitabilité de M1 et la connectivité PPC-M1 (Chao et al., 2015). Les performances fonctionnelles évaluées par le Purdue Pegboard Test n'étaient pas améliorées, mais il existait un effet plafond du test dès l'évaluation initiale. La place, le moment et le type de rééducation associée à la rTMS sont aussi des questions importantes mais qui sortent du champ de ce travail.

### III.3. Quelles pistes pour la neuromodulation dans les troubles de la fonction motrice ?

Comme nous l'avons vu dans la section IV.2., l'atteinte pyramidale reste le principal déterminant de l'atteinte motrice et a guidé jusque alors les interventions de neurostimulation non-invasive. Mais les aires non-motrices peuvent jouer un rôle dans la récupération, rôle qui semble de trois natures (cf IV.2.2 et IV.2.3.) : (1) le rôle des aires non-motrices primaires autour de M1 peut relever de leur implication directe dans la plasticité transmodale de proximité (où par exemple le cortex PM se voit « envahir » par des neurones moteurs), mais également (2) et comme pour le PPC d'une tentative de compensation de circuits moteurs habituels qui sont défailants (Inman et al., 2012; Schulz et al., 2016), et enfin (3) le PPC, par son rôle central d'intégrateur sensoriel, pourrait représenter une cible dont la modulation permettrait d'améliorer la qualité de l'intégration et donc l'efficacité motrice (comme le feedback périphérique visuel ou sensitif peut le faire). La stimulation du PPC offre donc les avantages potentiels d'agir sur l'excitabilité de M1, sur la connectivité pariéto-frontale et enfin de favoriser l'intégration des afférences. Les résultats très préliminaires du troisième travail sont encourageants en ce sens mais doivent être confirmés. L'élaboration d'un protocole double stimulation rTMS sur le PPC et M1, dans des sessions communes ou séparées, paraît également une piste d'avenir pour potentialiser les effets de la stimulation du PPC.

Il faut enfin prolonger la réflexion débutée dans la section III.1 du présent chapitre en s'interrogeant sur la personnalisation des approches en rTMS dans le domaine moteur. Un récent article de synthèse de Koch et Hummel (2017) apporte un éclairage novateur sur les cibles de stimulation (entre M1 et le PM) en fonction de l'importance du déficit moteur, de l'atteinte de la voie pyramidale et du temps depuis la lésion. Ainsi, le PM pourrait être préféré à M1 dans le cas d'une atteinte motrice sévère et d'une lésion touchant la majeure partie du faisceau pyramidal. Par ailleurs, le délai depuis la lésion pourrait influencer le type de protocole à utiliser (inhibiteur vs excitateur), car des travaux récents ont montré que les protocoles excitateurs pourraient être plus bénéfiques à la phase aiguë et subaiguë et des protocoles inhibiteurs pourraient l'être à la phase chronique (Lüdemann-Podubecká et al., 2015; Zhang et al., 2017).

## **IV. Perspectives de recherche**

Les perspectives de ce travail se situent à la fois dans le champ des troubles de la fonction du membre supérieur et de la négligence spatiale.

Dans le domaine « moteur », nous allons poursuivre l'étude entamée dans le travail 3 en réalisant une évaluation en crossover telle que décrite dans la méthode. Nous pourrions alors

déterminer l'effet d'une session unique de modulation du PPC controlésionnel sur les paramètres de mouvement. S'ils sont positifs, nous pourrions étendre l'évaluation en réalisant une étude de modulation rTMS en sessions multiples qui viserait séparément les patients aux phases subaiguë et chronique. En effet, la répétition de sessions de rTMS peut permettre de potentialiser l'intensité et la durée de l'effet de la stimulation (Khedr et al., 2005; Zhang et al., 2017). Par ailleurs, l'adjonction de la stimulation du PPC à une autre cible (le cortex PM ou M1) lors de protocoles de stimulation double ou l'association à certaines techniques de rééducation (en particulier celles impliquant un feedback visuel) pourraient également être une piste de travail. De plus, nous avons ciblé pIPS et SPOC dans notre protocole de rTMS car nous nous intéressions à des mouvements de pointage, mais l'aIPS paraît être une autre cible potentielle d'autant plus que la plupart des études de connectivité en imagerie s'y est intéressée dans le domaine moteur. Sur un plan plus expérimental, il semble opportun d'évaluer l'influence de la connectivité des réseaux pariéto-frontaux en fonction de la sévérité de l'atteinte fonctionnelle du membre supérieur, en diversifiant les variables d'évaluation et en mesurant la connectivité prioritairement au sein de l'hémisphère lésé (pour en avoir une évaluation plus directe). Cela devrait passer par le recrutement de patients présentant des lésions sous-corticales limitées à la voie motrice, en utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle ou un protocole de ppTMS (sous réserve de la préservation d'une réponse motrice minimale lors de la stimulation de l'hémisphère lésé).

Dans le champ de la négligence, les travaux concernant la connectivité du PPC et sa modulation sont bien plus nombreux. Cependant, ils concernent pour la plupart les aspects visuels péri-personnels et peu abordent la question du retentissement global de la négligence. Les liens entre données de connectivité cérébrale et les autres dimensions de la négligence spatiale pourraient être évalués et suivis longitudinalement. Enfin, les effets des protocoles de rTMS pourraient être mesurés sur ces mêmes autres dimensions de la négligence, en guidant les sites de stimulation en fonction des corrélats neuro-anatomiques connus de la négligence et des données de connectivité. Des protocoles de lésion virtuelle chez des sujets sains, de rTMS chez les patients, seraient alors utilisés.

## **V. Conclusion générale**

La connectivité cérébrale du PPC est modifiée à la phase chronique post-AVC, avec des spécificités différentes selon les sites considérés et la symptomatologie. Nous avons principalement mis en évidence des liens entre connectivité cérébrale et négligence spatiale, peu avec la déficience motrice. Toutefois, la modulation de l'activité du PPC controlésionnel par rTMS pourrait être bénéfique sur la qualité des mouvements du membre parétique, mais cela reste à confirmer dans des travaux ultérieurs.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abela E, Missimer J, Wiest R, Federspiel A, Hess C, Sturzenegger M, et al. Lesions to Primary Sensory and Posterior Parietal Cortices Impair Recovery from Hand Paresis after Stroke. *PLoS ONE* 2012;7(2):e31275.
- Abraham WC, Huggett A. Induction and reversal of long-term potentiation by repeated high-frequency stimulation in rat hippocampal slices. *Hippocampus* 1997;7(2):137-45.
- Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurology* 1973;23(6):658-64.
- Allart E, Delval A, Caux-Dedeystere A, Labreuche J, Viard R, Lopes R, et al. Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: A paired-pulse TMS study. *Clin Neurophysiol* 2017;128(5):707-15.
- Allen EA, Pasley BN, Duong T, Freeman RD. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences. *Science* 2007;317(5846):1918-21.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB. Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:3-28.
- Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009;66(3):298-309.
- Andersen RA, Cui H. Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits. *Neuron* 2009;63(5):568-83.
- Andrade SM, Batista LM, Nogueira L, F dia LR, Oliveira EA de, Carvalho AGC de, et al. Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Transcranial Direct Current Stimulation over Premotor Cortex Improves Motor Function in Severe Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Rehabil Res Pract* 2017;2017:e6842549.
- André-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain* 2011;152(6):1233-7.
- Angstmann S, Siebner HR. Effects of Cortical Stimulation on Cortical Functional Connectivity: Imaging Studies. In : Chen R, Rothwell JC, Springer Berlin Heidelberg ; 2012 , p 71-91.
- Ashbridge E, Walsh V, Cowey A. Temporal aspects of visual search studied by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 1997;35:1121-31.
- Asplund CL, Todd JJ, Snyder AP, Marois R. A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nat Neurosci* 2010;13(4):507-12.
- Auriat AM, Neva JL, Peters S, Ferris JK, Boyd LA. A Review of Transcranial Magnetic Stimulation and Multimodal Neuroimaging to Characterize Post-Stroke Neuroplasticity. *Front Neurol* 2015;6:226.
- Azouvi P. Functional Consequences and Awareness of Unilateral Neglect: Study of an Evaluation Scale. *Neuropsychol Rehabil* 1996;6(2):133-50.
- Azouvi P, Olivier S, de Montety G, Samuel C, Louis-Dreyfus A, Tesio L. Behavioral assessment of unilateral neglect: study of the psychometric properties of the Catherine Bergego Scale. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(1):51-7.
- Baas U, de Haan B, Grässli T, Karnath H-O, Mueri R, Perrig WJ, et al. Personal neglect—A disorder of body representation? *Neuropsychologia* 2011;49(5):898-905.
- Baldassarre A, Ramsey L, Hacker CL, Callejas A, Astafiev SV, Metcalf NV, et al. Large-scale changes in network interactions as a physiological signature of spatial neglect. *Brain J Neurol* 2014;137(Pt 12):3267-83.
- Barker AT, Garnham CW, Freeston IL. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:227-37.
- Bartolomeo P, Bachoud-Lévi A-C, Azouvi P, Chokron S. Time to imagine space: a chronometric exploration of representational neglect. *Neuropsychologia* 2005;43(9):1249-57.
- Bartolomeo P, Schotten MT de, Doricchi F. Left Unilateral Neglect as a Disconnection Syndrome. *Cereb Cortex* 2007;17(11):2479-90.
- Battersby WS, Bender MB, Pollack M, Kahn RL. Unilateral spatial agnosia (inattention) in patients with cerebral lesions. *Brain J Neurol* 1956;79(1):68-93.
- Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 2006;572(Pt 3):857-68.
- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7-8):435-55.
- Beaulieu C. What Makes Diffusion Anisotropic in the Nervous System? In : Jones, PhD DK, Oxford University Press ; 2010 , p 92-109.
- Beaulieu L-D, Massé-Alarie H, Ribot-Ciscar E, Schneider C. Reliability of lower limb transcranial magnetic stimulation outcomes in the ipsi- and contralesional hemispheres of adults with chronic stroke. *Clin Neurophysiol*

2017;128(7):1290-8.

- Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* 2007;37(1):90-101.
- Bellgrove MA, Dockree PM, Aimola L, Robertson IH. Attenuation of spatial attentional asymmetries with poor sustained attention. *Neuroreport* 2004;15(6):1065-9.
- Bembenek JP, Kurczyk K, Karli Nski M, Czlonkowska A. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke – a systematic review of the literature. *Funct Neurol* 2012;27(2):79-84.
- Bensmail D, Robertson J, Fermanian C, Roby-Brami A. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: grasp strategies and kinematics of reach-to-grasp movements. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24(2):141-51.
- Beschin N, Robertson IH. Personal versus extrapersonal neglect: a group study of their dissociation using a reliable clinical test. *Cortex* 1997;33(2):379-84.
- Bestmann S, Ruff CC, Blankenburg F, Weiskopf N, Driver J, Rothwell JC. Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. *Exp Brain Res* 2008a;191(4):383-402.
- Bestmann S, Ruff CC, Driver J, Blankenburg F. Concurrent TMS and functional magnetic resonance imaging: methods and current advances. In : *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford Press. 2008b.
- Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff CC, Teo J, Weiskopf N, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci* 2010;30(36):11926-37.
- Bhagat YA, Emery DJ, Shuaib A, Sher F, Rizvi NH, Akhtar N, et al. The relationship between diffusion anisotropy and time of onset after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(11):1442-50.
- Binkofski F, Buxbaum LJ. Two action systems in the human brain. *Brain Lang* 2013;127(2):222-9.
- Bird CM, Malhotra P, Parton A, Coulthard E, Rushworth MFS, Husain M. Visual neglect after right posterior cerebral artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(9):1008-12.
- Bisiach E, Luzzatti C. Unilateral neglect of representational space. *Cortex* 1978;14(1):129-33.
- Bisiach E, Capitani E, Luzzatti C, Perani D. Brain and conscious representation of outside reality. *Neuropsychologia* 1981;19(4):543-51.
- Bisiach E, Perani D, Vallar G, Berti A. Unilateral neglect: personal and extra-personal. *Neuropsychologia* 1986;24(6):759-67.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34(4):537-41.
- Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed* 1997;10(4-5):165-70.
- Blanger A, Menz MM, McNamara A, Binkofski F. Parietal modules for reaching. *Neuropsychologia* 2009;47(6):1500-7.
- Bolognini N, Ro T. Transcranial Magnetic Stimulation: Disrupting Neural Activity to Alter and Assess Brain Function. *J Neurosci* 2010;30(29):9647-50.
- Bonan IV, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnik AP. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(1):49-55.
- Bozzali M, Mastropasqua C, Cercignani M, Giulietti G, Bonni S, Caltagirone C, et al. Microstructural damage of the posterior corpus callosum contributes to the clinical severity of neglect. *PLoS One* 2012;7(10):e48079.
- Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb Cortex* 2012;22(11):2662-71.
- Bradnam LV, Stinear CM, Byblow WD. Ipsilateral motor pathways after stroke: implications for non-invasive brain stimulation. *Front Hum Neurosci* 2013;7:184.
- Brain W. Visual disorientation with special reference to lesions of the right cerebral hemisphere. *Brain* 1941;64(4):244-72.
- Broadbent DE. *Perception and communication*. Pergamon Press ; 1958
- Buch ER, Modir Shanechi A, Fourkas AD, Weber C, Birbaumer N, Cohen LG. Parietofrontal integrity determines neural modulation associated with grasping imagery after stroke. *Brain J Neurol* 2012;135(Pt 2):596-614.
- Büchel C, Friston KJ. Dynamic changes in effective connectivity characterized by variable parameter regression and Kalman filtering. *Hum Brain Mapp* 1998;6(5-6):403-8.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(3):186-98.
- Buneo CA, Andersen RA. The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia* 2006;44(13):2594-606.
- Busan P, Monti C, Semenic M, Pizzolato G, Battaglini PP. Parieto-occipital cortex and planning of reaching movements: a transcranial magnetic stimulation study. *Behav Brain Res* 2009;201(1):112-9.



- Busan P, Barbera C, Semenic M, Pizzolato G, Monti F, Pelamatti G, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation (TMS) on parietal and premotor cortex during planning of reaching movements. *PloS One* 2009;4(2):e4621.
- Butler AJ, Kahn S, Wolf SL, Weiss P. Finger extensor variability in TMS parameters among chronic stroke patients. *J NeuroEngineering Rehabil* 2005;2:10.
- Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Baron JC. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke* 2001;32(11):2534-42.
- Calautti C, Baron J-C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003;34(6):1553-66.
- Calautti C, Naccarato M, Jones PS, Sharma N, Day DD, Carpenter AT, et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. *NeuroImage* 2007;34(1):322-31.
- Calautti C, Jones PS, Naccarato M, Sharma N, Day DJ, Bullmore ET, et al. The relationship between motor deficit and primary motor cortex hemispheric activation balance after stroke: longitudinal fMRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(7):788-92.
- Cals N, Devuyst G, Afsar N, Karapanayiotides T, Bogousslavsky J. Pure superficial posterior cerebral artery territory infarction in The Lausanne Stroke Registry. *J Neurol* 2002;249(7):855-61.
- Campfens SF, Zandvliet SB, Meskers CGM, Schouten AC, van Putten MJAM, van der Kooij H. Poor motor function is associated with reduced sensory processing after stroke. *Exp Brain Res* 2015;233(4):1339-49.
- Capotosto P, Babiloni C, Romani GL, Corbetta M. Frontoparietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *J Neurosci* 2009;29(18):5863-72.
- Cárdenas-Morales L, Volz LJ, Michely J, Rehme AK, Pool E-M, Nettekoven C, et al. Network connectivity and individual responses to brain stimulation in the human motor system. *Cereb Cortex* 2014;24(7):1697-707.
- Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, Connor LT, Rengachary J, Strube MJ, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol* 2010;67(3):365-75.
- Carter AR, Shulman GL, Corbetta M. Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? *NeuroImage* 2012;62(4):2271-80.
- Cassidy TP, Lewis S, Gray CS. Recovery from visuospatial neglect in stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(4):555-7.
- Catani M, ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain J Neurol* 2005;128(Pt 10):2224-39.
- Cattaneo Z, Silvanto J, Pascual-Leone A, Battelli L. The role of the angular gyrus in the modulation of visuospatial attention by the mental number line. *NeuroImage* 2009;44(2):563-8.
- Cavina-Pratesi C, Ietswaart M, Humphreys GW, Lestou V, Milner AD. Impaired grasping in a patient with optic ataxia: primary visuomotor deficit or secondary consequence of misreaching? *Neuropsychologia* 2010a;48(1):226-34.
- Cavina-Pratesi C, Monaco S, Fattori P, Galletti C, McAdam TD, Quinlan DJ, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals the neural substrates of arm transport and grip formation in reach-to-grasp actions in humans. *J Neurosci* 2010b;30(31):10306-23.
- Chambers C, Payne J, Stokes M, Mattingley J. Fast and slow parietal pathways mediate spatial attention. *Nat Neurosci* 2004;7:217-8.
- Chang C-F, Hsu T-Y, Tseng P, Liang W-K, Tzeng OJL, Hung DL, et al. Right temporoparietal junction and attentional reorienting. *Hum Brain Mapp* 2013;34(4):869-77.
- Chao C-C, Karabanov AN, Paine R, Carolina de Campos A, Kukke SN, Wu T, et al. Induction of motor associative plasticity in the posterior parietal cortex-primary motor network. *Cereb Cortex* 2015;25(2):365-73.
- Chechlacz M, Rotshtein P, Humphreys GW. Neuroanatomical Dissections of Unilateral Visual Neglect Symptoms: ALE Meta-Analysis of Lesion-Symptom Mapping. *Front Hum Neurosci* [En ligne] 2012;6: (Disponible sur: < <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2012.00230/abstract> > [Consulté le 14/10/2015]).
- Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008;586(23):5717-25.
- Chen JL, Schlaug G. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. *Front Neurol* 2013;4:178.
- Cherney LR, Halper AS, Kwasnica CM, Harvey RL, Zhang M. Recovery of functional status after right hemisphere stroke: relationship with unilateral neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(3):322-8.
- Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:303.
- Chica AB, Bartolomeo P, Valero-Cabré A. Dorsal and ventral parietal contributions to spatial orienting in the human brain. *J Neurosci* 2011;31(22):8143-9.
- Chipchase L, Schabrun S, Cohen L, Hodges P, Ridding M, Rothwell J, et al. A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: an international consensus study. *Clin Neurophysiol* 2012;123(9):1698-704.
- Cho JY, Lee A, Kim MS, Park E, Chang WH, Shin Y-I, et al. Dual-mode noninvasive brain stimulation over the bilateral primary motor cortices in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2017;35(1):105-14.

- Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991;29(1):63-71.
- Chung H-W, Chou M-C, Chen C-Y. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(1):3-13.
- Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:43-64.
- Ciaraffa F, Castelli G, Parati EA, Bartolomeo P, Bizzi A. Visual neglect as a disconnection syndrome? A confirmatory case report. *Neurocase* 2013;19(4):351-9.
- Cocchini G, Beschin N, Jehkonen M. The Fluff Test: A simple task to assess body representation neglect. *Neuropsychol Rehabil* 2001;11(1):17-31.
- Cohen RA. *The Neuropsychology of Attention*. 2nd ed. 2014 edition. New York : Springer ; 2013.
- Colby CL. Action-Oriented Spatial Reference Frames in Cortex. *Neuron* 1998;20(1):15-24.
- Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Front Syst Neurosci* 2010;4:8.
- Cole MW, Repovš G, Anticevic A. The frontoparietal control system: a central role in mental health. *Neurosci Rev* 2014;20(6):652-64.
- Collins C, Jones R. Emotional distress and morbidity in dementia carers: a matched comparison of husbands and wives. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12(12):1168-73.
- Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity in humans. *Science* 1990;248(4962):1556-9.
- Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(3):201-15.
- Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci* 2005;8(11):1603-10.
- Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:569-99.
- Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol* 1998;55(4):343-61.
- Coulthard E, Rudd A, Husain M. Motor neglect associated with loss of action inhibition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(12):1401-4.
- Cowey A, Small M, Ellis S. Left visuo-spatial neglect can be worse in far than in near space. *Neuropsychologia* 1994;32(9):1059-66.
- Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997;28(12):2518-27.
- Crofts JJ, Higham DJ, Bosnell R, Jbabdi S, Matthews PM, Behrens TEJ, et al. Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *NeuroImage* 2011;54(1):161.
- Cunningham DA, Varnerin N, Machado A, Bonnett C, Janini D, Roelle S, et al. Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. *Restor Neurol Neurosci* 2015;33(6):911-26.
- Dafotakis M, Sparing R, Eickhoff SB, Fink GR, Nowak DA. On the role of the ventral premotor cortex and anterior intraparietal area for predictive and reactive scaling of grip force. *Brain Res* 2008;1228:73-80.
- Dai C-Y, Liu W-M, Chen S-W, Yang C-A, Tung Y-C, Chou L-W, et al. Anosognosia, neglect and quality of life of right hemisphere stroke survivors. *Eur J Neurol* 2014;21(5):797-801.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9(2):179-94.
- Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct* 2009;213(6):525-33.
- Darling WG, Wolf SL, Butler AJ. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Exp Brain Res* 2006;174(2):376-85.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002;543(Pt 1):317-26.
- Davare M, Andres M, Cosnard G, Thonnard J-L, Olivier E. Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *J Neurosci* 2006;26(8):2260-8.
- Davare M, Andres M, Clerget E, Thonnard J-L, Olivier E. Temporal Dissociation between Hand Shaping and Grip Force Scaling in the Anterior Intraparietal Area. *J Neurosci* 2007;27(15):3974-80.
- Davare M, Lemon R, Olivier E. Selective modulation of interactions between ventral premotor cortex and primary motor cortex during precision grasping in humans. *J Physiol* 2008;586(11):2735-42.
- Davare M, Montague K, Olivier E, Rothwell JC, Lemon RN. Ventral premotor to primary motor cortical interactions during object-driven grasp in humans. *Cortex* 2009;45(9):1050-7.

- Davare M, Kraskov A, Rothwell JC, Lemon RN. Interactions between areas of the cortical grasping network. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21(4):565-70.
- Davey NJ, Romaiguère P, Maskill DW, Ellaway PH. Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol* 1994;477(Pt 2):223-35.
- Della-Maggiore V, Malfait N, Ostry DJ, Paus T. Stimulation of the posterior parietal cortex interferes with arm trajectory adjustments during the learning of new dynamics. *J Neurosci* 2004;24(44):9971-6.
- Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST. Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nat Neurosci* 1999;2(6):563-7.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115(2):255-66.
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2008;586(16):3871-9.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol* 2014;10(10):597-608.
- Dijkhuizen RM, Zaharchuk G, Otte WM. Assessment and modulation of resting-state neural networks after stroke. *Curr Opin Neurol* 2014;27(6):637-43.
- Dominici F, Popa T, Ginanneschi F, Mazzocchio R, Rossi A. Cortico-motoneuronal output to intrinsic hand muscles is differentially influenced by static changes in shoulder positions. *Exp Brain Res* 2005;164(4):500-4.
- Donaldson PH, Rinehart NJ, Enticott PG. Noninvasive stimulation of the temporoparietal junction: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:547-72.
- Doricchi F, Tomaiuolo F. The anatomy of neglect without hemianopia: a key role for parietal-frontal disconnection? *Neuroreport* 2003;14(17):2239-43.
- Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 1991;11(3):667-89.
- Edwards JD, Meehan SK, Linsdell MA, Borich MR, Anbarani K, Jones PW, et al. Changes in thresholds for intracortical excitability in chronic stroke: more than just altered intracortical inhibition. *Restor Neurol Neurosci* 2013;31(6):693-705.
- Eschenbeck P, Vossel S, Weiss PH, Saliger J, Karbe H, Fink GR. Testing for neglect in right-hemispheric stroke patients using a new assessment battery based upon standardized activities of daily living (ADL). *Neuropsychologia* 2010;48(12):3488-96.
- Eysenck MW. Attention and arousal, cognition and performance. Springer-Verlag ; 1982 , 232 p.
- Farne A. Patterns of spontaneous recovery of neglect and associated disorders in acute right brain-damaged patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10):1401-10.
- Fattori P, Raos V, Breveglieri R, Bosco A, Marzocchi N, Galletti C. The dorsomedial pathway is not just for reaching: grasping neurons in the medial parieto-occipital cortex of the macaque monkey. *J Neurosci* 2010;30(1):342-9.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525-46.
- Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Juin 2009. Disponible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC-rapport\\_final-vf.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC-rapport_final-vf.pdf) .
- Fierro B, Brighina F, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Buffa D, et al. Contralateral neglect induced by right posterior parietal rTMS in healthy subjects. *Neuroreport* 2000;11(7):1519-21.
- Filimon F, Nelson JD, Huang R-S, Sereno MI. Multiple parietal reach regions in humans: cortical representations for visual and proprioceptive feedback during on-line reaching. *J Neurosci* 2009;29(9):2961-71.
- Fitzgerald PB, Benitez J, Oxley T, Daskalakis JZ, de Castella AR, Kulkarni J. A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 2005;16(13):1525-8.
- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis JZ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2584-96.
- Fleming MK, Newham DJ, Roberts-Lewis SF, Sorinola IO. Self-perceived utilization of the paretic arm in chronic stroke requires high upper limb functional ability. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(5):918-24.
- Franceschini M, La Porta F, Agosti M, Massucci M. Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *Eur J Phys Rehabil Med* 2010;46(3):389-99.
- Frey SH, Vinton D, Norlund R, Grafton ST. Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Brain* 2005;23(2-3):397-405.
- Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975;7(1):13-31.
- Gaffan D, Hornak J. Visual neglect in the monkey. Representation and disconnection. *Brain* 1997;120 ( Pt 9):1647-57.
- Gallivan JP, McLean DA, Valyear KF, Pettypiece CE, Culham JC. Decoding action intentions from preparatory brain activity in human parieto-frontal networks. *J Neurosci* 2011;31(26):9599-610.

- Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989;11(2):49-54.
- Geng JJ, Vossel S. Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: contextual updating? *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(10 Pt 2):2608-20.
- Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006;129(Pt 3):791-808.
- Gerschlagner W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57(3):449-55.
- Gillebert CR, Mantini D. Functional connectivity in the normal and injured brain. *Neurosci Rev* 2013;19(5):509-22.
- Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, et al. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage* 2013;80:105-24.
- Godefroy O, Duhamel A, Leclerc X, Saint Michel T, Hénon H, Leys D. Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain* 1998;121 ( Pt 8):1545-56.
- Golestani A-M, Tymchuk S, Demchuk A, Goodyear BG, VISION-2 Study Group. Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27(2):153-63.
- Gottsdanker R, Shragg GP. Verification of Donders' subtraction method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1985;11(6):765-76.
- Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005a;31(5):535-51.
- Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve* 2005b;31(5):552-71.
- Graef P, Dadalt MLR, Rodrigués DAM da S, Stein C, Pagnussat A de S. Transcranial magnetic stimulation combined with upper-limb training for improving function after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016;369:149-58.
- Grafton ST. The cognitive neuroscience of prehension: recent developments. *Exp Brain Res* 2010;204(4):475-91.
- Grefkes C, Fink GR. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat* 2005;207(1):3-17.
- Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008;63(2):236-46.
- Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *NeuroImage* 2010;50(1):233-42.
- Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain J Neurol* 2011;134(Pt 5):1264-76.
- Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol* 2014;13(2):206-16.
- Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 2009;19(1):72-8.
- Grol MJ, Majdandzić J, Stephan KE, Verhagen L, Dijkerman HC, Bekkering H, et al. Parieto-frontal connectivity during visually guided grasping. *J Neurosci* 2007;27(44):11877-87.
- Haggard P, Wing A. Coordinated responses following mechanical perturbation of the arm during prehension. *Exp Brain Res* 1995;102(3):483-94.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406(6792):147-50.
- Halligan PW, Marshall JC. Left neglect for near but not far space in man. *Nature* 1991;350(6318):498-500.
- Halligan PW, Marshall JC. Left visuo-spatial neglect: a meaningless entity? *Cortex* 1992;28(4):525-35.
- Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Arai N, Furubayashi T, Inomata-Terada S, et al. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2007;118(12):2672-82.
- Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang* 2011;118(1-2):40-50.
- Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD008862.
- Harris IM, Benito CT, Ruzzoli M, Miniussi C. Effects of right parietal transcranial magnetic stimulation on object identification and orientation judgments. *J Cogn Neurosci* 2008;20(5):916-26.
- He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, Epstein A, Shulman GL, Corbetta M. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron* 2007;53(6):905-18.
- Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain J Neurol* 1993;116 ( Pt 6):1371-85.

- Hecke WV, Emsell L, Sunaert S. Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook. Springer ; 2015 , 442 p.
- Hecke WV, Emsell L. Strategies and Challenges in DTI Analysis. In : Hecke WV, Emsell L, Sunaert S. Diffusion Tensor Imaging. Springer New York ; 2016, p 153-73.
- Heilman KM, Valenstein E. Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Ann Neurol* 1979;5(2):166-70.
- Heilman KM, Van Den Abell T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology* 1980;30(3):327-30.
- Heilman KM, Valenstein E, Watson RT. Neglect and related disorders. In : *Clinical neuropsychology*. 1983 , p 279-336.
- Heilman KM, Bowers D, Coslett HB, Whelan H, Watson RT. Directional hypokinesia: prolonged reaction times for leftward movements in patients with right hemisphere lesions and neglect. *Neurology* 1985;35(6):855-9.
- Hochstenbach J, Donders R, Mulder T, Van Limbeek J, Schoonderwaldt H. Long-term outcome after stroke: a disability-orientated approach. *Int J Rehabil Res* 1996;19(3):189-200.
- Holland D, Kuperman JM, Dale AM. Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in Echo Planar Imaging. *NeuroImage* 2010;50(1):175-83.
- Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 2008;187(2):207-17.
- Hsu W-Y, Cheng C-H, Liao K-K, Lee I-H, Lin Y-Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2012;43(7):1849-57.
- Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45(2):201-6.
- Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 2006;7:73.
- Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(6):489-97.
- Husain M, Kennard C. Distractor-dependent frontal neglect. *Neuropsychologia* 1997;35(6):829-41.
- Husain M, Mattingley JB, Rorden C, Kennard C, Driver J. Distinguishing sensory and motor biases in parietal and frontal neglect. *Brain* 2000;123 ( Pt 8):1643-59.
- Husain M, Rorden C. Non-spatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(1):26-36.
- Inman CS, James GA, Hamann S, Rajendra JK, Pagnoni G, Butler AJ. Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke. *NeuroImage* 2012;59(1):227-37.
- Jacquin-Courtois S, Rode G, Pisella L, Boisson D, Rossetti Y. Wheel-chair driving improvement following visuo-manual prism adaptation. *Cortex* 2008;44(1):90-6.
- Jacquin-Courtois S. Hemi-spatial neglect rehabilitation using non-invasive brain stimulation: or how to modulate the disconnection syndrome? *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58(4):251-8.
- James GA, Lu Z-L, VanMeter JW, Sathian K, Hu XP, Butler AJ. Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis. *Top Stroke Rehabil* 2009;16(4):270-81.
- Jang SH, Chang CH, Lee J, Kim CS, Seo JP, Yeo SS. Functional role of the corticoreticular pathway in chronic stroke patients. *Stroke* 2013;44(4):1099-104.
- Jeannerod M. The timing of natural prehension movements. *J Mot Behav* 1984;16(3):235-54.
- Jeannerod M, Biguer B. [Egocentric reference and represented space]. *Rev Neurol (Paris)* 1989;145(8-9):635-9.
- Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 1995;18(7):314-20.
- Jehkonen M, Ahonen JP, Dastidar P, Koivisto AM, Laippala P, Vilkki J, et al. Visual neglect as a predictor of functional outcome one year after stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;101(3):195-201.
- Jiang Q, Zhang ZG, Chopp M. MRI of stroke recovery. *Stroke* 2010;41(2):410-4.
- Johansen-Berg H, Rushworth MFS, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(22):14518-23.
- Johansen-Berg H, Rushworth MFS. Using diffusion imaging to study human connective anatomy. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:75-94.
- Johansen-Berg H, Scholz J, Stagg CJ. Relevance of Structural Brain Connectivity to Learning and Recovery from Stroke. *Front Syst Neurosci* 2010;4.
- Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage* 2013;73:239-54.
- Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(1):27-32.

- Kalra L, Perez I, Gupta S, Wittink M. The influence of visual neglect on stroke rehabilitation. *Stroke* 1997;28(7):1386-91.
- Kamper DG, McKenna-Cole AN, Kahn LE, Reinkensmeyer DJ. Alterations in reaching after stroke and their relation to movement direction and impairment severity. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(5):702-7.
- Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Non-Invasive Brain Stimulation Improves Paretic Limb Force Production: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulat* 2016;9(5):662-70.
- Karabanov A, Jin S-H, Joutsen A, Poston B, Aizen J, Ellenstein A, et al. Timing-dependent modulation of the posterior parietal cortex-primary motor cortex pathway by sensorimotor training. *J Neurophysiol* 2012;107(11):3190-9.
- Karabanov AN, Chao C-C, Paine R, Hallett M. Mapping Different Intra-Hemispheric Parietal-Motor Networks Using Twin Coil TMS. *Brain Stimulat* 2013;6(3):384-9.
- Karnath HO, Ferber S, Himmelbach M. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature* 2001;411(6840):950-3.
- Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain J Neurol* 2002;125(Pt 2):350-60.
- Karnath H-O, Fruhmann Berger M, Küker W, Rorden C. The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients. *Cereb Cortex* 2004;14(10):1164-72.
- Karnath H-O, Perenin M-T. Cortical control of visually guided reaching: evidence from patients with optic ataxia. *Cereb Cortex* 2005;15(10):1561-9.
- Karnath H-O, Rorden C. The anatomy of spatial neglect. *Neuropsychologia* 2012;50(6):1010-7.
- Kerckhoff G. Spatial hemineglect in humans. *Prog Neurobiol* 2001;63(1):1-27.
- Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(6):833-8.
- Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, El-Hammady DH, Khalifa H, Atta H, et al. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28(8):740-50.
- Killington C, Barr C, Loetscher T, Bradnam LV. Variation in left posterior parietal-motor cortex interhemispheric facilitation following right parietal continuous theta-burst stimulation in healthy adults. *Neuroscience* 2016;330:229-35.
- Kim E-J, Lee B, Jo M-K, Jung K, You H, Lee BH, et al. Directional and spatial motor intentional disorders in patients with right versus left hemisphere strokes. *Neuropsychology* 2013;27(4):428-37.
- Kinsbourne M. A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Trans Am Neurol Assoc* 1970;95:143-6.
- Kinsbourne M. Hemi-neglect and hemisphere rivalry. *Adv Neurol* 1977;18:41-9.
- Kiviniemi V, Kantola J-H, Jauhiainen J, Hyvärinen A, Tervonen O. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage* 2003;19(2 Pt 1):253-60.
- Kleinman JT, Newhart M, Davis C, Heidler-Gary J, Gottesman RF, Hillis AE. Right Hemispatial Neglect: Frequency and Characterization Following Acute Left Hemisphere Stroke. *Brain Cogn* 2007;64(1):50-9.
- Knecht S, Flöel A, Dräger B, Breitenstein C, Sommer J, Henningsen H, et al. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat Neurosci* 2002;5(7):695-9.
- Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, et al. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci* 2007;27(25):6815-22.
- Koch G, Miguel Fernandez Del Olmo, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, et al. Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil transcranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *J Neurosci* 2008a;28(23):5944-53.
- Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Lo Gerfo E, Salerno S, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain J Neurol* 2008b;131(Pt 12):3147-55.
- Koch G, Ruge D, Cheeran B, Fernandez Del Olmo M, Pecchioli C, Marconi B, et al. TMS activation of interhemispheric pathways between the posterior parietal cortex and the contralateral motor cortex. *J Physiol* 2009;587(Pt 17):4281-92.
- Koch G, Cercignani M, Pecchioli C, Versace V, Oliveri M, Caltagirone C, et al. In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *NeuroImage* 2010;51(1):300-12.
- Koch G, Cercignani M, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Versace V, et al. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *J Neurosci* 2011;31(24):8967-75.
- Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, et al.  $\theta$ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 2012;78(1):24-30.
- Koch P, Schulz R, Hummel FC. Structural connectivity analyses in motor recovery research after stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(3):233-44.
- Koch PJ, Hummel FC. Toward precision medicine: tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke. *Curr Opin Neurol* 2017:

- Konen CS, Mruzec REB, Montoya JL, Kastner S. Functional organization of human posterior parietal cortex: grasping- and reaching-related activations relative to topographically organized cortex. *J Neurophysiol* 2013;109(12):2897-908.
- Korczyn AD. Vascular parkinsonism--characteristics, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2015;11(6):319-26.
- Krause V, Bashir S, Pollok B, Caipa A, Schnitzler A, Pascual-Leone A. 1Hz rTMS of the left posterior parietal cortex (PPC) modifies sensorimotor timing. *Neuropsychologia* 2012;50(14):3729-35.
- Kusnir F, Chica AB, Mitsumasu MA, Bartolomeo P. Phasic auditory alerting improves visual conscious perception. *Conscious Cogn* 2011;20(4):1201-10.
- Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJH. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003;34(9):2181-6.
- Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke* 2006;37(9):2348-53.
- LaBerge D, Auclair L, Sieroff E. Preparatory attention: experiment and theory. *Conscious Cogn* 2000;9(3):396-434.
- Lafleur L-P, Tremblay S, Whittingstall K, Lepage J-F. Assessment of Effective Connectivity and Plasticity With Dual-Coil Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulat* 2016;9(3):347-55.
- Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980;30(12):1303-13.
- Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8(8):741-54.
- Laplante D, Degos JD. Motor neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(2):152-8.
- Le A, Niemeier M. A right hemisphere dominance for bimanual grasps. *Exp Brain Res* 2013;224(2):263-73.
- Le A, Vesia M, Yan X, Niemeier M, Crawford JD. The right anterior intraparietal sulcus is critical for bimanual grasping: a TMS study. *Cereb Cortex* 2014;24(10):2591-603.
- Lee D-H, Park JW, Park S-H, Hong C. Have You Ever Seen the Impact of Crossing Fiber in DTI?: Demonstration of the Corticospinal Tract Pathway. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0112045.
- Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR* 2013;34(10):1866-72.
- Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125(11):2150-206.
- Leibovitch FS, Black SE, Caldwell CB, Ebert PL, Ehrlich LE, Szalai JP. Brain-behavior correlations in hemispatial neglect using CT and SPECT: the Sunnybrook Stroke Study. *Neurology* 1998;50(4):901-8.
- Lemberg K, Tscherpel C, Hensel L, Vollmer M, Volz L, Fink G, et al. EP 8. The role of contralesional motor areas in early motor recovery – evidence from event-related (“online”) TMS. *Clin Neurophysiol* 2016;127(9):e235.
- Lemmens RJM, Timmermans AAA, Janssen-Potten YJM, Smeets RJEM, Seelen HAM. Valid and reliable instruments for arm-hand assessment at ICF activity level in persons with hemiplegia: a systematic review. *BMC Neurol* 2012;12:21.
- Li Y, Wu P, Liang F, Huang W. The Microstructural Status of the Corpus Callosum Is Associated with the Degree of Motor Function and Neurological Deficit in Stroke Patients. *PLOS ONE* 2015;10(4):e0122615.
- Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000;23(11):1761-3.
- Liu Y, Rouiller EM. Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 1999;128(1-2):149-59.
- Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006;26(22):6096-102.
- Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher J-F, Marque P, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *NeuroImage* 2003;20(4):2166-80.
- Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Nowak DA. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke. *Prog Brain Res* 2015;218:281-311.
- Lunven M, Thiebaut De Schotten M, Glize B, Migliaccio R, Jacquin-Courtois S, Cotton F, et al. Effector-dependent neglect and splenial disconnection: a spherical deconvolution tractography study. *Exp Brain Res* 2014;232(12):3727-36.
- Lunven M, Schotten MTD, Bourlon C, Duret C, Migliaccio R, Rode G, et al. White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. *Brain* 2015;138(3):746-60.
- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002;113(6):936-43.
- Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005;64(10):1802-4.
- Marzi CA, Miniussi C, Maravita A, Bertolasi L, Zanette G, Rothwell JC, et al. Transcranial magnetic stimulation selectively impairs interhemispheric transfer of visuo-motor information in humans. *Exp Brain Res* 1998;118(3):435-8.

- Massie CL, Malcolm MP, Greene DP, Browning RC. Kinematic motion analysis and muscle activation patterns of continuous reaching in survivors of stroke. *J Mot Behav* 2012;44(3):213-22.
- McCrea PH, Eng JJ, Hodgson AJ. Biomechanics of reaching: Clinical implications for individuals with acquired brain injury. *Disabil Rehabil* 2002;24(10):534-41.
- Meador KJ, Watson RT, Bowers D, Heilman KM. Hypometria with hemispatial and limb motor neglect. *Brain* 1986;109(2):293-305.
- Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain* 2016;139(4):1152-63.
- Mello EA, Cohen LG, Monteiro Dos Anjos S, Conti J, Andrade KNF, Tovar Moll F, et al. Increase in Short-Interval Intracortical Facilitation of the Motor Cortex after Low-Frequency Repetitive Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in the Subacute Phase after Stroke. *Neural Plast* 2015;2015:407320.
- Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981;10(4):309-25.
- Mesulam M-M. Principles of Behavioral Neurology. F.A. Davis ; 1985.
- Michaelsen SM, Jacobs S, Roby-Brami A, Levin MF. Compensation for distal impairments of grasping in adults with hemiparesis. *Exp Brain Res* 2004;157(2):162-73.
- Migliaccio R, Bouhali F, Rastelli F, Ferrieux S, Arbizu C, Vincent S, et al. Damage to the medial motor system in stroke patients with motor neglect. *Front Hum Neurosci* 2014;8.
- Mochizuki H, Huang Y-Z, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 2004;561(Pt 1):331-8.
- Mohapatra S, Harrington R, Chan E, Dromerick AW, Brededa EY, Harris-Love M. Role of contralesional hemisphere in paretic arm reaching in patients with severe arm paresis due to stroke: A preliminary report. *Neurosci Lett* 2016;617:52-8.
- Molenberghs P, Sale MV, Mattingley JB. Is there a critical lesion site for unilateral spatial neglect? A meta-analysis using activation likelihood estimation. *Front Hum Neurosci* 2012;6:78.
- Monaco S, Chen Y, Medendorp WP, Crawford JD, Fiehler K, Henriques DYP. Functional magnetic resonance imaging adaptation reveals the cortical networks for processing grasp-relevant object properties. *Cereb Cortex* 2014;24(6):1540-54.
- Mori S. Basics of diffusion measurement. In : Introduction to Diffusion Tensor Imaging. Amsterdam : Elsevier Science B.V. ; 2007 , p 1-11.
- Morris JH, van Wijck F, Joice S, Donaghy M. Predicting health related quality of life 6 months after stroke: the role of anxiety and upper limb dysfunction. *Disabil Rehabil* 2013;35(4):291-9.
- Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, Rorden C, Pambakian A, Kennard C, et al. The anatomy of visual neglect. *Brain J Neurol* 2003;126(Pt 9):1986-97.
- Mountcastle VB. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 1957;20(4):408-34.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55(3):400-9.
- Müri RM, Bühler R, Heinemann D, Mosimann UP, Felblinger J, Schlaepfer TE, et al. Hemispheric asymmetry in visuospatial attention assessed with transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2002;143(4):426-30.
- Murphy MA, Häger CK. Kinematic analysis of the upper extremity after stroke – how far have we reached and what have we grasped? *Phys Ther Rev* 2015;20(3):137-55.
- Neal JW. The callosal connections of area 7b, PF in the monkey. *Brain Res* 1990;514(1):159-62.
- Ng YS, Stein J, Ning M, Black-Schaffer RM. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke* 2007;38(8):2309-14.
- Ni Z, Chen R. Intracortical Circuits and Their Interactions in Human Primary Motor Cortex. In : Chen R, Rothwell JC, rédacteurs. *Cortical Connectivity*. Springer Berlin Heidelberg ; 2012 , p 49-69.
- Nicolo P, Ptak R, Guggisberg AG. Variability of behavioural responses to transcranial magnetic stimulation: Origins and predictors. *Neuropsychologia* 2015;74:137-44.
- Nieder A, Dehaene S. Representation of number in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:185-208.
- Nijboer TCW, Kollen BJ, Kwakkel G. The impact of recovery of visuo-spatial neglect on motor recovery of the upper paretic limb after stroke. *PloS One* 2014;9(6):e100584.
- Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T. Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury. *Science* 2007;318(5853):1150-5.
- Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008;65(6):741-7.
- Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Müri RM. One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke* 2009;40(8):2791-6.



- O'Shea J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Timing of target discrimination in human frontal eye fields. *J Cogn Neurosci* 2004;16(6):1060-7.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9(1):97-113.
- Oouchi H, Yamada K, Sakai K, Kizu O, Kubota T, Ito H, et al. Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(6):1102-6.
- Ota H, Fujii T, Suzuki K, Fukatsu R, Yamadori A. Dissociation of body-centered and stimulus-centered representations in unilateral neglect. *Neurology* 2001;57(11):2064-9.
- Ovadia-Caro S, Margulies DS, Villringer A. The value of resting-state functional magnetic resonance imaging in stroke. *Stroke* 2014;45(9):2818-24.
- Ozcan A. A new model for diffusion weighted MRI: complete Fourier direct MRI. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE* 2010;2010:2710-3.
- Padberg J, Disbrow E, Krubitzer L. The Organization and Connections of Anterior and Posterior Parietal Cortex in Titi Monkeys: Do New World Monkeys Have an Area 2? *Cereb Cortex* 2005;15(12):1938-63.
- Park C, Chang WH, Ohn SH, Kim ST, Bang OY, Pascual-Leone A, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke* 2011;42(5):1357-62.
- Park E, Kim Y-H, Chang WH, Kwon TG, Shin Y-I. Effects of dual-mode non-invasive brain stimulation on motor function. *Neurosci Lett* 2014;567:24-9.
- Parlatini V, Radua J, Dell'Acqua F, Leslie A, Simmons A, Murphy DG, et al. Functional segregation and integration within fronto-parietal networks. *NeuroImage* 2017;146:367-75.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J Neurol* 1994;117 ( Pt 4):847-58.
- Pastor J, Lafon M, Travé-Massuyès L, Démonet JF, Doyon B, Celsis P. Information processing in large-scale cerebral networks: the causal connectivity approach. *Biol Cybern* 2000;82(1):49-59.
- Pedersen PM, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Hemineglect in acute stroke--incidence and prognostic implications. The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil* 1997;76(2):122-7.
- Pérennou DA, Amblard B, Leblond C, Pélissier J. Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. *Neurosci Lett* 1998;252(2):75-8.
- Petersen SE, Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL. PET studies of parietal involvement in spatial attention: comparison of different task types. *Can J Exp Psychol Rev Can Psychol Exp* 1994;48(2):319-38.
- Pilgramm S, de Haas B, Helm F, Zentgraf K, Stark R, Munzert J, et al. Motor imagery of hand actions: Decoding the content of motor imagery from brain activity in frontal and parietal motor areas. *Hum Brain Mapp* 2016;37(1):81-93.
- Plow EB, Cunningham DA, Varnerin N, Machado A. Rethinking stimulation of the brain in stroke rehabilitation: why higher motor areas might be better alternatives for patients with greater impairments. *Neurosci Rev* 2015;21(3):225-40.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990;13:25-42.
- Ptak R, Schnider A. The Dorsal Attention Network Mediates Orienting toward Behaviorally Relevant Stimuli in Spatial Neglect. *J Neurosci* 2010;30(38):12557-65.
- Ptak R, Schnider A. The attention network of the human brain: relating structural damage associated with spatial neglect to functional imaging correlates of spatial attention. *Neuropsychologia* 2011;49(11):3063-70.
- Puig J, Blasco G, Schlaug G, Stinear CM, Daunis-I-Estadella P, Biarnes C, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology* 2017;59(4):343-51.
- Pustina D, Doucet G, Skidmore C, Sperling M, Tracy J. Contralateral interictal spikes are related to tapetum damage in left temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(9):1406-14.
- Radlinska BA, Blunk Y, Leppert IR, Minuk J, Pike GB, Thiel A. Changes in callosal motor fiber integrity after subcortical stroke of the pyramidal tract. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(8):1515-24.
- Raichle ME. Circulatory and Metabolic Correlates of Brain Function in Normal Humans. In : *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc. ;2011.
- Ramsey LE, Siegel JS, Baldassarre A, Metcalf NV, Zinn K, Shulman GL, et al. Normalization of network connectivity in hemispatial neglect recovery. *Ann Neurol* 2016;80(1):127-41.
- Raos V, Umiltá M-A, Gallese V, Fogassi L. Functional properties of grasping-related neurons in the dorsal premotor area F2 of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 2004;92(4):1990-2002.
- Reep RL, Corwin JV, Cheatwood JL, Van Vleet TM, Heilman KM, Watson RT. A rodent model for investigating the neurobiology of contralateral neglect. *Cogn Behav Neurol* 2004;17(4):191-4.
- Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex* 2011;21(4):756-68.
- Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *NeuroImage* 2012;59(3):2771-82.

- Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol* 2013;591(1):17-31.
- Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 2008;586(2):325-51.
- Rice NJ, Tunik E, Cross ES, Grafton ST. On-line grasp control is mediated by the contralateral hemisphere. *Brain Res* 2007;1175:76-84.
- Ringman JM, Saver JL, Woolson RF, Clarke WR, Adams HP. Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology* 2004;63(3):468-74.
- Rivera-Urbina GN, Batsikadze G, Molero-Chamizo A, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA. Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *Eur J Neurosci* 2015;41(6):845-55.
- Robbins TW. Arousal systems and attentional processes. *Biol Psychol* 1997;45(1-3):57-71.
- Robertson IH, Mattingley JB, Rorden C, Driver J. Phasic alerting of neglect patients overcomes their spatial deficit in visual awareness. *Nature* 1998;395(6698):169-72.
- Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry* 2016;173(3):221-31.
- Roby-Brami A, Feydy A, Combeaud M, Biryukova EV, Bussel B, Levin MF. Motor compensation and recovery for reaching in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2003;107(5):369-81.
- Rode G, Rossetti Y, Perenin M-T, Boisson D. Geographic information has to be spatialized to be neglected: a representational neglect case. *Cortex* 2004;40(2):391-7.
- Rode G, Cotton F, Revol P, Jacquin-Courtois S, Rossetti Y, Bartolomeo P. Representation and disconnection in imaginal neglect. *Neuropsychologia* 2010;48(10):2903-11.
- Rode G, Pagliari C, Huchon L, Rossetti Y, Pisella L. Semiology of neglect: An update. *Ann Phys Rehabil Med* 2016;60(3):177-85.
- Roebroek A, Formisano E, Goebel R. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *NeuroImage* 2005;25(1):230-42.
- Romero Lauro LJ, Rosanova M, Mattavelli G, Convento S, Pisoni A, Opitz A, et al. TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG. *Cortex* 2014;58:99-111.
- Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, Mandelli ML, Bruzzone MG. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(1):180-7.
- Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Olivelli M, Bartalini S, Miniussi C, et al. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol* 2007;118(3):709-16.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-39.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(2):79-92.
- Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P, et al. On the reorganization of sensory hand areas after mono-hemispheric lesion: a functional (MEG)/anatomical (MRI) integrative study. *Brain Res* 1998;782(1-2):153-66.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071-107.
- Rossit S, McAdam T, McLean D, Goodale M, Culham J. fMRI reveals a lower visual field preference for hand actions in human superior parieto-occipital cortex (SPOC) and precuneus. *Cortex* 2013;49(9):2525-41.
- Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007;24(1):31-8.
- Rothwell JC. Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci* 2011;30(5):906-15.
- Rousseaux M, Beis JM, Pradat-Diehl P, Martin Y, Bartolomeo P, Bernati T, et al. [Presenting a battery for assessing spatial neglect. Norms and effects of age, educational level, sex, hand and laterality]. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157(11 Pt 1):1385-400.
- Rousseaux M, Honoré J, Vuilleumier P, Saj A. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology* 2013;81(15):1291-1297.
- Rousseaux M, Allart E, Bernati T, Saj A. Anatomical and psychometric relationships of behavioral neglect in daily living. *Neuropsychologia* 2015;70:64-70.
- Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol* 1890;11(1-2):85-158.17.

- Rüber T, Schlaug G, Lindenberg R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology* 2012;79(6):515-22.
- Rushworth MFS, Taylor PCJ. TMS in the parietal cortex: updating representations for attention and action. *Neuropsychologia* 2006;44(13):2700-16.
- Saj A, Honoré J, Richard C, Coello Y, Bernati T, Rousseaux M. Where is the « straight ahead » in spatial neglect? *Neurology* 2006;67(8):1500-3.
- Saj A, Cojan Y, Vocat R, Luauté J, Vuilleumier P. Prism adaptation enhances activity of intact fronto-parietal areas in both hemispheres in neglect patients. *Cortex* 2013;49(1):107-19.
- Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(3):516-36.
- Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and Primary Motor Cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23(1):393-415.
- Sasaki N, Kakuda W, Abo M. Bilateral high- and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: a comparative study with unilateral high-frequency rTMS. *Brain Inj* 2014;28(13-14):1682-6.
- Saxe R, Wexler A. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia* 2005;43(10):1391-9.
- Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurology* 1980;30(5):509-17.
- Schulz R, Park C-H, Boudrias M-H, Gerloff C, Hummel FC, Ward NS. Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke. *Stroke* 2012;43(8):2248-51.
- Schulz R, Koch P, Zimmerman M, Wessel M, Bönstrup M, Thomalla G, et al. Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke. *Brain J Neurol* 2015;138(Pt 7):1949-60.
- Schulz R, Buchholz A, Frey BM, Bönstrup M, Cheng B, Thomalla G, et al. Enhanced Effective Connectivity Between Primary Motor Cortex and Intraparietal Sulcus in Well-Recovered Stroke Patients. *Stroke* 2016;47(2):482-9.
- Serrien DJ, Ivry RB, Swinnen SP. Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(2):160-6.
- Shields J, Park JE, Srivaniachapoom P, Paine R, Thirugnanasambandam N, Kukke SN, et al. Probing the interaction of the ipsilateral posterior parietal cortex with the premotor cortex using a novel transcranial magnetic stimulation technique. *Clin Neurophysiol* 2016;127(2):1475-80.
- Shomstein S, Lee J, Behrmann M. Top-down and bottom-up attentional guidance: investigating the role of the dorsal and ventral parietal cortices. *Exp Brain Res* 2010;206(2):197-208.
- Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003;148(1):1-16.
- Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T, Rothwell JC. How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex* 2009;45(9):1035-42.
- Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med* 2014;57(8):530-42.
- Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 2005;1(4):e42.
- Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, Allman C, Bosnell RA, Kischka U, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain J Neurol* 2012;135(Pt 1):276-84.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain J Neurol* 2000;123 Pt 3:572-84.
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543(Pt 2):699-708.
- Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain J Neurol* 2012;135(Pt 8):2527-35.
- Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, Henderson TR, Janko NE, Allen NB, et al. Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: application to studies using transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol* 2005;94(6):4520-7.
- Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118(7):1617-25.
- Striemer CL, Chouinard PA, Goodale MA. Programs for action in superior parietal cortex: A triple-pulse TMS investigation. *Neuropsychologia* 2011;49(9):2391-9.
- Struppeler A, Binkofski F, Angerer B, Bernhardt M, Spiegel S, Drzezga A, et al. A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H<sub>2</sub>O<sub>15</sub> study. *NeuroImage* 2007;36 Suppl 2:T174-186.
- Szczepanski SM, Pinsk MA, Douglas MM, Kastner S, Saalman YB. Functional and structural architecture of the human dorsal frontoparietal attention network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(39):15806-11.
- Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H, Fukuyama H. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke. *NeuroImage Clin* 2014;4:201-8.

- Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007;118(2):333-42.
- Taylor PA, Cho K-H, Lin C-P, Biswal BB. Improving DTI tractography by including diagonal tract propagation. *PLoS One* 2012;7(9):e43415.
- Tendler A, Barnea Ygaël N, Roth Y, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) - beyond depression. *Expert Rev Med Devices* 2016;13(10):987-1000.
- Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, Volle E, Lévy R, Dubois B, et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science* 2005;309(5744):2226-8.
- Thiel A, Vahdat S. Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke. *Stroke* 2015;46(1):296-301.
- Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1697-708.
- Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage* 2007;35(4):1459-72.
- Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol* 2012;22(1):53-66.
- Tremblay C, Monetta L, Langlois M, Schneider C. Intermittent Theta-Burst Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex to Promote Metaphor Comprehension in Parkinson Disease: A Case Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(1):74-83.
- Tretriluxana J, Kantak S, Tretriluxana S, Wu AD, Fisher BE. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the non-lesioned hemisphere improves paretic arm reach-to-grasp performance after chronic stroke. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2013;8(2):121-4.
- Tretriluxana J, Kantak S, Tretriluxana S, Wu AD, Fisher BE. Improvement in Paretic Arm Reach-to-Grasp following Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Depends on Object Size: A Pilot Study. *Stroke Res Treat* 2015;2015:498169.
- Trevena JA, Miller J. Cortical movement preparation before and after a conscious decision to move. *Conscious Cogn* 2002;11(2):162-190
- Turella L, Lingnau A. Neural correlates of grasping. *Front Hum Neurosci* 2014;8:
- Uddin LQ, Supekar K, Amin H, Rykhlevskaia E, Nguyen DA, Greicius MD, et al. Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cereb Cortex* 2010;20(11):2636-46.
- Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37(6):703-13.
- Urbanski M, Thiebaut de Schotten M, Rodrigo S, Catani M, Oppenheim C, Touzé E, et al. Brain networks of spatial awareness: evidence from diffusion tensor imaging tractography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):598-601.
- Urbin MA, Hong X, Lang CE, Carter AR. Resting-state functional connectivity and its association with multiple domains of upper-extremity function in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28(8):761-9.
- Uswatte G, Taub E, Morris D, Vignolo M, McCulloch K. Reliability and validity of the upper-extremity Motor Activity Log-14 for measuring real-world arm use. *Stroke* 2005;36(11):2493-6.
- Uswatte G, Taub E, Morris D, Light K, Thompson PA. The Motor Activity Log-28: assessing daily use of the hemiparetic arm after stroke. *Neurology* 2006;67(7):1189-94.
- Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubarid OA. [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167(4):291-316.
- Vallar G, Perani D. The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man. *Neuropsychologia* 1986;24(5):609-22.
- Vallar G, Bello L, Bricolo E, Castellano A, Casarotti A, Falini A, et al. Cerebral correlates of visuospatial neglect: a direct cerebral stimulation study. *Hum Brain Mapp* 2014;35(4):1334-50.
- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85(6):355-64.
- van den Berg FE, Swinnen SP, Wenderoth N. Hemispheric asymmetries of the premotor cortex are task specific as revealed by disruptive TMS during bimanual versus unimanual movements. *Cereb Cortex* 2010;20(12):2842-51.
- van der Lee JH, Beckerman H, Knol DL, de Vet HCW, Bouter LM. Clinimetric properties of the motor activity log for the assessment of arm use in hemiparetic patients. *Stroke* 2004;35(6):1410-4.
- van Meer MPA, van der Marel K, Wang K, Otte WM, El Bouazati S, Roeling TAP, et al. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity. *J Neurosci* 2010;30(11):3964-72.
- Várkuti B, Guan C, Pan Y, Phua KS, Ang KK, Kuah CWK, et al. Resting State Changes in Functional Connectivity Correlate With Movement Recovery for BCI and Robot-Assisted Upper-Extremity Training After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27(1):53-62.

- Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EEH, Ket JCF, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke* 2011;42(5):1482-8.
- Veldsman M, Cumming T, Brodtmann A. Beyond BOLD: optimizing functional imaging in stroke populations. *Hum Brain Mapp* 2015;36(4):1620-36.
- Verhagen L, Dijkerman HC, Grol MJ, Toni I. Perceptuo-motor interactions during prehension movements. *J Neurosci* 2008;28(18):4726-35.
- Vesia M, Prime SL, Yan X, Sergio LE, Crawford JD. Specificity of human parietal saccade and reach regions during transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2010;30(39):13053-65.
- Vesia M, Crawford JD. Specialization of reach function in human posterior parietal cortex. *Exp Brain Res* 2012;221(1):1-18.
- Vesia M, Bolton DA, Mochizuki G, Staines WR, cc. Human parietal and primary motor cortical interactions are selectively modulated during the transport and grip formation of goal-directed hand actions. *Neuropsychologia* 2013;51(3):410-7.
- Vesia M, Barnett-Cowan M, Elahi B, Jegatheeswaran G, Isayama R, Neva JL, et al. Human dorsomedial parieto-motor circuit specifies grasp during the planning of goal-directed hand actions. *Cortex* 2017;92:175-86.
- Vijayaraghavan L, Krishnamoorthy ES, Brown RG, Trimble MR. Abulia: a delphi survey of British neurologists and psychiatrists. *Mov Disord* 2002;17(5):1052-7.
- Vingerhoets G. Contribution of the posterior parietal cortex in reaching, grasping, and using objects and tools. *Front Psychol* 2014;5:151.
- Vogel EK, McCollough AW, Machizawa MG. Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature* 2005;438(7067):500-3.
- Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and Ventral Attention Systems : distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist* 2014;20(2):150-9.
- Wang C-C, Wang C-P, Tsai P-Y, Hsieh C-Y, Chan R-C, Yeh S-C. Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional premotor and primary motor cortices facilitate poststroke motor recovery. *Restor Neurol Neurosci* 2014;32(6):825-35.
- Wang L, Yu C, Chen H, Qin W, He Y, Fan F, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010;133(Pt 4):1224-38.
- Wang LE, Tittgemeyer M, Imperati D, Diekhoff S, Ameli M, Fink GR, et al. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp* 2012;33(12):2941-56.
- Wang X, Pathak S, Stefanescu L, Yeh F-C, Li S, Fernandez-Miranda JC. Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. *Brain Struct Funct* 2016;221(4):2075-92.
- Warbrick T, Rosenberg J, Shah NJ. The relationship between BOLD fMRI response and the underlying white matter as measured by fractional anisotropy (FA): A systematic review. *NeuroImage* 2017:
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain J Neurol* 2003;126(Pt 11):2476-96.
- Ward N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol* 2011;589(Pt 23):5625-32.
- Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 2002;113(7):1165-71.
- Ween JE. Functional imaging of stroke recovery: an ecological review from a neural network perspective with an emphasis on motor systems. *J Neuroimaging* 2008;18(3):227-36.
- Weiduschat N, Habedank B, Lampe B, Poggenborg J, Schuster A, Haupt WF, et al. Localizing Broca's area for transcranial magnetic stimulation: Comparison of surface distance measurements and stereotaxic positioning. *Brain Stimulat* 2009;2(2):93-102.
- Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol* 2003;54(4):464-72.
- Wessel MJ, Zimmerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front Hum Neurosci* 2015;9:265.
- Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012;2(3):125-41.
- Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16(3):258-64.
- Wiesendanger M. Constantin von Monakow (1853-1930): a pioneer in interdisciplinary brain research and a humanist. *C R Biol* 2006;329(5-6):406-18.
- Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulat* 2014;7(3):468-75.
- Wilson B, Cockburn J, Halligan P. Development of a behavioral test of visuospatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1987;68(2):98-102.
- Wischniewski M, Schutter DJLG. Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans. *Brain Stimulat* 2015;8(4):685-92.

- Wischniewski M, Schutter DJLG. Efficacy and time course of paired associative stimulation in cortical plasticity: Implications for neuropsychiatry. *Clin Neurophysiol* 2016;127(1):732-9.
- Wu CY, Wong MK, Lin KC, Chen HC. Effects of task goal and personal preference on seated reaching kinematics after stroke. *Stroke* 2001;32(1):70-6.
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 2000;287(1):37-40.
- Xu H, Qin W, Chen H, Jiang L, Li K, Yu C. Contribution of the Resting-State Functional Connectivity of the Contralateral Primary Sensorimotor Cortex to Motor Recovery after Subcortical Stroke. *PLOS ONE* 2014;9(1):e84729.
- Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan IV, Colle FMC, Meurin FA, Guichard JP, et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke* 2002;33(9):2247-53.
- Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116(4):775-9.
- Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat* 2006;209(3):311-20.
- Zhang L, Xing G, Fan Y, Guo Z, Chen H, Mu Q. Short- and Long-term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Motor Function after Stroke: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rehabil* 2017:0269215517692386.
- Zhang Y, Liu H, Wang L, Yang J, Yan R, Zhang J, et al. Relationship between functional connectivity and motor function assessment in stroke patients with hemiplegia: a resting-state functional MRI study. *Neuroradiology* 2016;58(5):503-11.
- Zheng X, Sun L, Yin D, Jia J, Zhao Z, Jiang Y, et al. The plasticity of intrinsic functional connectivity patterns associated with rehabilitation intervention in chronic stroke patients. *Neuroradiology* 2016;58(4):417-27.
- Zhou Y, Shu N, Liu Y, Song M, Hao Y, Liu H, et al. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):120-32.
- Zhu D, Zhang T, Jiang X, Hu X, Chen H, Yang N, et al. Fusing DTI and fMRI data: a survey of methods and applications. *NeuroImage* 2014;102 Pt 1:184-91.
- Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004;115(8):1717-29.
- Ziemann U. TMS in cognitive neuroscience: virtual lesion and beyond. *Cortex* 2010;46(1):124-7.
- Zomer AH, Brouwer WH. *Clinical Neuropsychology of Attention*. Oxford University Press ; 1994.

## **ANNEXES**

Annexe 1. Article issu de l'étude I : *Allart E, Delval A, Caux-Dedeystere A, Labreuche J, Viard R, Lopes R, Devanne H. Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: A paired-pulse TMS study. Clin Neurophysiol. 2017;128(5):707-15.*

Annexe 2. Article issu de l'étude II : *Allart E, Viard R, Lopes R, Devanne H, Delval A. Influence of motor impairment and spatial neglect on the contralesional posterior parietal cortex functional and structural connectivity in stroke patients. Soumis à Brain Imaging and Behavior.*

# **Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: a paired-pulse TMS study**

Etienne Allart <sup>a,b</sup>, Arnaud Delval <sup>b,c</sup>, Alexandre Caux-Dedeystere <sup>d</sup>, Julien Labreuche <sup>e</sup>, Romain Viard <sup>b,f</sup>, Renaud Lopes <sup>b,f</sup>, Hervé Devanne <sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Neurorehabilitation Unit, Lille University Medical Center, F-59000 Lille, France

<sup>b</sup> Univ. Lille, Inserm U1171-Degenerative and vascular cognitive disorders, F-59000 Lille, France

<sup>c</sup> Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, F-59000 Lille, France

<sup>d</sup> ULCO, URePSSS Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société (EA7369), F-62228 Calais, France

<sup>e</sup> Department of Biostatistics, EA2694--Santé publique: épidémiologie et qualité des soins, Lille University, F-59000 Lille, France

<sup>f</sup> Clinical Imaging Core faCility, Lille University Medical Center, F-59000 Lille, France

## **Corresponding author:**

Dr. Etienne Allart, MD

Neurorehabilitation unit

Hôpital Swynghedauw, CHRU de Lille

Rue André Verhaeghe

F-59037 Lille cedex, France

Tel: +33-320-444871; Fax: +33-320-445832.

[Etienne.allart@chru-lille.fr](mailto:Etienne.allart@chru-lille.fr)

## **Manuscript characteristics**

Word count: (references included)

References:

Figures:

Table:

**Conflicts of interest:** none

**Acknowledgment:** the authors thank David Fraser for editorial support.

**Funding:** this work was funded by the 2013 “hospital fund to assist emergence and structuring of activities and research teams” from the Lille University Medical Center, Lille, France; and the Rehabilitation Center of the Lille University Medical Center.



## **Highlights**

- PPC-M1 connectivity from posterior part of the PPC is disrupted in patients with spatial neglect
- aIPS-M1 connectivity in the contralesional hemisphere is unaffected in stroke patients
- The severity of motor impairment is not correlated with contralesional PPC-M1 connectivity

## **Abbreviations:**

PPC: posterior parietal cortex

PMC: premotor cortex

M1: motor cortex

aIPS: anterior part of the intraparietal sulcus

pIPS: posterior part of the intraparietal sulcus

SPOC: superior parieto-occipital cortex

TMS: transcranial magnetic stimulation

ppTMS: paired-pulse TMS

CS: conditioning stimulus

TS: test stimulus

ISI: interstimulus interval

FDI: first dorsal interosseous

MEP: motor evoked potential

RMT: resting motor threshold

N+: neglect patients

N-: non-neglect patients

FMA-UE: upper extremity subsection of the Fugl-Meyer Assessment

MAL-14: 14-item Motor Activity Log questionnaire

## **Abstract**

*Objectives:* To assess the contralesional connectivity between the posterior parietal cortex (PPC) and the motor cortex (M1) in stroke patients, and to probe putative relationships with spatial neglect and motor impairment.

*Methods:* In 12 right-side stroke patients and 12 age-matched healthy controls, we used paired-pulse transcranial magnetic stimulation to assess the contralesional connectivity between three left-side PPC sites (the anterior intraparietal sulcus (aIPS), the posterior intraparietal sulcus and the superior parieto-occipital cortex (SPOC)) and M1. The interstimulus interval (ISI) was set to 4 or 6 ms.

*Results:* Although there were no differences between the stroke patient group and the controls, a subgroup analysis showed that stimulation over the SPOC with an ISI of 6 ms facilitated motor-evoked potential responses in patients with neglect (and especially those with severe peripersonal neglect), relative to non-neglect patients. With an ISI of 4 ms, the aIPS exerted an inhibitory influence on M1 in all subjects. The severity of motor impairment was not associated with PPC-M1 connectivity.

*Conclusions:* aIPS-M1 connectivity seems to be unaffected in stroke patients, whereas connectivity from the most posterior parts of the parietal cortex depends on the patient's neglect status.

*Significance:* These results provide insight into post-stroke changes in contralesional PPC-M1 connectivity.

**Keywords:** stroke; parietal cortex; transcranial magnetic stimulation; connectivity; spatial neglect; motor impairment

## 1. Introduction

Stroke is the main cause of acquired disability in adults. Upper limb paresis is one of the most frequent symptoms after stroke; the recovery of upper limb function is often problematic but constitutes a key factor in personal autonomy. Spatial neglect (defined as a failure to acknowledge or explore stimuli towards the contralesional side) (Heilman et al. 2000) is another challenging consequence of stroke, since it slows recovery and impairs activities of daily living (Di Monaco et al. 2011). In fact, spatial neglect is a frequent consequence of lesions in the right hemisphere - especially those affecting the inferior parietal, temporoparietal and superior parietal territories (Mort et al. 2003; Verdon et al. 2010; Molenberghs et al. 2012; Rousseaux et al. 2013). As a sensory-motor interface and a key structure in movement planning and control, the posterior parietal cortex (PPC) may play a role in post-stroke cerebral plasticity and recovery from both upper limb paresis and spatial neglect (Buneo and Andersen 2006),.

Parietofrontal networks (comprising the PPC, the premotor cortex (PMC) and the primary motor cortex (M1)) are significantly involved in the planning and online control of visually guided movements (Buneo and Andersen 2006; Filimon 2010; Davare et al. 2011; Vesia et al. 2013). More specifically, the most anterior structures of the PPC (i.e. the anterior part of the intraparietal sulcus (aIPS) and the supramarginal gyrus) are connected to the ventral PMC and control the grasping phase of movements (Davare et al. 2007; Koch et al. 2007, 2008a; Cavina-Pratesi et al. 2010; Koch et al. 2010; Vesia et al. 2013). In contrast, the most posterior structures in the PPC (i.e. the posterior part of the intraparietal sulcus (pIPS) and the adjacent cortical structures in the superior and inferior parietal lobule (the superior parieto-occipital cortex (SPOC) and the angular gyrus) are connected to the dorsal PMC and control the reaching phase (Makris et al. 2005; Koch et al. 2007, 2008a; Busan et al. 2009; Cavina-Pratesi et al. 2010; Karabanov et al. 2013; Vesia et al. 2013). Most of these findings on PPC-M1 functional connectivity come from paired-pulse transcranial magnetic stimulation (ppTMS) studies (for a review, see (Rothwell 2011)). At rest or just before movement initiation, a test stimulus (TS) is delivered to M1 a few milliseconds after a conditioning stimulus (CS) has been delivered to the PPC. Various studies of PPC-M1 connectivity in the left hemisphere have been performed in right-handed, healthy controls at rest. Depending on the intensity of CS and the length of the interstimulus interval (ISI, between the CS and the TS), one can variously observe an inhibitory influence of the CS when the latter is applied over the aIPS with an ISI of 4 ms (Koch et al. 2007; Karabanov et al. 2013; Vesia et al. 2013), a potentiating influence when the CS was applied over the pIPS (Koch et al. 2007; Karabanov et al. 2013), and the lack of an effect when the CS was applied over the SPOC (Vesia et al. 2013). However, SPOC-M1 connectivity may become functional during arm movements toward a target (Vesia et al, 2013).

Furthermore, transcallosal interparietal functional connections are asymmetric in right-handed healthy controls; the right PPC inhibits contralateral parietofrontal connections more strongly than the left PPC does (Koch et al. 2011). As a consequence, post-stroke neglect might result from the loss of interhemispheric balance between the right and left PPCs; this hypothesis is supported by the results of

imaging studies in stroke patients (Rode et al. 2010; Bozzali et al. 2012; Lunven et al. 2015) and ppTMS studies in which contralesional (left) PPC-M1 connectivity was greater in right-handed patients with left spatial neglect than in patients without neglect or in healthy controls (Koch et al. 2008b, 2012). Subsequently, the application of repetitive TMS to the left PPC gave encouraging results in terms of recovery from peripersonal and behavioral neglect (for a review, see (Jacquin-Courtois 2015)). In these ppTMS studies, however, the CS was applied over the pIPS with a broad figure-of-eight coil; this probably activated posterior structures in the superior and inferior parietal lobules. Finally, a growing body of literature data suggests that parietofrontal networks are involved in post-stroke recovery from motor impairment (Inman et al. 2012; Schulz et al. 2015, 2016).

In summary, the PPC and the associated parietomotor networks are key structures not only for gesture planning and control but also for spatial representations. Parietofrontal networks seems to be involved in the genesis of spatial neglect and may be related to motor recovery - making the PPC a possible target for therapeutic modulation by non-invasive brain stimulation techniques. However, functional specialization has been evidenced for subregions of the PPC in humans, and little is known about this aspect in stroke patients. Indeed, to the best of our knowledge, contralesional connections between subregions of the PPC (the aIPS, pIPS and SPOC) and M1 have not previously been studied in stroke patients.

Hence, the primary objective of the present study was to compare left PPC-M1 connectivity in right hemispheric stroke patients and in healthy controls by using a ppTMS protocol to assess the effect of a CS (applied over the aIPS, pIPS and SPOC) on M1 excitability. The secondary objective was to assess the relationship between spatial neglect and motor impairment on one hand and left (contralesional) PPC-M1 connectivity on the other.

## **2. Methods**

### 2.1 Study participants

Patients were recruited from among in- and outpatients in the Neurorehabilitation Unit at Lille University Medical Center (Lille, France) between August 2014 and February 2016. We included 12 stroke patients who had suffered a single right ischemic or hemorrhagic hemispheric stroke (diagnosed by MRI) and had displayed left hemiparesis for at least 6 months before inclusion. The presence of spatial neglect was not an inclusion criterion but was assessed in all included patients (see 2.5). We also included 12 healthy age-matched healthy controls. We excluded patients with bilateral lesions, those who were unable to consent to or understand the study protocol due to language, cognitive or psychiatric disorders, and those presenting contraindications to TMS or MRI. All participants were right-handed, according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971), and gave their informed written consent to participation. The study was approved by the local investigational review board (*Comité de*

*protection des personnes Nord Ouest IV*, Lille, France; reference 2013-A01766-39), and was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

## 2.2 Experimental procedures

The participants were seated in a comfortable chair, with their right forearm resting on a second chair (the height of which could be adjusted). They were told to keep their arm still throughout the experimental session. As the first dorsal interosseous (FDI) muscle is activated during both phases of prehension movements (Koch et al. 2008a; Davare et al. 2009), motor evoked potentials (MEPs) were recorded at this site. Electromyographic (EMG) activity was recorded with Ag–AgCl surface electrodes in a belly-tendon montage. The electrodes were positioned over the body of the muscle and the first metacarpophalangeal joint. A ground electrode was attached to the wrist. The EMG signals were amplified ( $\times 1000$ ), high-pass filtered at 10 Hz, low-pass filtered at 1000 Hz (Digitimer, Hertfordshire, UK) and then sampling at 2 kHz (1401 MicroMKII device; Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Data were stored for subsequent off-line analysis using SIGNAL software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

## 2.3 Transcranial magnetic stimulation

We used a previously described ppTMS technique to study PPC-M1 interactions in the left hemisphere (for a review, see (Rothwell 2011)). The CS was delivered at 90% of the resting motor threshold (RMT) using a figure-of-eight coil (PMD 25 decentral, Mag&More, Munich, Germany; inner diameter 25mm) connected to a PowerMag100 stimulator (Mag&More). The RMT was defined as the lowest possible stimulus intensity required to elicit MEPs with a  $>50 \mu\text{V}$  peak-to-peak in at least 5 out of 10 trials when participants kept the FDI relaxed in both hands (Rossini et al. 1994). The coil was held tangentially to the scalp surface and was turned slightly anticlockwise (by  $15^\circ$ ) to induce a posterior-anterior-directed current in the underlying cortical tissue (Fig. 1a). The TS was delivered over M1 of the left hemisphere using a Magstim 200 stimulator (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK), at an intensity that evoked MEPs with a  $\sim 1 \text{ mV}$  peak-to-peak amplitude in the control condition. We placed a figure-of-eight coil (Magstim Alpha Branding Iron, The Magstim Company Ltd; external diameter: 50mm) tangentially to the scalp at an angle of  $45^\circ$  to the mid-sagittal line, in order to induce a posterior-anterior-directed current across the central sulcus (Fig. 1a). The coils were held on to the scalp surface by articulated arms. The ISI was set to 4 ms or 6 ms. At each site over the PPC, three conditions were tested in pseudorandom order: the TS alone (the control condition) and the combined CS-TS condition with the two ISIs. Eight responses were recorded for each condition, giving a total of 24 responses for each PPC site. The inter-trial interval was set to  $5 \pm 1 \text{ s}$ .

## 2.4 Localization of brain sites

The scalp location for M1 was defined as the point at which stimulation evoked the largest MEP in the right FDI. We used a stereotaxic neuronavigation system (eXimia<sup>®</sup> TMS, Nexstim, Helsinki, Finland) to accurately identify each PPC stimulation site and monitor the TMS coil position. Before the TMS session, participants underwent MRI on a 3T machine (Achieva, Philips Medical Imaging, Best, The Netherlands) equipped with an eight-channel head coil. Volumetric T1-weighted images were acquired with a magnetization-prepared gradient echo sequence (voxel size: 0.750 x 0.727 x 0.727 mm<sup>3</sup>; repetition time 10.4 ms; echo time 4.76 ms; matrix size: 214 x 352 x 352 voxels). With regard to individual anatomical landmarks, we selected the three regions of interest within the PPC (the aIPS, pIPS and SPOC; Fig. 1b). The aIPS was defined as the region located over the intersection between the postcentral sulcus and intraparietal sulcus (Frey et al. 2005). The pIPS was situated over the intraparietal sulcus (Karabanov et al. 2013). The SPOC was defined as the region along the medial surface of the parietal lobe, anterior to the parieto-occipital sulcus, posterior to the subparietal sulcus and medial to the intraparietal sulcus (Vesia et al. 2013).

## 2.5 Clinical assessment

Patients were classified as suffering from spatial neglect (“N+”) or not (“N-”) with regard to their performance in the three tests described hereafter. Peripersonal neglect was first assessed using the bells test (Gauthier et al. 1989). In this test, participants have to identify 35 bell symbols distributed throughout a field of other symbols. Patients were considered to display peripersonal spatial neglect if they omitted at least 6 bells (Gauthier et al. 1989; Rousseaux et al. 2001). Personal (body) neglect was assessed with the fluff test (cut-off score:  $\leq 13$ ), which consists in removing targets attached to the front of the participant’s clothes (Cocchini et al. 2001). Lastly, behavioral neglect was assessed via the examiner’s part of the Catherine Bergego Scale (cut-off score:  $> 10$ ) (Azouvi et al. 2003).

Motor impairment was assessed via the upper extremity subsection of the Fugl-Meyer Assessment (FMA-UE), which comprises the motor function of the upper arm, wrist and hand, and overall coordination (Fugl-Meyer et al. 1975). The 14-item Motor Activity Log questionnaire (MAL-14) was used to measure upper limb function in daily life; participants have to rate the amount and quality of movement of the paretic arm when completing 14 activities of daily living (Uswatte et al. 2005).

## 2.6 Statistical analysis

Peak-to-peak MEP amplitude was analyzed as the raw data for each condition (TS and CS-TS at each ISI) and (after normalization) as a proportion of the MEP recorded under control conditions (delivery of the TS alone) during the same block of trials. The normality of the data distribution was checked with a Shapiro-Wilk test and Q-Q plots. Intergroup comparisons of demographic and stroke-

related variables were performed using Student's t test (or the Mann-Whitney U test, for non-normally distributed data) for quantitative variables and Fisher's exact test for qualitative variables.

To study inter- and intragroup differences, we used linear mixed models for repeated measures (using an unstructured covariance pattern model, with restricted maximum likelihood approach as the estimation method) to take account of the correlation between repeated measures within the same subjects. For each linear mixed model, we checked the normality and homoscedasticity of the residuals. To study intergroup differences in PPC-M1 connectivity, we first compared the normalized MEP amplitude at each PPC site in healthy controls vs. the whole stroke patient population (i.e. the study's primary objective). In these models, the dependent variable was the normalized MEP amplitude and the fixed effects were the group (healthy controls vs. patients), the ISI (4 ms vs. 6 ms) and the group x ISI interaction. We next compared the normalized MEP amplitude at each PPC site among stroke patients (as a function of N+ vs. N- status), using the same linear mixed model approach. In both analyses, post-hoc comparisons at each ISI were performed (using linear contrasts with Bonferroni correction) whenever the group x ISI interaction was statistically significant.

To study intragroup differences in PPC-M1 connectivity (i.e. to determine whether the MEP in the CS-TS conditions differed from the TS condition in each group: healthy controls, the whole stroke patient population, N+ patients, and N- patients) for the three different PPC sites, we also computed separate linear mixed models in which the raw MEP amplitude was the dependent variable, and the condition (TS, and CS-TS at ISIs of 4 and 6 ms) was the fixed effect. Whenever the effect of condition was significant, post-hoc comparisons of TS vs. each CS-TS condition were performed (using linear contrasts with Bonferroni correction).

Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate the respective associations between the severity of spatial neglect, upper limb function and motor impairment on one hand and contralesional PPC-M1 connectivity on the other.

The threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$ . All tests were two-tailed. All statistical analyses were performed with SAS software (version 9.3, SAS Institute, Cary, NC).

### **3. Results**

#### **3.1 Patients**

The characteristics of the study population are summarized in Table 1. Six of the 12 patients presented symptoms of spatial neglect. There were no significant differences between patients and healthy controls in terms of the mean age and the gender ratio. Even though N+ patients had slightly higher FMA-UE scores and were slightly older than N- patients, the intergroup differences were not statistically significant (FMA-UE score:  $p = 0.199$ ; age:  $p = 0.108$ ; also disease duration:  $p = 0.378$ ).

As seen on overlap maps (Fig. 2), the lesions were more widespread in the neglect group (mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM) volume =  $134888 \pm 52085$  voxels in the N+ group and  $29444 \pm$

25349 in the N- group;  $p=0.015$ ) and were more likely to involve the parietal lobe. There was less lesion overlap in the N- group.

The ppTMS protocol was not performed for the aIPS in 2 patients (one in each group) and 4 healthy controls because this structure was too close to M1 (due to skull size) and so the coils could not be placed properly.

### 3.2 The RMT and the M1 stimulation intensity

The RMT for the left M1 (used to calibrate the intensity of the CS) was  $65.3 \pm 12.7\%$  of the maximum stimulator output in the patients ( $70 \pm 14.5\%$  in N+ and  $60.7 \pm 9.7\%$  in N-) and  $63.1 \pm 10.3\%$  of the maximum stimulator output in healthy controls (Fig. 3a); the intergroup difference was not statistically significant. Likewise, there was no significant intergroup difference in the TS intensity needed to elicit a 1 mV MEP in the control condition (Fig. 3b) or the MEP amplitude elicited in the control condition (TS) at any PPC site.

### 3.3 Intergroup differences in PPC-M1 connectivity

In the linear mixed models comparing all stroke patients with healthy controls, we did not observe any significant intergroup differences (group effect:  $p=0.53$ ; ISI x group interaction:  $p=0.98$ ). Only a significant effect of the ISI on aIPS-M1 connectivity was observed ( $p=0.005$ ) (Fig 4a). This indicated that MEP suppression was greater at an ISI of 4 ms than at 6 ms in all subjects, regardless of their group. Furthermore, we did not find any differences between the N+ and N- groups (group effect:  $p=0.47$ ; ISI x group interaction:  $p=0.51$ ); only a non-significant difference between the two ISIs was observed ( $p=0.066$ ) (Fig 4b).

When comparing SPOC-M1 connectivity in the stroke patient population vs. healthy controls, the effects of group and ISI were not significant (group effect:  $p=0.51$ ; ISI effect:  $p=0.083$ ; ISI x group interaction:  $p=0.56$ ) (Fig 4e). Interestingly, when comparing N+ and N- patients, the ISI x group interaction was significant ( $p=0.005$ ). Post-hoc comparisons showed that when the CS was applied over the SPOC after an ISI of 6 ms, N+ patients showed stronger facilitation than N- patients (Bonferroni-adjusted  $p=0.016$ ) (Fig. 4f).

For pIPS-M1 connectivity, we did not find any group or ISI effects when comparing either the whole stroke patient population with healthy controls (group effect:  $p=0.15$ ; ISI effect:  $p=0.81$ ; ISI x group interaction:  $p=0.67$ ) or when comparing N+ patients with N- patients (group effect:  $p=0.20$ ; ISI effect:  $p=0.65$ ; ISI x group interaction:  $p=0.55$ ). (Fig 4c,d).

### 3.4 Intragroup differences in PPC-M1 connectivity

When comparing the non-normalized MEP amplitudes under the three conditions (TS alone vs. CS-TS at each ISI), a significant difference in aIPS-M1 connectivity was observed for healthy controls



( $p=0.05$ ), the whole stroke patient population ( $p=0.028$ ) and N+ patients ( $p=0.015$ ) but not for N- patients ( $p=0.22$ ). Post-hoc comparisons revealed significant MEP suppression at an ISI of 4ms for healthy controls, the whole stroke patient population, and the N+ group (Bonferroni-adjusted  $p<0.05$ , Fig 4a,b). A main effect of condition on SPOC-M1 connectivity was only found in N+ patients ( $p=0.028$ ), in whom connectivity was significantly facilitated at an ISI of 6 ms (Bonferroni-adjusted  $p=0.037$ ) (Fig 4f). As with the intergroup comparisons, we did not find any difference between TS and CS-TS modalities after applying the CS over the pIPS ( $p>0.30$  for all comparisons) (Fig 4c,d).

### 3.5 Relationships between PPC-M1 connectivity and clinical assessments

As SPOC-M1 connectivity at an ISI of 6 ms discriminated between N+ and N- patients, we chose this interval to study the association between the severity of neglect and PPC-M1 connectivity. Interestingly, patients who presented with more severe peripersonal neglect tended to show stronger MEP facilitation; indeed, the number of omissions in the bells test was significantly correlated with the degree of facilitation induced by PPC conditioning ( $r=0.841$ ;  $p=0.036$ ) (Fig 5). No such association was found for personal neglect (i.e. performance in the fluff test) and behavioral neglect (i.e. with the Catherine Bergego Scale).

Lastly, neither the degree of motor impairment (as assessed by the total FMA-UE score) nor upper limb function (as assessed by the MAL-14 score) was associated with contralesional PPC-M1 connectivity when analyzing either the whole patient group or the N+ and N- subgroups separately. Likewise, the FMA-UE subscores for proximal motor function (volitional movements) and distal motor function (wrist and hand movements) were not correlated with PPC-M1 connectivity when the CS was applied to the posterior sites (the pIPS and the SPOC) and the anterior site (the aIPS), respectively.

## **4. Discussion**

The present study is the first to have evaluated contralesional (left-side) PPC-M1 connectivity at rest in stroke patients by precisely targeting three subparts of the PPC, i.e. an anterior region (the aIPS) and two posterior regions (the SPOC and the pIPS). Although there were no intergroup differences when comparing the patients as a whole (regardless of their neglect status) with healthy controls, we demonstrated that applying CS over the SPOC at an ISI of 6 ms facilitated MEP responses in the N+ group but not in the N- group or healthy controls - especially when peripersonal neglect was severe. Furthermore, ppTMS of the aIPS exerted an inhibitory influence on M1 in both patients and healthy controls. Lastly, the severity of motor impairment was not associated with PPC-M1 connectivity.

### 4.1 Functional connectivity between posterior regions of the PPC and M1

Our results highlighted the fact that neglect status must be taken into account when assessing contralesional PPC-M1 connectivity at posterior PPC sites (the pIPS and the SPOC). Previous work has already shown that connectivity between the posterior part of the PPC and M1 is modified not only in the contralesional hemisphere of stroke patients with neglect (Koch et al. 2008b, 2012) but also in healthy controls (relative to a control condition) as a result of asymmetric interparietal functional connections (Koch et al. 2011). However, Koch et al. only studied the pIPS as the target for the CS. In the present study (and in contrast to previous works (Koch et al. 2008b, 2012)), we did not observe hyperexcitability in pIPS-M1 networks in either patients or healthy controls but did evidence hyperexcitability of parietomotor connections in the N+ group when the CS was applied over the SPOC after an ISI of 6 ms. Koch et al. applied the CS over the pIPS (either located by the EEG coordinates or by neuronavigation) using a broad TMS coil; this would have modulated cortical regions over the angular gyrus and the posterior part of the superior parietal lobule. In the present study, we used a much smaller coil and thus produced a much narrower stimulation field. Furthermore, we placed the coil over the sulcus (Karabanov et al. 2013) and not over the superior part of the angular gyrus – in contrast to previous studies (Koch et al. 2008b, 2011, 2012). Accordingly, the regions bordering the sulcus (the angular gyrus and superior parietal lobule) would have been less modulated; this may be why we did not observe any effect when stimulating the pIPS. Moreover, the SPOC is close to the pIPS, and both regions are involved in planning and controlling visually-guided reaching movements – albeit with their own specific features (the encoding of reach goals for the SPOC, and reach vectors for the pIPS (Vesia et al. 2010)). Both regions produced the same facilitation pattern in ppTMS protocols when the CS was applied during movement planning (Koch et al. 2008a, 2010; Vesia et al. 2013). In a more integrated analysis, both the SPOC and the pIPS are posterior nodes in the dorsal attentional network. This network is known to mediate the top-down, guided, voluntary allocation of attention to location or features (Corbetta and Shulman 2002; Szczepanski et al. 2013; Vossel et al. 2014). Dysfunction to the dorsal attentional network – whether caused either directly (Ptak and Schnider 2010, 2011) or indirectly (by damage to the ventral attentional network; Corbetta and Shulman 2011) - is thought to be one of the mechanisms underlying spatial neglect. Finally, if lesions in the inferior parietal lobule or the superior temporal gyrus tend to lead to neglect whereas damage to the superior parietal lobule leads to optic ataxia (Vallar and Perani 1986), lesions to the IPS and superior parietal lobule lesions can be also involved in neglect (Molenberghs et al. 2012). Taken as a whole, these arguments strengthen the hypothesis whereby SPOC hyperexcitability in N+ patients is related to neglect (as pIPS-M1 hyperexcitability was seen to be related to neglect in earlier studies).

Interestingly (and even though this result should be interpreted with caution, in view of the small number of patients with neglect), the amount of facilitation induced by the conditioning of SPOC at an ISI of 6 ms was correlated with the severity of peripersonal spatial neglect but not with personal or behavioral neglect. Koch et al. reported an association with peripersonal neglect when the CS was applied over the pIPS (Koch et al. 2008b), whereas fMRI studies have extended these links to behavioral

neglect (Baldassarre et al. 2014; Ramsey et al. 2016). With regard to the specific function of the posterior regions of PPC, it would be interesting to study the motor component of neglect (directional hypokinesia), i.e. an impairment in initiating or completing movements in the leftward direction (Heilman et al. 1985; Kim et al. 2013). The lack of correlation between PPC-M1 connectivity and personal neglect is not surprising, as they represent two different entities that are sometimes but not always associated. Spatial attention is less involved in body perception, and the neuroanatomical correlates of personal neglect are different from those of peripersonal neglect (Baas et al. 2011; Rousseaux et al. 2015). Hence, in addition to the lesion site (as discussed above) and as already suggested in the literature (Koch et al. 2008b), the neglect subtype is another important factor to be taken into account when seeking to interpret abnormal PPC-M1 connectivity in patients with neglect. On the clinical level, the SPOC may be an alternative to the pIPS as a target for non-invasive brain stimulation protocols aimed at reducing left parietal hyperexcitability in patients with spatial neglect. Nevertheless, the results of the present pilot study must first be confirmed and extended.

#### 4.2 Functional connectivity between aIPS and M1

Our data indicated that contralesional aIPS-M1 connectivity was maintained after stroke and was not influenced by spatial neglect. This result is not surprising, since anterior regions of the PPC are brought into play in the grasping phase of upper limb movements but are not involved in encoding and controlling reaching movements and thus the integration of the contralateral workspace. Furthermore, lesions in the anterior part of PPC are not a cause of neglect in stroke patients.

PPC-M1 connectivity was not correlated (whatever the target for the CS) with the severity of motor impairment and upper limb function. We hypothesize that contralesional PPC-M1 connectivity may be indirectly modified (via interhemispheric connections) in the lesioned hemisphere in parietic patients. Indeed, recent imaging studies have highlighted a potential association between resting state connectivity in the parietofrontal networks of the lesioned hemisphere (especially the connectivity from the aIPS) and residual motor function in stroke patients, together with the involvement of these networks in motor recovery (Inman et al. 2012; Schulz et al. 2015, 2016). In the future, the analysis of ipsilesional aIPS-M1 connectivity using a ppTMS protocol might be of greater relevance to the link between parietomotor connectivity and motor recovery.

#### 4.3 Possible mechanisms underlying changes in PPC-M1 connectivity

The most widely accepted explanation for contralesional PPC-M1 hyperexcitability in neglect patients is based on the notion of interhemispheric rivalry; the imbalance concerns homotopic regions of the two hemispheres, rather than the whole lesioned hemisphere. Unsurprisingly, we found that lesions of the parietal lobe were more frequent in N+ patients, since these lesions often cause neglect and directly affect the interhemispheric balance. However, one must also bear in mind that remote lesions in the downstream structures of parietofrontal networks might also alter the PPC's

interhemispheric balance – especially in cases of damage to the ventral attentional network (Corbetta and Shulman 2011; Lunven et al. 2015). The influence of the lesion site on the amount of interhemispheric imbalance (and thus on the hyperexcitability of PPC-M1 connectivity in the contralesional hemisphere) has not yet been explored. The small number of patients in the N+ group prevented us from performing this analysis in the present study. In the future, this question could be addressed by measuring PPC-M1 connectivity as a function of whether the neglect patient's lesion includes parietal areas. Moreover, ppTMS protocols can only study connections from parietal areas to motor areas; it might be interesting to use functional imaging or TMS-EEG to study the connectivity of other parietofrontal networks in general and direct connections to premotor areas (i.e. the ventral and dorsal PMC) in particular.

One can also speculate as to whether M1 excitability has a role in changes in PPC-M1 connectivity. As already reported in acute and chronic stroke patients, we found that the RMT for the contralesional hemisphere was similar when comparing the stroke group with healthy controls and when comparing N+ patients with N- patients (Liepert et al. 2000; Manganotti et al. 2002); this indicated that PPC-M1 abnormalities in patients were probably not due to changes in the excitability of the corticomotoneuronal cells located in the primary motor cortex. Although the PPC neurons' mechanisms of action on M1 are poorly understood, it has been suggested that (i) there are direct, functional connections between several PPC regions and M1 (Koch et al, 2007) and (ii) MEP facilitation would arise from interaction with late I-wave circuits. Other researchers have shown that local inhibitory and excitatory interneurons may be dysfunctional in the contralesional hemisphere following stroke (Edwards et al, 2013; Mello et al, 2015). It is therefore conceivable that the changes in the posterior PPC's influence on M1 excitability observed after stroke could also be due to dysfunction in M1 interneuron circuits.

#### 4.4 Study limitations

The present study suffered from several limitations. Firstly, the sample size was small (particularly in the N+ subgroup); this may have led to a lack of statistical power when studying the influence of spatial neglect and may possibly have biased the correlations. Secondly, it should be borne in mind that the number of LMMs was high, and so we cannot rule out false positives. Thirdly, the patient population was quite heterogeneous with regard to disease characteristics. To reduce this heterogeneity, we included only chronic stroke patients. However, this choice complicated the inclusion of patients with neglect because this impairment often disappears in the months following stroke. Moreover, despite our use of small coils, a lack of space prevented proper coil placement over the aIPS in 6 participants (2 stroke patients and 4 healthy controls); surprisingly, only one previous study has reported this type of problem (Karabanov et al. 2013). Lastly, we decided to study connectivity at 2 ISIs (4 and 6 ms) only; this was done to reduce the numbers of comparisons and because PPC-M1 connectivity at these intervals was modified at rest in both stroke patients and healthy controls

(depending on the PPC site). However, we cannot rule out the possible occurrence of PPC-M1 connectivity at longer ISIs. Even though these limitations emphasize that our present findings are hypothesis-generating and need to be replicated in larger studies, our present results open up new perspectives in the assessment of parietomotor connectivity after stroke.

## 5. Conclusions

Contralesional aIPS-M1 connectivity seems to be unaffected in stroke patients, whereas connectivity from the most caudal sites in the PPC was disrupted in patients with spatial neglect. In particular, SPOC-M1 connectivity in the contralesional hemisphere was higher in post-stroke neglect patients (and particularly those presenting with peripersonal neglect). This finding provides potentially important insight into the contribution of interhemispheric rivalry to the physiopathology of neglect, which may be correlated with the functional status of connections between the most caudal sites in the PPC and motor areas. In the contrary, motor impairment did not seem to depend on PPC-M1 connectivity at rest.

## References

- Azouvi P, Olivier S, de Montety G, Samuel C, Louis-Dreyfus A, Tesio L. Behavioral assessment of unilateral neglect: study of the psychometric properties of the Catherine Bergego Scale. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:51–7.
- Baas U, de Haan B, Grässli T, Karnath H-O, Mueri R, Perrig WJ, et al. Personal neglect—a disorder of body representation? *Neuropsychologia* 2011;49:898–905.
- Baldassarre A, Ramsey L, Hacker CL, Callejas A, Astafiev SV, Metcalf NV, et al. Large-scale changes in network interactions as a physiological signature of spatial neglect. *Brain J Neurol* 2014;137:3267–83.
- Bozzali M, Mastropasqua C, Cercignani M, Giulietti G, Bonni S, Caltagirone C, et al. Microstructural damage of the posterior corpus callosum contributes to the clinical severity of neglect. *PLoS One* 2012;7:e48079.
- Buneo CA, Andersen RA. The posterior parietal cortex: Sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia* 2006;44:2594–606.
- Busan P, Barbera C, Semenic M, Monti F, Pizzolato G, Pelamatti G, et al. Effect of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) on Parietal and Premotor Cortex during Planning of Reaching Movements. Lu B, editor. *PLoS ONE* 2009;27:e4621.
- Cavina-Pratesi C, Monaco S, Fattori P, Galletti C, McAdam TD, Quinlan DJ, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging Reveals the Neural Substrates of Arm Transport and Grip Formation in Reach-to-Grasp Actions in Humans. *J Neurosci* 2010;30:10306–23.
- Cocchini G, Beschin N, Jehkonen M. The Fluff Test: A simple task to assess body representation neglect. *Neuropsychol Rehabil* 2001;11:17–31.
- Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:201–15.
- Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:569–99.
- Davare M, Andres M, Clerget E, Thonnard J-L, Olivier E. Temporal Dissociation between Hand Shaping and Grip Force Scaling in the Anterior Intraparietal Area. *J Neurosci* 2007;11;27:3974–80.
- Davare M, Kraskov A, Rothwell JC, Lemon RN. Interactions between areas of the cortical grasping network. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:565–70.

- Davare M, Montague K, Olivier E, Rothwell JC, Lemon RN. Ventral premotor to primary motor cortical interactions during object-driven grasp in humans. *Cortex* 2009;45:1050–7.
- Di Monaco M, Schintu S, Dotta M, Barba S, Tappero R, Gindri P. Severity of unilateral spatial neglect is an independent predictor of functional outcome after acute inpatient rehabilitation in individuals with right hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:1250–6.
- Filimon F. Human cortical control of hand movements: parietofrontal networks for reaching, grasping, and pointing. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 2010;16:388–407.
- Frey SH, Vinton D, Norlund R, Grafton ST. Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;23:397–405.
- Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975;7:13–31.
- Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989;1:49–54.
- Heilman KM, Bowers D, Coslett HB, Whelan H, Watson RT. Directional hypokinesia: prolonged reaction times for leftward movements in patients with right hemisphere lesions and neglect. *Neurology* 1985;35:855–9.
- Heilman KM, Valenstein E, Watson RT. Neglect and related disorders. *Semin Neurol*. 2000;20:463–70.
- Inman CS, James GA, Hamann S, Rajendra JK, Pagnoni G, Butler AJ. Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke. *NeuroImage* 2012;59:227–37.
- Jacquin-Courtois S. Hemi-spatial neglect rehabilitation using non-invasive brain stimulation: Or how to modulate the disconnection syndrome? *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58(4):251–8.
- Karabanov AN, Chao C-C, Paine R, Hallett M. Mapping Different Intra-Hemispheric Parietal-Motor Networks Using Twin Coil TMS. *Brain Stimulat* 2013;6:384–9.
- Kim E-J, Lee B, Jo M-K, Jung K, You H, Lee BH, et al. Directional and spatial motor intentional disorders in patients with right versus left hemisphere strokes. *Neuropsychology* 2013;27:428–37.
- Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, et al.  $\theta$ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology*. 2012;78:24–30.
- Koch G, Cercignani M, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Versace V, et al. Asymmetry of Parietal Interhemispheric Connections in Humans. *J Neurosci* 2011;31:8967–75.
- Koch G, Cercignani M, Pecchioli C, Versace V, Oliveri M, Caltagirone C, et al. In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *NeuroImage* 2010;51:300–12.
- Koch G, Del Olmo MF, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, et al. Functional Interplay between Posterior Parietal and Ipsilateral Motor Cortex Revealed by Twin-Coil Transcranial Magnetic Stimulation during Reach Planning toward Contralateral Space. *J Neurosci* 2008a;28:5944–53.
- Koch G, Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, et al. Focal Stimulation of the Posterior Parietal Cortex Increases the Excitability of the Ipsilateral Motor Cortex. *J Neurosci* 2007;27:6815–22.
- Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Gerfo EL, Salerno S, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain* 2008b;131:47–55.
- Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000;23:1761–3.
- Lunven M, Schotten MTD, Bourlon C, Duret C, Migliaccio R, Rode G, et al. White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. *Brain* 2015;138:746–60.
- Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, et al. Segmentation of Subcomponents within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study. *Cereb Cortex* 2005;15:854–69.
- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2002;113:936–43.
- Molenberghs P, Sale MV, Mattingley JB. Is there a critical lesion site for unilateral spatial neglect? A

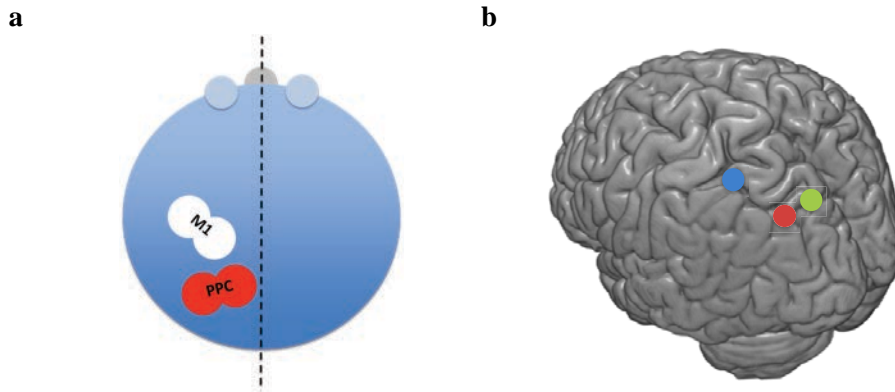
- meta-analysis using activation likelihood estimation. *Front Hum Neurosci* 2012;6:78.
- Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, Rorden C, Pambakian A, Kennard C, et al. The anatomy of visual neglect. *Brain J Neurol* 2003;126:1986–97.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- Ptak R, Schnider A. The Dorsal Attention Network Mediates Orienting toward Behaviorally Relevant Stimuli in Spatial Neglect. *J Neurosci* 2010 ;30:12557–65.
- Ptak R, Schnider A. The attention network of the human brain: relating structural damage associated with spatial neglect to functional imaging correlates of spatial attention. *Neuropsychologia* 2011;49:3063–70.
- Ramsey LE, Siegel JS, Baldassarre A, Metcalf NV, Zinn K, Shulman GL, et al. Normalization of network connectivity in hemispatial neglect recovery. *Ann Neurol* 2016;80:127–41.
- Rode G, Cotton F, Revol P, Jacquin-Courtois S, Rossetti Y, Bartolomeo P. Representation and disconnection in imaginal neglect. *Neuropsychologia* 2010;48:2903–11.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- Rothwell JC. Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci* 2011;30:906–15.
- Rousseaux M, Allart E, Bernati T, Saj A. Anatomical and psychometric relationships of behavioral neglect in daily living. *Neuropsychologia* 2015;70:64–70.
- Rousseaux M, Beis JM, Pradat-Diehl P, Martin Y, Bartolomeo P, Bernati T, et al. [Presenting a battery for assessing spatial neglect. Norms and effects of age, educational level, sex, hand and laterality]. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:1385–400.
- Rousseaux M, Honoré J, Vuilleumier P, Saj A. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology* 2013;81:1291–7.
- Schulz R, Buchholz A, Frey BM, Bönstrup M, Cheng B, Thomalla G, et al. Enhanced Effective Connectivity Between Primary Motor Cortex and Intraparietal Sulcus in Well-Recovered Stroke Patients. *Stroke* 2016;47:482-9
- Schulz R, Koch P, Zimerman M, Wessel M, Bönstrup M, Thomalla G, et al. Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke. *Brain* 2015;138:1949–60.
- Szczepanski SM, Pinsk MA, Douglas MM, Kastner S, Saalman YB. Functional and structural architecture of the human dorsal frontoparietal attention network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:15806–11.
- Uswatte G, Taub E, Morris D, Vignolo M, McCulloch K. Reliability and validity of the upper-extremity Motor Activity Log-14 for measuring real-world arm use. *Stroke J Cereb Circ* 2005;36:2493–6.
- Vallar G, Perani D. The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man. *Neuropsychologia* 1986;24:609–22.
- Verdon V, Schwartz S, Lovblad K-O, Hauert C-A, Vuilleumier P. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain*. 2010;133:880–94.
- Vesia M, Bolton DA, Mochizuki G, Staines WR. Human parietal and primary motor cortical interactions are selectively modulated during the transport and grip formation of goal-directed hand actions. *Neuropsychologia*. 2013;51:410–7.
- Vesia M, Prime SL, Yan X, Sergio LE, Crawford JD. Specificity of human parietal saccade and reach regions during transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2010;30:13053–65.
- Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and Ventral Attention Systems. *The Neuroscientist*. 2014;20:150–9.

**Table 1** Characteristics of stroke patients and healthy controls

	Gender	Age (y)	Stroke type	Median time since stroke (m)	FMA-UE score (out of 66)	Bells test (total omissions)	Fluff test (left score, out of 15)	CBS score (out of 30)
<b>Patients</b>	M=10 (83%)	53.1±14.2	I=9 (75%)	15 (142)	33.7±20.4			
<i>N+</i> group	M= 4 (66%)	60±8.1	I=5 (83.3%)	12 (91)	26±22.9			
	<i>M</i>	54	<i>I</i>	17	11	8	14	7
	<i>F</i>	64	<i>I</i>	7	24	7	10	11
	<i>M</i>	58	<i>I</i>	6	60	4	12	7
	<i>M</i>	69	<i>I</i>	186	6	6	15	4
	<i>M</i>	67	<i>H</i>	6	7	9	13	9
	<i>F</i>	48	<i>I</i>	66	48	6	14	10
<i>N-</i> group	M= 6 (100%)	46±16.1	I= 4 (66,6%)	56 (164)	41±15.7			
	<i>M</i>	40	<i>H</i>	11	33	-	-	-
	<i>M</i>	54	<i>I</i>	13	59	-	-	-
	<i>M</i>	55	<i>I</i>	99	38	-	-	-
	<i>M</i>	67	<i>I</i>	202	33	-	-	-
	<i>M</i>	20	<i>I</i>	164	23	-	-	-
	<i>M</i>	41	<i>H</i>	6	62	-	-	-
<b>Controls</b>	M= 9 (75%)	51± 10.9	-	-	-	-	-	-

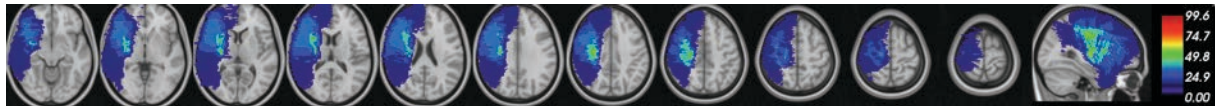
Stroke type: *I*=ischemic; *H*=hemorrhagic; FMA-UE: upper extremity subsection of the Fugl-Meyer Assessment; CBS: Catherine Bergego Scale



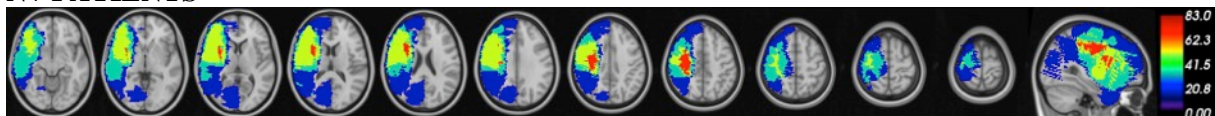


**Fig 1.** (a) Schematic illustration of the coil positioning in our ppTMS experiment. The red ellipses represent the coil delivering the CS over each of the 3 PPC regions, and the white ellipses represent the coil delivering the TS over M1. (b) Stimulation sites over the aIPS (blue), pIPS (red) and SPOC (green) in the left hemisphere.

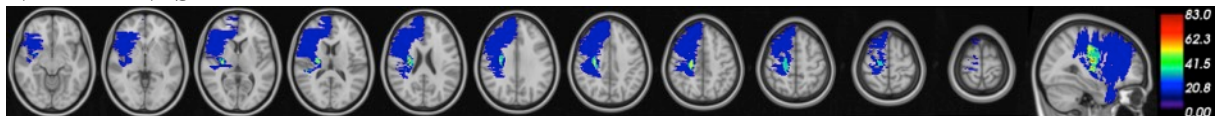
#### ALL PATIENTS



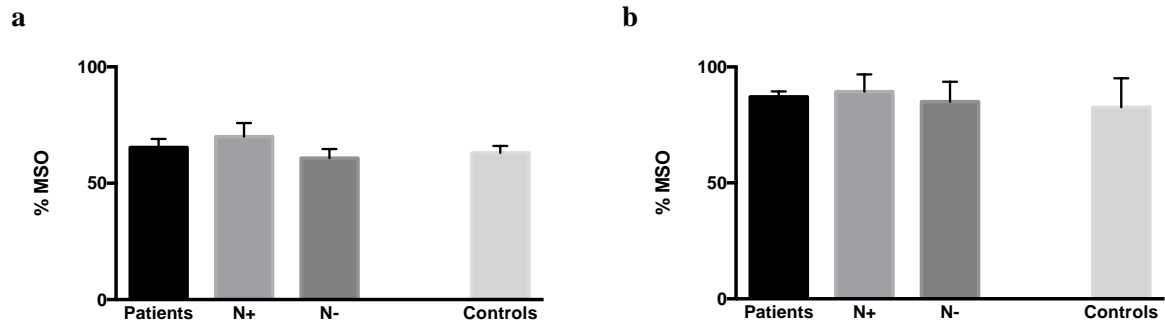
#### N+ PATIENTS



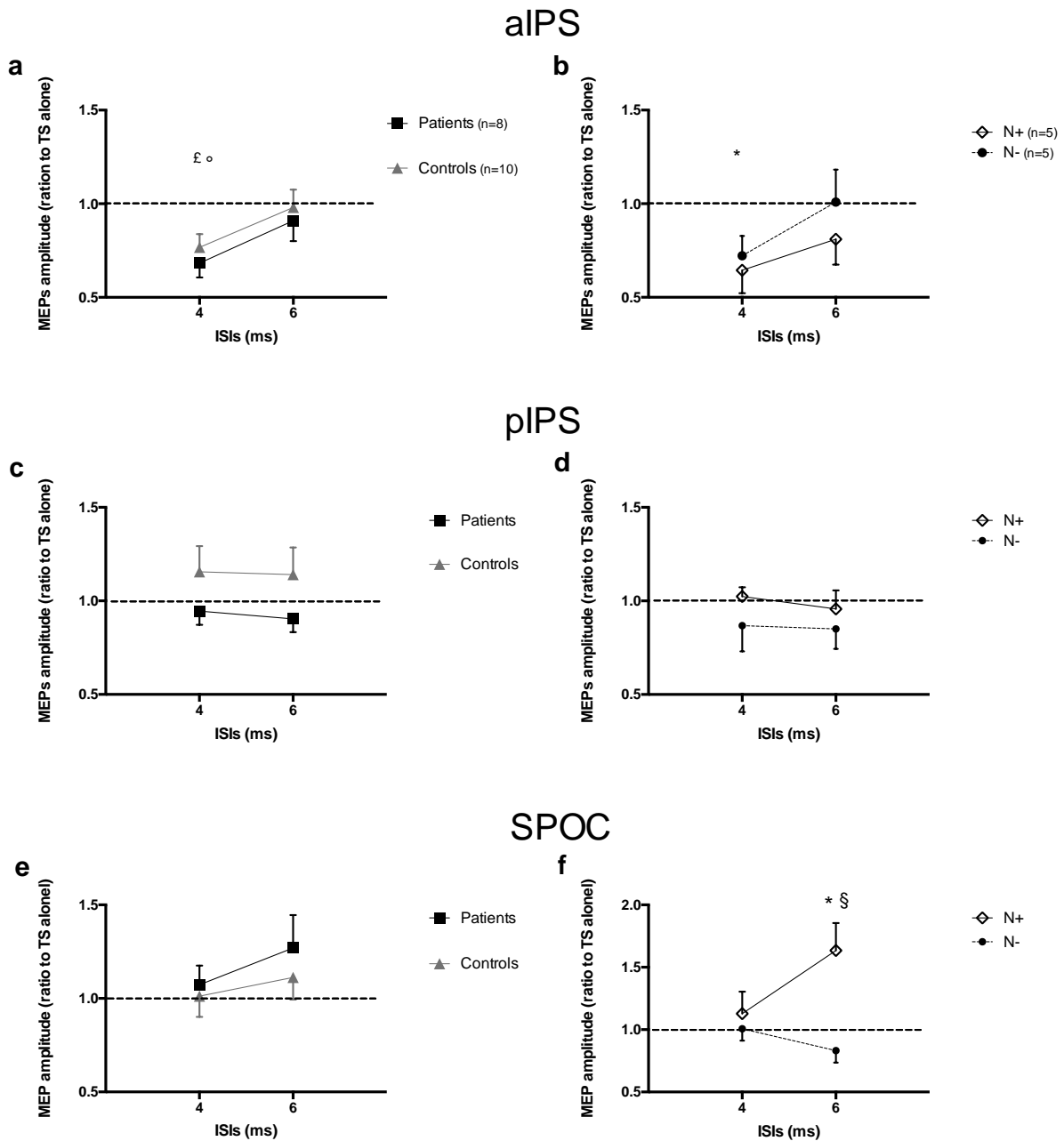
#### N- PATIENTS



**Fig. 2** Lesion overlap map for the group of patients as a whole (ALL PATIENTS), patients with neglect (N+ PATIENTS) and patients without neglect (N- PATIENTS). The color scale at the end of each row indicates the proportion of patients with a lesion in that voxel (higher for colors further towards the top of the scale).



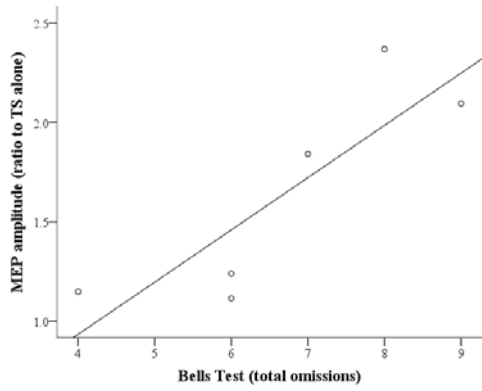
**Fig. 3.** The RMT in the left (contralesional) motor cortex (a) and the intensity of the TS over the left M1 needed to elicit a 1 mV MEP (b) in the different study groups (all patients; patients with neglect (N+), patients without neglect (N-), and healthy controls), as a percentage of the maximum stimulator output. Errors bars correspond to the SEM.



**Fig. 4** PPC-M1 connectivity for each of the two ISIs when the CS` was applied over the aIPS (a, b), pIPS (c, d) or SPOC (e,f). Graphs in the left-hand column display data from all patients vs. healthy controls, whereas graphs in the right-hand column display data from patients with neglect (N+) vs. those without neglect (N-). For each condition, the MEP amplitude was normalized against TS alone (the dotted line represents the TS condition). The protocol was not performed for the aIPS in 2 patients (one in each group) and in 4 healthy controls.

Intergroup differences: §  $p < 0.05$  vs. the N- group

Intragroup differences:  $\xi$   $p < 0.05$  vs. the control condition (TS alone) in patients;  $\circ$   $p < 0.05$  vs. the control condition in healthy controls \*  $p < 0.05$  vs. control condition in the N+ group; Error bars correspond to the SEM.



**Fig 5.** MEP facilitation as a function of the severity of peripersonal spatial neglect, as assessed by the total number of Bells test omissions in the 6 patients in the N+ group.

## ANNEXE 2

### **Influence of motor impairment and spatial neglect on the functional and structural connectivity of the contralesional posterior parietal cortex in stroke patients**

Etienne Allart <sup>1,2</sup>, Romain Viard <sup>2,3</sup>, Renaud Lopes <sup>2,3</sup>, Hervé Devanne <sup>4,5</sup>, Arnaud Delval <sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Neurorehabilitation Unit, Lille University Medical Center, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, INSERM U1171 - Degenerative and Vascular Cognitive Disorders, F-59000 Lille, France

<sup>3</sup> Clinical Imaging Core faCility, Lille University Medical Center, F-59000 Lille, France

<sup>4</sup> Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, F-59000 Lille, France

<sup>5</sup> ULCO, URePSSS Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société (EA7369), F-62228 Calais, France

#### **Abstract**

The posterior parietal cortex (PPC) is a key structure for visual attention and upper limb function – both of which are often impaired after stroke and may be involved in recovery from stroke. Although it is well known that stroke is responsible for intra- and interhemispheric connectivity disorders, little is known about the effect on the connectivity of the contralesional PPC. Here, we sought to map the functional networks (using resting state fMRI) and structural networks (using diffusion tensor imaging) associated with three subparts of the PPC in the contralesional hemisphere (the anterior intraparietal sulcus (aIPS), the posterior intraparietal sulcus (pIPS) and the superior parieto-occipital cortex (SPOC) in 12 chronic stroke patients vs. 13 healthy controls. We also sought to assess the relationship between connectivity disorders and the severity of visuospatial and motor impairments. We primarily observed alterations in (i) the intrahemispheric functional connectivity between the contralesional PPC and posterior frontal regions (especially premotor areas), and (ii) interhemispheric functional and structural connections between each part of the contralesional PPC and their homologous areas in the ipsilesional hemisphere. Several of these alterations in intra- and interhemispheric connectivity were correlated with the severity of neglect and to a lesser degree with the severity of motor impairment. The results of this pilot study shed new light on the influence of the contralesional PPC in post-stroke patients. Our findings must now be confirmed and refined in larger studies.

**Keywords:** stroke, connectivity, resting state, DTI, posterior parietal cortex, frontoparietal network

## Introduction

Worldwide, stroke is a leading cause of acquired disability. Upper limb paresis is one of the most frequent stroke-induced impairments, and represents a key factor for personal autonomy (Veerbeek et al. 2011). Furthermore, recovery from upper limb paresis remains a challenge. Spatial neglect (defined as a failure to acknowledge or explore stimuli towards the contralesional side (Heilman et al. 1983)) is another disabling consequence of stroke because it significantly impedes recovery from stroke and the attainment of personal autonomy (Di Monaco et al. 2011). The posterior parietal cortex (PPC, a region composed of areas located along the intraparietal sulcus (IPS) and the superior parieto-occipital cortex (SPOC)) is a key structure for sensorimotor integration, upper limb movement planning, and the control of spatial attention (Buneo and Andersen 2006; Corbetta and Shulman 2002; Davare et al. 2011; Vesia and Crawford 2012).

Together with the frontal eye field (FEF) and the posterior parts of the middle and inferior temporal gyri (Fox et al. 2005), the PPC is part of the dorsal attention network (DAN) involved in the voluntary orientation of attention and the generation of attentional sets (i.e. endogenous or top-down attention) (Corbetta and Shulman 2002). The ventral attention network (VAN, which links the temporoparietal junction to ventral frontal areas) is strongly lateralized to the right hemisphere. This network automatically detects relevant unexpected environmental stimuli (i.e. exogenous or bottom-up attention). In patients with neglect, the lesion is usually located in the right hemisphere's VAN regions (Molenberghs et al. 2012), and results in a loss of intrahemispheric connectivity with the right DAN and thus a poor interhemispheric balance in DAN activity (Baldassarre et al. 2014; Corbetta and Shulman 2002; He et al. 2007; Ramsey et al. 2016). In turn, this induces hyperexcitability in the left parietofrontal networks (mainly the DAN). This hyperexcitability can be directly assessed by transcranial magnetic stimulation (TMS) (Allart et al. 2017; Koch et al. 2008a) and is targeted by applying non-invasive brain stimulation (NIBS) protocols in neglect patients. The most frequent protocol consists of inhibition over the contralesional posterior part of the intraparietal sulcus (pIPS), with encouraging initial results (for a review, see (Jacquin-Courtois 2015)). However, little is known about the specific involvement (or not) of each subpart of the contralesional PPC in the connectivity disorders observed in neglect patients and their relationships with the severity of the disability. In previous research, we studied contralesional PPC-M1 connectivity in stroke patients with regard to the three subparts of the PPC, using a paired-pulse TMS (ppTMS) protocol (Allart et al. 2017). As has already been demonstrated for pIPS (Koch et al. 2008a), we showed that SPOC-M1 connectivity (but not aIPS-M1 connectivity) was modified in neglect patients. However, we only assessed intrahemispheric connectivity (and not interhemispheric features). Furthermore, ppTMS protocols only address certain features of effective brain connectivity because they assess an indirect response via M1 (Rothwell 2011). Lastly, to the best of our knowledge, specific changes in the structural connectivity of the contralesional PPC networks have not previously been investigated.

In addition to its role in spatial attention, the PPC is involved in the planning and control of visually-guided upper limb movements. In healthy subjects, this involvement has been clearly demonstrated by connectivity studies based on TMS (Busan et al. 2009; Karabanov et al. 2012; Koch et al. 2008b; Koch et al. 2007, 2010; Vesia et al. 2013) or functional imaging (Cavina-Pratesi et al. 2010; Filimon et al. 2009; Konen et al. 2013; Monaco et al. 2015; Reichenbach et al. 2011). The literature data particularly show that the most caudal structures in the PPC (the pIPS and SPOC) and the dorsal premotor cortex (dPMC, to which the pIPS and SPOC are connected) are primarily involved in the reaching phase of movement. In contrast, the anterior part of the intra-parietal sulcus (aIPS, connected to the ventral premotor cortex (vPMC)) is involved in the grasping phase. In stroke patients, the main features associated with motor impairment and recovery are (i) the intactness of the pyramidal tract and (ii) the interhemispheric imbalance between primary motor cortices (M1) (Bembenek et al. 2012; Calautti et al. 2007; Koch et al. 2016; Stinear et al. 2012; Thiel and Vahdat 2015). Nevertheless, interactions between lesioned areas of M1 and bilateral, non-primary motor areas also seem to have a role. The influence of the PMC and the supplementary motor area of both hemispheres on lesioned areas of M1 has been more widely studied (James et al. 2009; Park et al. 2011; Rehme and Grefkes 2013; Sharma et al. 2009; Wang et al. 2014; Zhang et al. 2016; Zheng et al. 2016), and recently led to the first application of NIBS protocols targeting PMC (rather than M1 directly) for motor recovery (Andrade et al. 2017; Cunningham et al. 2015; Plow et al. 2015). Data on PPC-M1 connectivity are scarce but are clearly of interest. Firstly, recent imaging-based studies of functional and structural connectivity have revealed alterations in the ipsi- and contralateral connectivity of both PPCs to the lesioned M1 during the subacute post-stroke phase (Inman et al. 2012; Park et al. 2011; Schulz et al. 2015, 2016; L. Wang et al. 2010; Zhang et al. 2016). These observations suggest that ipsilesional parietofrontal networks may have a role in motor impairment and recovery from stroke (Inman et al. 2012; Schulz et al. 2015, 2016). Furthermore, there is some evidence to indicate that the PPC exerts a direct influence on M1 and upper limb movements, since excitatory modulation of the PPC by NIBS is able to enhance M1 excitability (Rivera-Urbina et al. 2015) and PPC-M1 connectivity (Chao et al. 2015) and to modify movement timing in healthy subjects (Krause et al. 2012). Taken as a whole, these data emphasize the potentially positive impact of PPC modulation on recovery from upper limb disability. Given that the application of NIBS over the unaffected hemisphere is easy and widely used, these data highlight the contralesional PPC as a potential alternative or adjuvant target (along with M1) in NIBS protocols. However, little is known about the specific involvement of each contralesional PPC subpart in changes in contralesional PPC connectivity and their relationships with the severity of spatial neglect and motor impairment.

In order to answer the points raised above for both neglect and upper limb function, we used whole-brain resting state fMRI (rs-fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI) to map the functional and structural networks associated with each of the three PPC areas (the aIPS, pIPS and SPOC) in the contralesional hemisphere in chronic stroke patients vs. healthy controls. We also sought to assess the relationship between connectivity and the severity of visuospatial and motor impairments. We

hypothesized that patients would show intra- and inter-hemispheric changes in the functional and structural connectivity of the contralesional PPC (and especially the two caudal parts of the PPC, the pIPS and SPOC) as a function of their neglect status. We also hypothesized that connectivity data would be correlated with the severity of neglect and (to a lesser extent) the severity of motor impairment.

## **Methods**

### **Participants**

Patients were recruited from in- and outpatients attending the Neurorehabilitation Unit at Lille University Medical Center (Lille, France) between August 2014 and March 2016. Most of the patients had already participated in a ppTMS evaluation of PPC-M1 connectivity in the left (contralesional) hemisphere (Allart et al. 2017). All patients had suffered a single right ischemic or hemorrhagic hemispheric stroke (diagnosed by MRI) at least 6 months before inclusion and had displayed left hemiparesis. The presence of spatial neglect was not an inclusion criterion but was assessed in all included patients. We also included healthy, age-matched controls. We excluded patients with bilateral lesions and subjects who were unable to consent to or understand the study protocol due to language, cognitive or psychiatric disorders, and those presenting contraindications to MRI. All participants were right-handed (according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)) and gave their informed written consent to participation. The study was approved by the local investigational review board (*Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV*, Lille, France; reference: 2013-A01766-39), and was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

### **Clinical assessment of spatial neglect and motor impairment**

Patients were classified as suffering from spatial neglect (“N+”) or not (“N-”) with regard to their performance in the three following tests. Peripersonal visual neglect was assessed using the Bells test (Gauthier et al. 1989), and patients were considered as suffering from neglect if they omitted at least 6 bells (Gauthier et al. 1989; Rousseaux et al. 2001). Personal (body) neglect was assessed with the fluff test (cut-off score:  $\leq 13$ ) (Cocchini et al. 2001). Lastly, behavioral neglect was assessed via the examiner’s part of the Catherine Bergego Scale (cut-off score:  $>10$ ) (Azouvi et al. 2003). Motor impairment was evaluated via the upper extremity subsection of the Fugl-Meyer Assessment (FMA-UE), which assesses the motor function of the upper arm, wrist and hand, and overall coordination (Fugl-Meyer et al. 1975).

### **MRI data acquisition**

All examinations were performed on a 3T Philips Achieva MRI scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) using an 8-channel phased-array head coil and a whole-body coil transmission. The imaging protocol included anatomical three-dimensional T1-weighted (3DT1), rs-fMRI, and diffusion



tensor imaging (DTI) sequences:

- A 3D T1 FFE sequence was acquired using the following parameters: voxel size= $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ; matrix= $256 \times 256 \times 176$ ; TR=7.2 ms; TE=3.3 ms and FA= $9^\circ$ .
- rs-fMRI was performed with a T2\*-weighted echo planar imaging (EPI) sequence lasting 10 min: voxel size= $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ; matrix= $64 \times 64 \times 40$ ; TR=2.4 s, TE=30 ms and FA= $90^\circ$ . Patients were instructed to remain still, stay awake, and close their eyes.
- DTI was acquired using a single-shot EPI sequence with 32 directions of the diffusion gradient: voxel size= $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ ; matrix= $128 \times 128 \times 66$ ; TR=12 s; TE=56 ms; b= $1000 \text{ s/mm}^2$ . To correct for B0 field inhomogeneity-induced distortion, another non-diffusion-weighted image (b=0 s/mm<sup>2</sup>) with the opposite phase-encoding direction was also acquired (Holland et al. 2010).

### **T1 image processing**

Structural T1 images were processed using the Freesurfer software (version 5.6, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). This included preprocessing steps for non-uniform signal correction, signal and spatial normalizations, skull stripping, and brain tissue segmentation (Dale et al. 1999). Next, non-linear registration was applied in order to match the preprocessed 3DT1 data to the Montreal Neurological Institute (MNI) template, using Statistical Parametric Mapping software (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12> Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London, UK).

### **Regions of interest (ROIs) and lesion masks**

Three ROIs (corresponding to the three regions of the left PPC: aIPS, pIPS and SPOC) were manually segmented on 3DT1 images of all subjects by a single expert (EA). The aIPS was defined as the region located over the intersection between the postcentral sulcus and intraparietal sulcus (Cavina-Pratesi et al. 2010; Frey et al. 2005). The pIPS was situated over the caudal part of the intraparietal sulcus (Karabanov et al. 2013; Koch et al. 2007). The SPOC was defined as the region along the medial surface of the parietal lobe, anterior to the parieto-occipital sulcus, posterior to the subparietal sulcus, and medial to the intraparietal sulcus (Cavina-Pratesi et al. 2010; Vesia et al. 2013). These ROIs were used as seeds in the rs-fMRI analysis (see below). Similarly, lesion masks in stroke patients were manually segmented by the same expert on 3DT1 images, in order to assess lesion localization and volume.

### **rs-fMRI analysis**

#### *Preprocessing and registration against the MNI template*

rs-fMRI data were preprocessed using a combination of SPM and in-house software implemented in MATLAB (version 8.3.0.532, R2014a; Mathworks Inc., Natick, MA). Preprocessing of rs-fMRI data included the removal of the first three image volumes (to avoid T1 equilibration effects), rigid-body head motion correction, slice-timing correction (using a mean frame as a reference), and registration

against 3DT1 images. Nuisance signals were removed using a two-step linear regression. The first regression removed linear/quadratic trends (to account for scanner drift) and six motion parameters (time frames with excessive motion were removed). The second regression removed five “nuisance signals” obtained by means of a principal component analysis of white matter and ventricle signals according to a component-based noise correction approach (Behzadi et al. 2007). Residual data were filtered to remove high frequencies (low-pass filter: 0.1 Hz).

Next, preprocessed rs-fMRI data were spatially normalized against the MNI template. To that end, the transformation computed during 3DT1 preprocessing was applied to preprocessed rs-fMRI data and resampled by spline interpolation into a final voxel size of  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . Lastly, preprocessed rs-fMRI data were spatially smoothed using a 3D 6-mm full-width-at-half-maximum Gaussian kernel.

#### Seed-based connectivity analysis

All seed-based connectivity analyses were performed using the functional data sets that had been previously preprocessed and registered in standard MNI space. The CONN functional connectivity toolbox (version 16.a, <http://www.nitrc.org/projects/conn>) (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012) was used for analysis, using each ROI (the aIPS, pIPS or SPOC) as the seed. Additional de-noising steps were implemented. A band-pass filter was set to [0.01-0.1] Hz, detrending removed cubic trends, and de-spiking applied a squashing function to reduce the influence of potential outlier scans. Functional connectivity analyses used a general linear model for bivariate correlation measures of the association between the seed blood-oxygen-level-dependent (BOLD) time series and each voxel BOLD time series. Thus, a functional connectivity map was obtained for each seed and each subject. Voxel-wise group comparisons were performed for these maps using a non-parametric approach with 10000 permutations. After correction for multiple comparisons (using the family-wise error approach), the threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$ .

#### Network analysis

To take account of the small sample size, patients’ and controls’ resting-state connectivities were compared in a network analysis. Networks corresponding to regions functionally connected to seeds were extracted from one-sample T-test maps for control participants. In each hemisphere, regions were identified by selecting 100 voxels around the peak of each significant cluster ( $p < 0.05$  after correction for the false discovery rate (FDR)) while maintaining a minimum distance of 50 mm. Thus, three networks (one for each seed) were obtained. For each network, the mean functional connectivities for the identified ROIs were extracted for patient and control groups and then compared in two-sided Mann-Whitney U test. The threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$  after FDR correction.

## **DTI data analysis**

### *Preprocessing and co-registration with 3DT1 datasets*

DTI images were corrected for eddy currents, and geometrical and signal distortions (Glasser et al. 2013). Eddy current artifacts were corrected using the `eddy_correct` function in FSL software (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). Next, the distortion field (inherent to EPI images in the phase-encoding direction, and which is responsible for geometric and signal artefacts) was calculated using a pair of spin-echo EPI scans with opposite phase-encoding directions (Holland et al. 2010). The “`epiunwarp`” function in the Computational Morphometry Toolkit (CMTK 3.2.2 <http://www.nitrc.org/projects/cmtk/>) was used to estimate the distortion field and apply it to DTI images. The 3DT1 image was coregistered into the corresponding DTI space using the rigid registration provided by SPM12.

### *White matter fiber tractography*

Preprocessed DTI data were analyzed using the MRtrix software (v0.2.9, <https://www.florey.edu.au/imaging-software>) (Tournier et al. 2012). Tracking parameters were set to defaults (step size = 0.1 mm, minimum radius curvature = 1 mm, FOD cutoff = 0.1, minimum length = 10 mm), the maximum harmonic order was set to 10 and the number of generated tracts was set to 1,500,000. The tracking mask was obtained by merging the 1-mm dilated white matter mask and the subcortical labels (provided by FreeSurfer) resampled in DWI space. For each subject, the fractional anisotropy (FA) map was calculated and thresholded ( $FA > 0.7$ ), in order to determine the response function of highly anisotropic voxels. The latter was then used for constrained spherical deconvolution, in order to provide sharp fiber orientation distribution (FOD) estimates (Tournier et al. 2007). Whole-brain fiber tracts were generated using a probabilistic tracking algorithm (Tournier et al. 2012).

The rigid transformation matrix (computed during the preprocessing) was then applied to the seeds (aIPS, pIPS and SPOC) initially defined in 3DT1 space. Clusters extracted from functional connectivity analysis of controls (originally in MNI standard space) were then moved to each subject's diffusion space by using the registration module implemented in FSL. To estimate the fiber integrity of the white matter pathways connecting seeds and clusters, the mean FA was computed. Intergroup differences were evaluated with a two-sided Mann-Whitney U test. The threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$  after FDR correction.

## **Statistical analysis**

The normality of the distribution of demographic and behavioral data was checked with a Shapiro-Wilk test and Q-Q plots. Intergroup comparisons were performed using the Student's t test (or, for non-normally distributed data, the Mann-Whitney U test) for quantitative variables, and Fisher's exact test for qualitative variables. Correlations between connectivity indices and behavioral assessments were performed using Spearman's correlation test. The threshold for statistical significance

was set to  $p < 0.05$ , and all tests were two-tailed. All statistical analyses were performed with either SPSS software (version 20.0, IBM Corp., Armonk, NY) or MATLAB.

## Results

### Participants

Twelve stroke patients (5 with neglect and 7 without) and 13 healthy controls were included in the study. However, MRI segmentation of the lesioned hemisphere was impossible for one patient in the N+ group, who was therefore excluded. Furthermore, DTI was not performed in 2 patients (due to discomfort in the MRI scanner), and DTI preprocessing was impossible in one case (due to the lesion size). Hence, DTI results were available for only 8 patients (3 in the N+ group and 5 in the N- group). The characteristics of the study population are summarized in Table 1. There were no significant differences between patients and healthy controls in terms of the mean age or the gender ratio.

The lesion distribution in the stroke patients included in the fMRI and DTI analyses is shown in Fig. 1. The greatest overlap was situated subcortically, and the lesion size varied considerably. Most lesions involved the middle cerebral artery territory. The median [interquartile range] lesion volume was 7.5 [15.3]  $\text{cm}^3$  in the fMRI analysis and 6.8 [20]  $\text{cm}^3$  in the DTI analysis.

### Functional connectivity

#### Seed-based analysis

The results of the cluster analysis in stroke patients and healthy controls are shown in Fig. 2 and Table 2. In healthy controls, the left aIPS was functionally connected to 8 regions. The intrahemispheric networks included the inferior frontal regions (in two separate clusters, with the posterior one encompassing the vPMC) and the middle temporal regions. The interhemispheric connections mainly included homologous parietal regions within the contralateral (right) hemisphere but also the middle temporal, cingulate and post-central gyri. In patients, the aIPS network was less widespread than in control subjects (5 regions). Intrahemispheric connections were driven to frontal areas (which were located slightly more medially than in controls, i.e. to the middle and superior frontal gyri) and to the inferior temporal gyrus. Interhemispheric links were found with homologous PPC areas for each seed and the middle temporal gyrus (but not frontal areas) in the ipsilesional hemisphere.

In healthy controls, 7 regions were connected with the left pIPS. We evidenced intrahemispheric functional connections between the left pIPS and the inferior and middle temporal gyri (at the border between ventral and dorsal premotor cortices), the post-central gyrus and the posterior part of the inferior temporal gyrus. Interhemispheric connectivity concerned the homologous pIPS, the surrounding parietal regions, the posterior part of the middle frontal gyrus, and the middle temporal gyrus. As we had

observed for the aIPS, the pIPS network was less widespread in patients (particularly for the interhemispheric connectivity pattern towards parietal and frontal region in the ipsilesional hemisphere), whereas the intrahemispheric functional connectivity (i.e. within the contralesional hemisphere) was generally the same as in controls.

The SPOC was functionally connected to 6 regions in healthy controls. Within the left hemisphere, it was connected to the posterior part of the middle frontal gyrus (dPMC), the surrounding parietal regions (the post-central gyrus and precuneus) and the middle occipital gyrus. We also observed interhemispheric links between the left SPOC and its homologous region within the right hemisphere, the post-central gyrus, and the inferior temporal gyrus. In patients, the SPOC network was composed of 5 regions. The intrahemispheric connectivity pattern was generally similar to that observed in patients with regard to the cluster location (except for the IPL). Interhemispheric connectivity linked the SPOC with homologous parietal areas, and the lingual and fusiform gyri.

Intergroup comparisons did not reveal any significant differences in functional connectivity between healthy controls and patients for any of the three seed ROIs.

### Network analysis

Figure 3 illustrates significant differences between stroke patients and healthy controls in terms of functional connectivity in a network-based analysis. For the aIPS network, stroke patients showed (i) significantly less intrahemispheric connectivity with the left inferior frontal and middle temporal gyri, and (ii) altered interhemispheric connectivity with ipsilesional parietal areas (the contralateral aIPS and surrounding areas and the postcentral gyrus) and inferior frontal areas. The intra- and interhemispheric connectivities of the pIPS network were also low (relative to controls) in stroke patients, with notable reductions for the left postcentral, inferior temporal, and ipsilesional middle frontal gyri. Lastly, the SPOC network only showed alterations in interhemispheric connectivity, i.e. with the right SPOC and surrounding parietal regions, and the post-central and inferior temporal gyri. In both hemispheres, levels of functional connectivity were more variable in stroke patients than in healthy controls.

Functional connectivity was more strongly correlated with neglect than with motor impairment (Fig. 4). Peripersonal and behavioral neglect was more severe when the intrahemispheric connectivity from the aIPS and pIPS to the ipsilateral temporal and inferior frontal regions was altered. With regard to interhemispheric connectivity, the severity of spatial neglect was only significantly correlated with the level of connectivity between the aIPS and the ipsilesional cingulate and middle frontal gyri. However, a non-significant trend indicated that low interparietal connectivity between the pIPS, the SPOC and their homologous areas within the ipsilateral hemisphere was linked to the severity of spatial neglect ( $p < 0.1$  in the three tests of neglect for the pIPS, and  $p = 0.089$  in the fluff test for the SPOC). Motor impairment was only correlated with the connectivity of the aIPS network (the left middle temporal and right cingulate gyri, in particular).

### **Structural connectivity**

For each seed, the interhemispheric structural connectivity of the PPC with the homologous region in the ipsilesional PPC was significantly lower in patients (Fig. 5). Moreover, structural connectivity (i) between the aIPS and the ipsilesional post-central and middle temporal gyri, and (ii) between the SPOC and the posterior part of the inferior temporal gyrus was also disturbed. The SPOC network was the only one with changes in intrahemispheric connectivity; these especially concerned connectivity with the dPMC (middle frontal gyrus), the post-central gyrus and the middle occipital gyrus.

Although structural connectivity was correlated with the severity of neglect, the correlation was much weaker than for functional connectivity. The number of total omissions in the bells test was high when the connectivity between SPOC areas was low ( $r=-0.679$ ;  $p=0.044$ ). Hence, this result indicated that interhemispheric anatomical disconnection between SPOC areas was associated with the severity of peripersonal neglect.

### **Discussion**

The present pilot study is the first to have used a combined functional (rs-fMRI) and structural (DTI) approach to map the intra- and interhemispheric connectivity of three distinct regions of the contralesional (left) PPC (aIPS, pIPS and SPOC) in chronic post-stroke patients. We also sought to determine whether connectivity was associated with the severity of visuospatial and motor impairments. We showed that functional connectivity of the PPC was altered in patients with specific features, depending on the PPC seed in question. These alterations were particularly clear for links to homologous PPC structures in the ipsilateral hemisphere. Interestingly, our results highlighted several links between functional connectivity, the severity of spatial neglect and (albeit to a much lesser extent) motor impairment. Structural connectivity data were less strongly correlated with clinical scores. The results of the present study seem to confirm the role of imbalanced interhemispheric connectivity (particularly between homologous caudal parts of the PPC) in spatial neglect. Moreover, the present study is the first to have shown that the connectivity of the aIPS is modified in the context of stroke and is related to the severity of neglect. The relationship between contralesional PPC connectivity and upper limb function was weaker, and must be evaluated further in studies that take account of this function's many determinants.

### **Functional connectivity in healthy controls**

The functional networks identified in the healthy controls were in line with the literature data. Despite their anatomic proximity, the 3 PPC sites were functionally connected to different intrahemispheric neural networks in healthy controls. In line with previous results, we observed a difference between the two caudal sites (the pIPS and SPOC) on the one hand and the anterior one (the aIPS) on the other.

Hence, the anterior regions of the IPS were functionally and anatomically connected to inferior frontal regions (and particularly to the vPMC (Cavina-Pratesi et al. 2010; Uddin et al. 2010)), whereas the pIPS (Cavina-Pratesi et al. 2010; Koch et al. 2010; Konen et al. 2013) and the SPOC (Cavina-Pratesi et al. 2010; Konen et al. 2013) were connected to the dPMC. Each ROI was also connected to surrounding parietal areas; this was especially true for the supramarginal gyrus for the aIPS (two regions involved in controlling the grasping phase of upper limb movements (Koch et al. 2007, 2010)), and the superior part of the angular gyrus for the pIPS and the SPOC (both involved in controlling the reaching phase of upper limb movements) (Koch et al. 2010; Vesia et al. 2013).

Interhemispheric connections were driven to the contralateral homologous parietal areas in the contralateral (right) hemisphere. This is in line with the literature data (Corbetta and Shulman 2002). It has been demonstrated that these interactions are underpinned by transcallosal fibers in the posterior part of the corpus callosum (Koch et al. 2011). The aIPS and pIPS ROIs were also connected to the contralateral homologs of the frontal and temporal regions to which they are connected in the ipsilateral hemisphere. Along with interparietal influences, this result highlights the importance of interhemispheric relationships between bilateral frontoparietal networks and, more generally, between bilateral attentional networks (Corbetta and Shulman 2002). Lastly, the posterior parts of the middle and inferior temporal gyri (both parts of the DAN) were connected to each PPC seed.

### **Altered functional connectivity in stroke patients**

As highlighted by previous studies of motor impairment and neglect, resting-state interhemispheric functional connectivity was seen to be modified in stroke patients (Baldassarre et al. 2014; He et al. 2007; Park et al. 2011; Rehme and Grefkes 2013). Although a visual assessment clearly suggests the presence of stroke patient vs. healthy control differences in functional connectivity particularly between the three areas of the contralesional PPC and their homologous regions in the ipsilesional hemisphere (Fig 2), there were no significant differences in the whole-brain, seed-based analysis. This was probably due to the small sample size and thus a lack of statistical power. We had anticipated this result by performing prospective comparisons of patients and healthy controls with regard to the connections identified in healthy controls. These analyses revealed alterations in the interhemispheric connectivity to the homologous aIPS and SPOC but not to the homologous pIPS. This type of disconnection for the bilateral pIPS and SPOC and, more broadly, the bilateral DANs has been demonstrated at the subacute stage in patients with neglect (Baldassarre et al. 2014; He et al. 2007). Furthermore, interhemispheric connectivity disorders are likely to be widespread, as demonstrated by the multi-network patterns of abnormal functional connectivity observed in neglect patients (Baldassarre et al. 2014); this may explain why the impairments in connectivity extended beyond the frontoparietal networks.

Overall, intrahemispheric functional connectivity within the contralesional hemisphere was less affected than interhemispheric connectivity. Parietofrontal connections were less efficient when seeded

from the aIPS only, which might be due to alterations in the lesioned hemisphere related to motor impairment (Inman et al. 2012; Schulz et al. 2015, 2016).

The patients in our study showed lower functional connectivity than controls. This finding diverges from some previous studies in which both intra- and interhemispheric connectivities were stronger in patients than in controls (Wang et al. 2010; Baldassarre et al. 2014; Ramsey et al. 2016). However, the latter studied applied a different method (principal component analysis), and the patients were assessed during the subacute phase. Thus, the observed modifications in functional connectivity might reflect transient functional adaptations due to spontaneous, post-lesional cerebral plasticity (Wieloch and Nikolich 2006). In the present study, patients were assessed at the chronic stage (i.e. when spontaneous post-lesional plasticity is no longer present); hence, the observed changes in connectivity may reflect long-term, intra- and interhemispheric functional disconnections of the contralesional PPC.

Unexpectedly, motor impairment was not related to the functional connectivity between the PPC (regardless of the ROI) and the ipsi- and contralesional frontal areas (especially the PMC). However, motor impairment is not solely determined by paresis; it also encompasses pyramidal hypertonia, muscle contracture, sensory loss, and motor intention/control disorders (Gracies 2005). Furthermore, motor impairment is mainly determined by (i) the extent to which the pyramidal tract is involved in the lesion (Stinear et al. 2012; Puig et al. 2017) and (ii) interhemispheric imbalance between the sensorimotor networks (Calautti et al. 2007; Loubinoux et al. 2003). Future research should address other parameters of upper limb function (such as spatiotemporal parameters of movement, and activity limitations) in order to further study the contralesional PPC's involvement in upper limb function impairment and recovery.

In contrast to motor impairment, severity of neglect was more clearly correlated (depending on the PPC site in question) with functional connectivity. Previous studies have found that modifications in the contralesional connectivity for parietofrontal networks within the contralesional hemisphere (from the pIPS and the SPOC) were correlated with the severity of peripersonal neglect (Allart et al. 2017; Baldassarre et al. 2014; Corbetta et al. 2005; He et al. 2007; Koch et al. 2008a; Ramsey et al. 2016). The present study extends this correlation to behavioral neglect and, to the best of our knowledge, is the first to indicate a relationship for the aIPS's connectivity network. Lastly, the literature data show that the severity of neglect was strongly associated with low interhemispheric functional connectivity between the caudal parts of the PPC and, more broadly, between the DANs (Baldassarre et al. 2014; Carter et al. 2010; He et al. 2007; Ramsey et al. 2016). This alteration normalized in patients having recovered from stroke (Ramsey et al. 2016). Our present results did not evidence a significant relationship, although non-significant trends for the pIPS and (to a lesser extent) the SPOC were noted (Fig 3).



### **Changes in structural connectivity in stroke patients.**

In monkeys, it is well demonstrated that the PPC in one hemisphere has dense structural connections to homologous regions in the other hemisphere. However, some studies have also evidenced a smaller number of direct, transcallosal connections to motor and somatosensory areas (Neal 1990; Padberg et al. 2005). In humans, interparietal pathways cross the splenium of the corpus callosum (part IV) (Koch et al. 2011). However, to the best of our knowledge, direct interhemispheric connections between the PPC and the PMC or M1 have never been evidenced by imaging studies. In the present study, we observed low structural connectivity between each of the left PPC areas and their homologous brain regions in the lesioned hemisphere (extending to the surrounding parietal and middle or inferior temporal regions). This type of interparietal anatomical disconnection has been evidenced in chronic neglect patients; it was observed within the splenium of the corpus callosum and was associated with the severity of neglect and poorer recovery (Bozzali et al. 2012; Lunven et al. 2015). Consistently, and even though the SPOC alone was involved, we demonstrated the presence of an association between the severity of peripersonal neglect and the relative decrease in interparietal connectivity. Post-stroke impairment of interhemispheric structural connectivity has also been demonstrated in the medial transcallosal fibers joining the lesioned M1 to the contralesional M1 and surrounding non-primary motor regions, and was related to motor impairment (Chen and Schlaug 2013). Here, we did not see (i) a difference in structural connectivity between the left PPC and frontal areas of the lesioned hemisphere or (ii) a relationship between connectivity within any of the network of the PPC areas and motor function. As we have already stated for functional connectivity, upper limb function is determined by many other factors.

Intrahemispheric structural connectivity was unaffected - except for the SPOC network, where low connectivity was observed for frontal, anterior parietal and temporal areas. Abnormalities within the contralesional hemisphere have already been shown in chronic stroke patients, and might reflect the secondary degeneration of areas and networks connected to the lesion (Crofts et al. 2011).

In the present study, we used fMRI to guide DTI analyses, reduce the number of fiber tracts to be considered and thus focused our analyses (Zhu et al. 2014). A comparison of the results of these two analyses might provide clues as to the mechanisms that underlie functional connectivity disorders. In particular, our results revealed a convergent restriction in the functional and structural connectivity of the PPC networks to homologous parietal areas located in the lesioned hemisphere - suggesting that white matter abnormalities can explain functional abnormalities (Lunven et al. 2015). However, one must bear in mind that abnormalities in functional connectivity but not structural connectivity may be observed when (i) the region is not directly (anatomically) connected to the contralesional PPC but is functionally connected via a relay or (ii) functional reorganization is not accompanied by microstructural lesions.

## **Study limitations**

The present study suffered from several limitations. Above all, the sample size was small (particularly with regard to the N+ group), and we had to further exclude some initially included patients because of difficulties in the preprocessing phase. This may have led to a lack of statistical power for patient vs. control comparisons and correlation analyses. To minimize this limit, we had prospectively planned to compare functional and structural connectivity data in patients vs. controls on the basis of the networks identified in controls (thus minimizing the number of comparisons, relative to a whole-brain voxel analysis). However, we were not able to perform subgroup comparisons (and especially not N+ vs N- comparisons). Moreover, our network analysis was based on comparisons of connectivity in patients vs. controls using the functional networks identified in the latter group; this approach did not take into account possible alternative, plasticity-related connections in patients. As shown in Fig 1, the lesions were widely distributed and were inhomogeneous in terms of cortical and subcortical involvement; hence, with a view to better characterizing changes in connectivity, one alternative would have been to include only patients presenting with subcortical lesions. Lastly, the patient population was quite heterogeneous with regard to the disease characteristics. To reduce this heterogeneity, we included only chronic stroke patients. However, this choice complicated the inclusion of patients with neglect, since this impairment often disappears in the first few months after stroke. For both spatial neglect and motor impairment, modifications of functional connectivity are more frequent in the subacute phase than in the chronic phase because they reflect post-lesion plasticity. Nevertheless, we consider that the present results are of value and complement studies in subacute patients. Indeed, the modifications observed here in chronic-stage patients are probably due to long-lasting brain rearrangements, rather than transient plasticity phenomena. Further studies of spatial neglect and motor impairment are now required to specifically characterize the role of the contralesional PPC areas in post-stroke patients.

## **Conclusion**

Our present results revealed that the PPC's functional and structural connectivity was altered in chronic post-stroke patients. We notably highlighted (i) reductions in the intrahemispheric functional connections between the contralesional PPC and posterior frontal regions (especially the premotor areas), and (ii) interhemispheric functional and structural abnormalities between each part of the contralesional PPC and their homologous areas in the ipsilesional hemisphere. The severity of neglect was associated with alterations in some intra- and interhemispheric connectivity patterns, although behavioral/connectivity correlations were weaker for motor impairment. Even though the results of the present pilot study must be confirmed and refined in larger studies, they shed new light on the influence of the contralesional PPC in post-stroke patients.

## References

- Allart, E., Delval, A., Caux-Dedeystere, A., Labreuche, J., Viard, R., Lopes, R., & Devanne, H. (2017). Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: A paired-pulse TMS study. *Clinical Neurophysiology*, *128*(5), 707–715. doi:10.1016/j.clinph.2017.02.016
- Andrade, S. M., Batista, L. M., Nogueira, L., F, dia L. R., Oliveira, E. A. de, Carvalho, A. G. C. de, et al. (2017). Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Transcranial Direct Current Stimulation over Premotor Cortex Improves Motor Function in Severe Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Rehabilitation Research and Practice*, *2017*, e6842549. doi:10.1155/2017/6842549
- Azouvi, P., Olivier, S., de Montety, G., Samuel, C., Louis-Dreyfus, A., & Tesio, L. (2003). Behavioral assessment of unilateral neglect: study of the psychometric properties of the Catherine Bergego Scale. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *84*(1), 51–57. doi:10.1053/apmr.2003.50062
- Baldassarre, A., Ramsey, L., Hacker, C. L., Callejas, A., Astafiev, S. V., Metcalf, N. V., et al. (2014). Large-scale changes in network interactions as a physiological signature of spatial neglect. *Brain: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 12), 3267–3283. doi:10.1093/brain/awu297
- Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, *37*(1), 90–101. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
- Bembek, J. P., Kurczyk, K., Karli Nski, M., & Czlonkowska, A. (2012). The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke – a systematic review of the literature. *Functional neurology*, *27*(2), 79–84.
- Bozzali, M., Mastropasqua, C., Cercignani, M., Giulietti, G., Bonni, S., Caltagirone, C., & Koch, G. (2012). Microstructural damage of the posterior corpus callosum contributes to the clinical severity of neglect. *PloS One*, *7*(10), e48079. doi:10.1371/journal.pone.0048079
- Buneo, C. A., & Andersen, R. A. (2006). The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia*, *44*(13), 2594–2606. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.011
- Busan, Barbera, C., Semenic, M., Pizzolato, G., Monti, F., Pelamatti, G., & Battaglini, P. P. (2009). Effect of transcranial magnetic stimulation (TMS) on parietal and premotor cortex during planning of reaching movements. *PloS one*, *4*(2), e4621. doi:10.1371/journal.pone.0004621
- Calautti, C., Naccarato, M., Jones, P. S., Sharma, N., Day, D. D., Carpenter, A. T., et al. (2007). The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. *NeuroImage*, *34*(1), 322–331. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.026
- Carter, A. R., Astafiev, S. V., Lang, C. E., Connor, L. T., Rengachary, J., Strube, M. J., et al. (2010). Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Annals of Neurology*, *67*(3), 365–375. doi:10.1002/ana.21905
- Cavina-Pratesi, C., Monaco, S., Fattori, P., Galletti, C., McAdam, T. D., Quinlan, D. J., et al. (2010). Functional magnetic resonance imaging reveals the neural substrates of arm transport and grip formation in reach-to-grasp actions in humans. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *30*(31), 10306–10323. doi:10.1523/JNEUROSCI.2023-10.2010
- Chao, C.-C., Karabanov, A. N., Paine, R., Carolina de Campos, A., Kukke, S. N., Wu, T., et al. (2015). Induction of motor associative plasticity in the posterior parietal cortex-primary motor network. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *25*(2), 365–373. doi:10.1093/cercor/bht230
- Chen, J. L., & Schlaug, G. (2013). Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. *Frontiers in Neurology*, *4*, 178. doi:10.3389/fneur.2013.00178
- Cocchini, G., Beschin, N., & Jehkonen, M. (2001). The Fluff Test: A simple task to assess body representation neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*, *11*(1), 17–31.
- Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z., & Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nature Neuroscience*, *8*(11), 1603–1610. doi:10.1038/nn1574
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 201–215. doi:10.1038/nrn755
- Crofts, J. J., Higham, D. J., Bosnell, R., Jbabdi, S., Matthews, P. M., Behrens, T. E. J., & Johansen-Berg, H. (2011). Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *NeuroImage*, *54*(1), 161. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.032
- Cunningham, D. A., Varnerin, N., Machado, A., Bonnett, C., Janini, D., Roelle, S., et al. (2015). Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *33*(6), 911–926. doi:10.3233/RNN-150574

- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Davare, M., Kraskov, A., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2011). Interactions between areas of the cortical grasping network. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(4), 565–570. doi:10.1016/j.conb.2011.05.021
- Di Monaco, M., Schintu, S., Dotta, M., Barba, S., Tappero, R., & Gindri, P. (2011). Severity of unilateral spatial neglect is an independent predictor of functional outcome after acute inpatient rehabilitation in individuals with right hemispheric stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(8), 1250–1256. doi:10.1016/j.apmr.2011.03.018
- Filimon, F., Nelson, J. D., Huang, R.-S., & Sereno, M. I. (2009). Multiple parietal reach regions in humans: cortical representations for visual and proprioceptive feedback during on-line reaching. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(9), 2961–2971. doi:10.1523/JNEUROSCI.3211-08.2009
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. doi:10.1073/pnas.0504136102
- Frey, S. H., Vinton, D., Norlund, R., & Grafton, S. T. (2005). Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 23(2–3), 397–405. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.11.010
- Fugl-Meyer, A. R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., & Steglind, S. (1975). The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 7(1), 13–31.
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11(2), 49–54.
- Glasser, M. F., Sotiropoulos, S. N., Wilson, J. A., Coalson, T. S., Fischl, B., Andersson, J. L., et al. (2013). The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 80, 105–124. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.127
- Gracies, J.-M. (2005). Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & Nerve*, 31(5), 535–551. doi:10.1002/mus.20284
- He, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Epstein, A., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2007). Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, 53(6), 905–918. doi:10.1016/j.neuron.2007.02.013
- Heilman, K. M., Valenstein, E., & Watson, R. T. (1983). Neglect and related disorders. In *Clinical neuropsychology* (pp. 279–336).
- Holland, D., Kuperman, J. M., & Dale, A. M. (2010). Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in Echo Planar Imaging. *NeuroImage*, 50(1), 175–183. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.044
- Inman, C. S., James, G. A., Hamann, S., Rajendra, J. K., Pagnoni, G., & Butler, A. J. (2012). Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke. *NeuroImage*, 59(1), 227–237. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.083
- Jacquin-Courtois, S. (2015). Hemi-spatial neglect rehabilitation using non-invasive brain stimulation: Or how to modulate the disconnection syndrome? *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 251–258. doi:10.1016/j.rehab.2015.07.388
- James, G. A., Lu, Z.-L., VanMeter, J. W., Sathian, K., Hu, X. P., & Butler, A. J. (2009). Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 16(4), 270–281. doi:10.1310/tsr1604-270
- Karabanov, A., Jin, S.-H., Joutsen, A., Poston, B., Aizen, J., Ellenstein, A., & Hallett, M. (2012). Timing-dependent modulation of the posterior parietal cortex-primary motor cortex pathway by sensorimotor training. *Journal of Neurophysiology*, 107(11), 3190–3199. doi:10.1152/jn.01049.2011
- Karabanov, A. N., Chao, C.-C., Paine, R., & Hallett, M. (2013). Mapping Different Intra-Hemispheric Parietal-Motor Networks Using Twin Coil TMS. *Brain Stimulation*, 6(3), 384–389. doi:10.1016/j.brs.2012.08.002
- Koch, G., Cercignani, M., Bonni, S., Giacobbe, V., Bucchi, G., Versace, V., et al. (2011). Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(24), 8967–8975. doi:10.1523/JNEUROSCI.6567-10.2011
- Koch, G., Cercignani, M., Pecchioli, C., Versace, V., Oliveri, M., Caltagirone, C., et al. (2010). In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *NeuroImage*, 51(1), 300–312. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.022
- Koch, G., Fernandez Del Olmo, M., Cheeran, B., Ruge, D., Schippling, S., Caltagirone, C., & Rothwell, J. C. (2007). Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor

- cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(25), 6815–6822. doi:10.1523/JNEUROSCI.0598-07.2007
- Koch, G., Fernandez Del Olmo, M., Cheeran, B., Schippling, S., Caltagirone, C., Driver, J., & Rothwell, J. C. (2008b). Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil transcranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(23), 5944–5953. doi:10.1523/JNEUROSCI.0957-08.2008
- Koch, G., Oliveri, M., Cheeran, B., Ruge, D., Lo Gerfo, E., Salerno, S., et al. (2008a). Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 12), 3147–3155. doi:10.1093/brain/awn273
- Koch, P., Schulz, R., & Hummel, F. C. (2016). Structural connectivity analyses in motor recovery research after stroke. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(3), 233–244. doi:10.1002/acn3.278
- Konen, C. S., Mruczek, R. E. B., Montoya, J. L., & Kastner, S. (2013). Functional organization of human posterior parietal cortex: grasping- and reaching-related activations relative to topographically organized cortex. *Journal of Neurophysiology*, 109(12), 2897–2908. doi:10.1152/jn.00657.2012
- Krause, V., Bashir, S., Pollok, B., Caipa, A., Schnitzler, A., & Pascual-Leone, A. (2012). 1Hz rTMS of the left posterior parietal cortex (PPC) modifies sensorimotor timing. *Neuropsychologia*, 50(14), 3729–3735. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.10.020
- Loubinoux, I., Carel, C., Pariente, J., Dechaumont, S., Albucher, J.-F., Marque, P., et al. (2003). Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *NeuroImage*, 20(4), 2166–2180.
- Lunven, M., Schotten, M. T. D., Bourlon, C., Duret, C., Migliaccio, R., Rode, G., & Bartolomeo, P. (2015). White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. *Brain*, 138(3), 746–760. doi:10.1093/brain/awu389
- Molenberghs, P., Sale, M. V., & Mattingley, J. B. (2012). Is there a critical lesion site for unilateral spatial neglect? A meta-analysis using activation likelihood estimation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 78. doi:10.3389/fnhum.2012.00078
- Monaco, S., Sedda, A., Cavina-Pratesi, C., & Culham, J. C. (2015). Neural correlates of object size and object location during grasping actions. *The European Journal of Neuroscience*, 41(4), 454–465. doi:10.1111/ejn.12786
- Neal, J. W. (1990). The callosal connections of area 7b, PF in the monkey. *Brain Research*, 514(1), 159–162.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Padberg, J., Disbrow, E., & Krubitzer, L. (2005). The Organization and Connections of Anterior and Posterior Parietal Cortex in Titi Monkeys: Do New World Monkeys Have an Area 2? *Cerebral Cortex*, 15(12), 1938–1963. doi:10.1093/cercor/bhi071
- Park, C., Chang, W. H., Ohn, S. H., Kim, S. T., Bang, O. Y., Pascual-Leone, A., & Kim, Y.-H. (2011). Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*, 42(5), 1357–1362. doi:10.1161/STROKEAHA.110.596155
- Plow, E. B., Cunningham, D. A., Varnerin, N., & Machado, A. (2015). Rethinking stimulation of the brain in stroke rehabilitation: why higher motor areas might be better alternatives for patients with greater impairments. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 21(3), 225–240. doi:10.1177/1073858414537381
- Puig, J., Blasco, G., Schlaug, G., Stinear, C. M., Daunis-I-Estadella, P., Biarnes, C., et al. (2017). Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*, 59(4), 343–351. doi:10.1007/s00234-017-1816-0
- Ramsey, L. E., Siegel, J. S., Baldassarre, A., Metcalf, N. V., Zinn, K., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2016). Normalization of network connectivity in hemispatial neglect recovery. *Annals of Neurology*, 80(1), 127–141. doi:10.1002/ana.24690
- Rehme, A. K., & Grefkes, C. (2013). Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *The Journal of Physiology*, 591(1), 17–31. doi:10.1113/jphysiol.2012.243469
- Reichenbach, A., Bresciani, J.-P., Peer, A., Bühlhoff, H. H., & Thielscher, A. (2011). Contributions of the PPC to online control of visually guided reaching movements assessed with fMRI-guided TMS. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 21(7), 1602–1612. doi:10.1093/cercor/bhq225
- Rivera-Urbina, G. N., Batsikadze, G., Molero-Chamizo, A., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2015). Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *The European Journal of Neuroscience*, 41(6), 845–855. doi:10.1111/ejn.12840
- Rothwell, J. C. (2011). Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Human Movement Science*, 30(5), 906–915. doi:10.1016/j.humov.2010.07.007

- Rousseaux, M., Beis, J. M., Pradat-Diehl, P., Martin, Y., Bartolomeo, P., Bernati, T., et al. (2001). [Presenting a battery for assessing spatial neglect. Norms and effects of age, educational level, sex, hand and laterality]. *Revue Neurologique*, *157*(11 Pt 1), 1385–1400.
- Schulz, R., Buchholz, A., Frey, B. M., Bönstrup, M., Cheng, B., Thomalla, G., et al. (2016). Enhanced Effective Connectivity Between Primary Motor Cortex and Intraparietal Sulcus in Well-Recovered Stroke Patients. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *47*(2), 482–489. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011641
- Schulz, R., Koch, P., Zimmerman, M., Wessel, M., Bönstrup, M., Thomalla, G., et al. (2015). Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 7), 1949–1960. doi:10.1093/brain/awv100
- Sharma, N., Baron, J.-C., & Rowe, J. B. (2009). Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity. *Annals of neurology*, *66*(5), 604–616. doi:10.1002/ana.21810
- Stinear, C. M., Barber, P. A., Petoe, M., Anwar, S., & Byblow, W. D. (2012). The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, *135*(Pt 8), 2527–2535. doi:10.1093/brain/aws146
- Thiel, A., & Vahdat, S. (2015). Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke. *Stroke*, *46*(1), 296–301. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006307
- Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, *35*(4), 1459–1472. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.016
- Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, *22*(1), 53–66. doi:10.1002/ima.22005
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Amin, H., Rykhlevskaia, E., Nguyen, D. A., Greicius, M. D., & Menon, V. (2010). Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *20*(11), 2636–2646. doi:10.1093/cercor/bhq011
- Veerbeek, J. M., Kwakkel, G., van Wegen, E. E. H., Ket, J. C. F., & Heymans, M. W. (2011). Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke*, *42*(5), 1482–1488. doi:10.1161/STROKEAHA.110.604090
- Vesia, M., Bolton, D. A., Mochizuki, G., Staines, W. R., & cc. (2013). Human parietal and primary motor cortical interactions are selectively modulated during the transport and grip formation of goal-directed hand actions. *Neuropsychologia*, *51*(3), 410–417. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.022
- Vesia, M., & Crawford, J. D. (2012). Specialization of reach function in human posterior parietal cortex. *Experimental Brain Research*, *221*(1), 1–18. doi:10.1007/s00221-012-3158-9
- Wang, C., Qin, W., Zhang, J., Tian, T., Li, Y., Meng, L., et al. (2014). Altered functional organization within and between resting-state networks in chronic subcortical infarction. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *34*(4), 597–605. doi:10.1038/jcbfm.2013.238
- Wang, L., Yu, C., Chen, H., Qin, W., He, Y., Fan, F., et al. (2010). Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, *133*(Pt 4), 1224–1238. doi:10.1093/brain/awq043
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125–141. doi:10.1089/brain.2012.0073
- Wieloch, T., & Nikolich, K. (2006). Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(3), 258–264. doi:10.1016/j.conb.2006.05.011
- Zhang, Y., Liu, H., Wang, L., Yang, J., Yan, R., Zhang, J., et al. (2016). Relationship between functional connectivity and motor function assessment in stroke patients with hemiplegia: a resting-state functional MRI study. *Neuroradiology*, *58*(5), 503–511. doi:10.1007/s00234-016-1646-5
- Zheng, X., Sun, L., Yin, D., Jia, J., Zhao, Z., Jiang, Y., et al. (2016). The plasticity of intrinsic functional connectivity patterns associated with rehabilitation intervention in chronic stroke patients. *Neuroradiology*, *58*(4), 417–427. doi:10.1007/s00234-016-1647-4
- Zhu, D., Zhang, T., Jiang, X., Hu, X., Chen, H., Yang, N., et al. (2014). Fusing DTI and fMRI data: a survey of methods and applications. *NeuroImage*, *102 Pt 1*, 184–191. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.071

## Tables and figures

**Table 1** Characteristics of stroke patients and healthy controls

	Gender	Age (y)	Stroke type	Median time since stroke (m)	FMA-UE score (out of 66)	Neglect status	Bells test score (total omissions)	Fluff test (left score, out of 15)	CBS score (out of 30)
<b>Patients (n=11)</b>	M=9 (81.8%)	53.4±14.8	I=8 (72.7%)	11 (158)	36.7±21				
1	F	64	I	7	24	+	7	10	11
2*	M	58	I	6	60	+	4	12	7
3*	M	69	I	186	6	+	6	15	4
4*	M	67	H	6	7	+	9	13	9
5*	M	40	H	11	33	-	0	15	0
6*	M	54	I	13	59	-	0	15	0
7*	M	55	I	99	38	-	3	15	0
8*	M	67	I	202	33	-	0	14	0
9	M	20	I	164	23	-	2	15	2
10	M	41	H	6	62	-	0	15	0
11*	F	62	I	8	59	-	0	15	0
<b>Controls (n=13)</b>	M= 10 (75%)	52.8±11.4	-	-	-	-	-	-	-

Stroke type: I=ischemic; H=hemorrhagic; FMA-UE: upper extremity subsection of the Fugl-Meyer Assessment; CBS: Catherine Bergego Scale

<sup>‡</sup> p=0.047 vs the N+ group

\* patients included in the DTI analysis

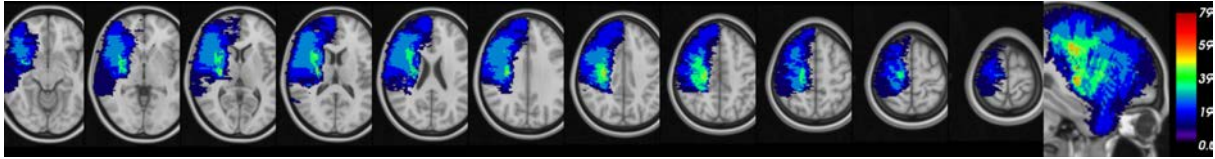
**Table 2.** Regions showing significant connectivity with each ROI in the PPC (the aIPS, pIPS and SPOC) in healthy controls and stroke patients.

		Healthy controls			Stroke Patients			
	Region	Peak MNI Coordinates			Region	Peak MNI Coordinates		
		X	Y	Z		X	Y	Z
<b>aIPS</b>	<i>Left aIPS and surrounding parietal areas (L. aIPS)</i>	-38	-46	52	<i>Left aIPS and surrounding parietal areas (L. aIPS)</i>	-40	-52	60
	Left ant inferior frontal gyrus (L. IFG1)	-46	34	-10	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-44	34	34
	Left post inferior frontal gyrus (L. IFG2)	-46	4	36	Left superior frontal gyrus (L. SFG)	-18	2	70
	Left middle temporal gyrus (L. MTG)	58	-60	-2	Left inferior temporal gyrus (Left ITG)	-52	-58	0
	Right aIPS and superior parietal lobule (R. aIPS)	32	-68	46	Right aIPS and inferior parietal lobule (R.aIPS)	52	-38	48
	Right postcentral gyrus (R. PG)	58	-22	48	Right middle temporal gyrus (Right MTG)	58	-56	-8
	Right inferior frontal gyrus (R. IFG)	46	42	14				
	Right cingulate gyrus (R. CG)	8	20	44				
	Right middle temporal gyrus (R. MTG)	-50	-52	-14				
<b>pIPS</b>	<i>Left pIPS and surrounding parietal areas (L.pIPS)</i>	-28	-70	38	<i>Left pIPS and surrounding parietal areas (L.pIPS)</i>	-32	-72	46
	Left postcentral gyrus (L. PG)	-62	-24	34	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-44	30	34
	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-28	12	62	Left middle temporal gyrus (L. MTG)	-60	-44	-14
	Left inferior frontal gyrus (L. IFG)	-54	22	16	Right inferior parietal lobule (R. IPL)	40	68	38
	Left inferior temporal gyrus (L. ITG)	-50	-56	-16	Right cerebellar posterior lobe (R. C)	34	-72	-38
	Right pIPS and superior parietal lobule (R. SPL)	26	-68	44				
	Right middle frontal gyrus (R. MFG)	48	12	34				
	Right inferior temporal gyrus (R. ITG)	56	-54	-16				
<b>SPOC</b>	<i>Left SPOC and surrounding parietal areas (L. SPOC)</i>	-18	-68	58	<i>Left SPOC and surrounding parietal areas (L. SPOC)</i>	-16	-68	60
	Left postcentral gyrus (L. PG)	-54	-34	50	Left inferior parietal lobule (L. IPL)	-56	-32	32
	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-20	2	68	Left middle frontal gyrus (L. MFG)	-20	-2	58
	Left middle occipital gyrus (L. MOG)	-50	-64	-8	Left lingual gyrus (L. LG)	-16	-86	-18
	Right SPOC and precuneus (R. SPOC)	20	-70	50	Right SPOC and precuneus (R. SPOC)	8	-66	60
	Right postcentral gyrus (R. PG)	56	-24	48	Right fusiform gyrus (R. FG)	28	-42	-18
	Right inferior temporal gyrus (R. ITG)	52	-52	-16				

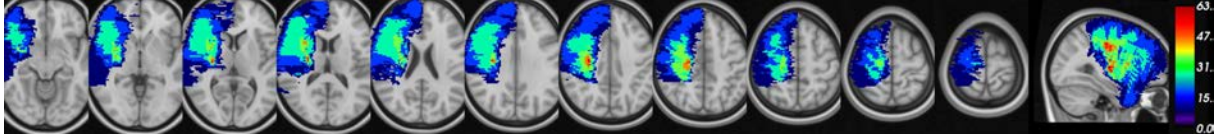
*Brain areas in italics correspond to the ROI in the left PPC with its surrounding regions.*



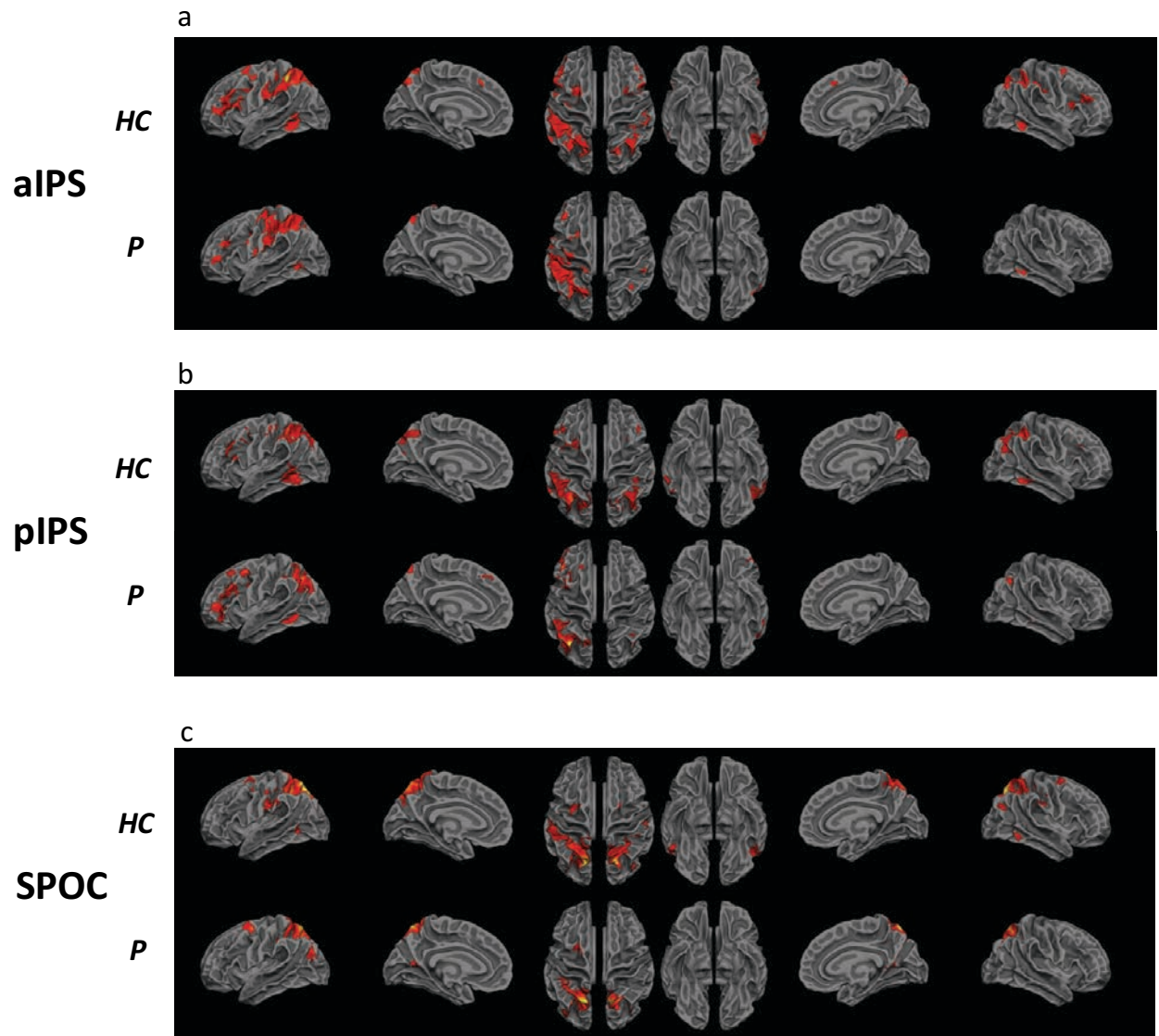
**fMRI (n=11)**



**DTI (n=8)**

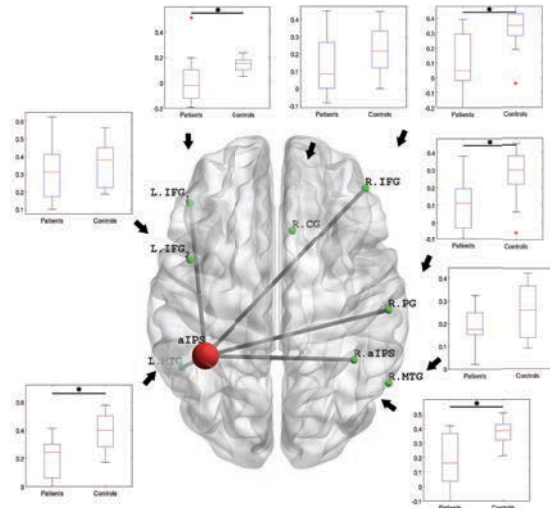


**Fig. 1** Lesion overlap map for patients included in the fMRI analysis (at the top) and the DTI analysis (at the bottom). The color scale at the end of each row indicates the proportion of patients with a lesion in that voxel (with higher proportions for colors towards the top of the scale).

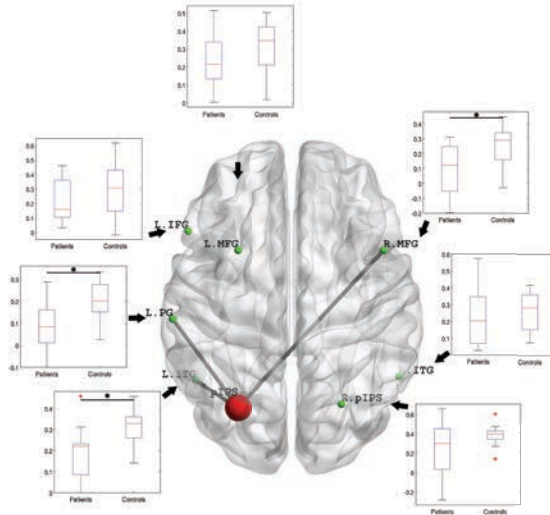


**Fig. 2** Functional connectivity of left aIPS (a), pIPS (b) and SPOC (c) in healthy controls (HC) and stroke patients (P), determined in a seed-based approach.

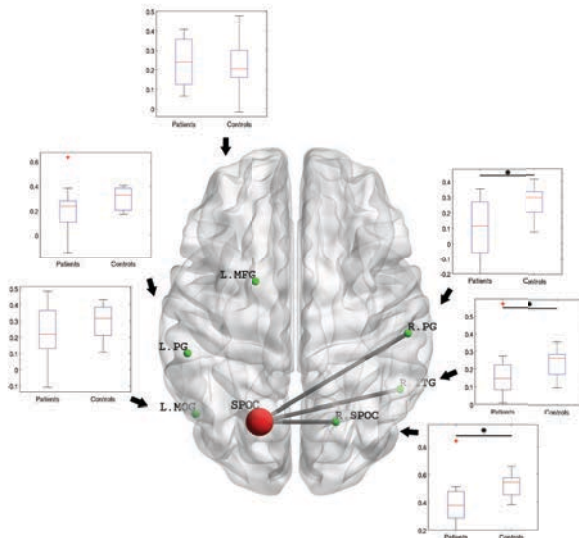
a



b



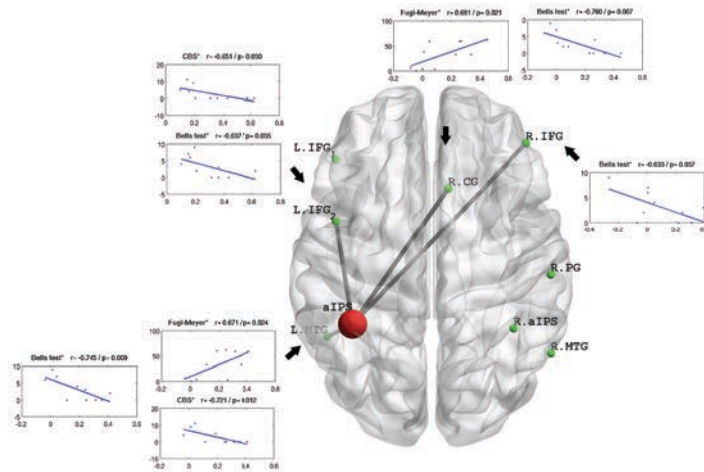
c



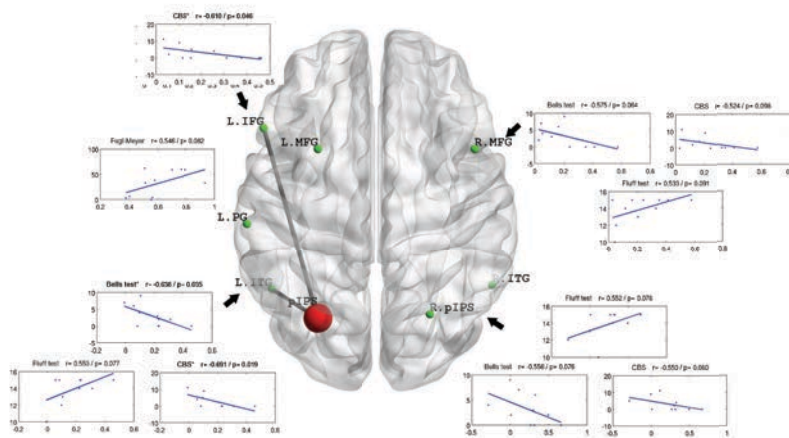
**Fig. 3** Functional connectivity of the left aIPS (a), pIPS (b) and SPOC (c), determined using a network approach.

The large red dot represents each seed in the PPC, and green points refer to connected areas identified in healthy controls in a seed-based analysis (Fig. 1 and Table 2). Box plots represent the functional connectivity in healthy controls and stroke patients for each network considered; bold lines linking the seed to clusters represent clusters whose connectivity with the seed differed significantly when comparing healthy controls with stroke patients. \*  $p < 0.05$

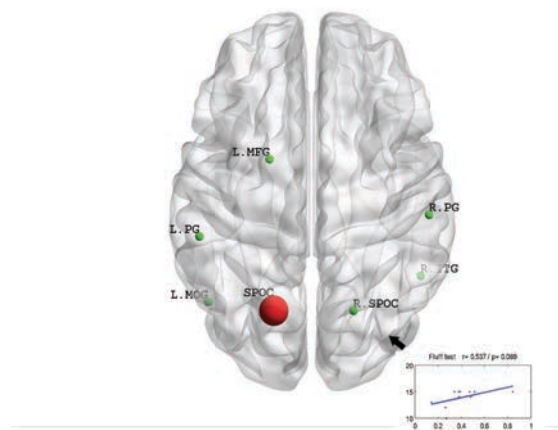
a



b

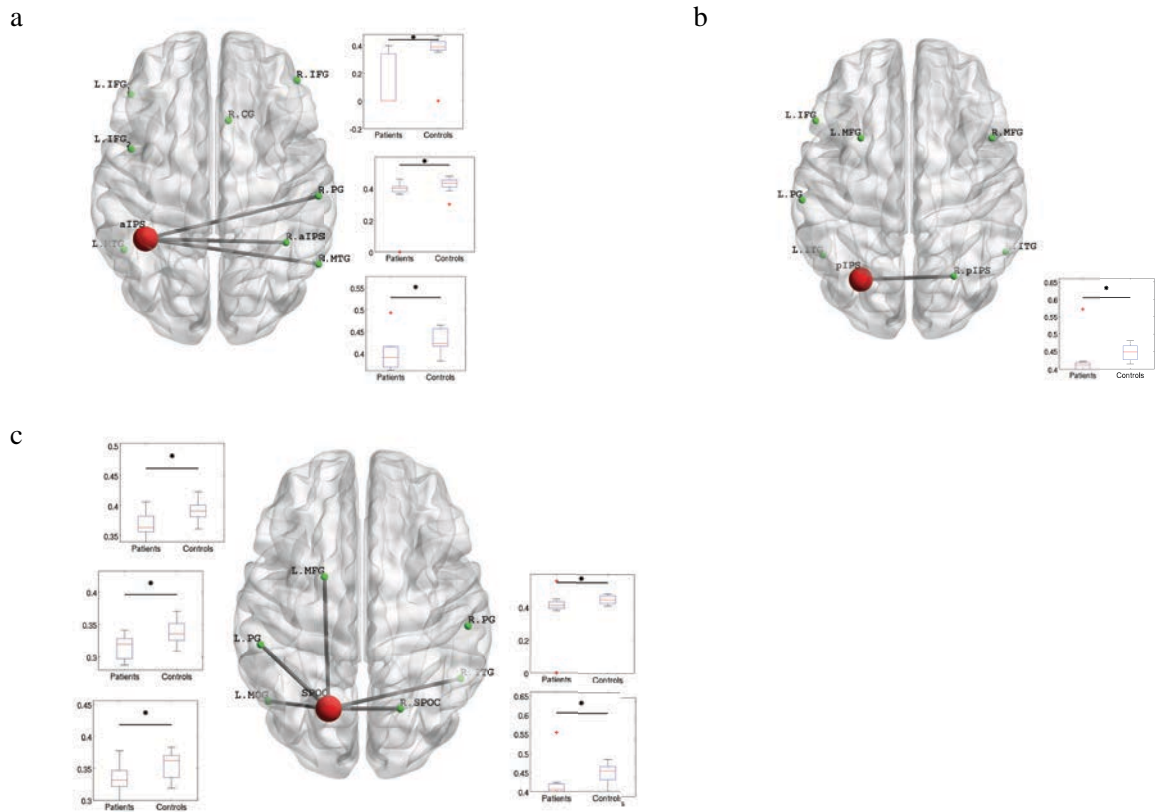


c



**Fig. 4** The relationship between the functional connectivity of each PPC area (a=aIPS, b=pIPS, c=SPOC) and the severity of motor impairment (as assessed by the Fugl-Meyer score) and neglect (as assessed by the bells test, the fluff test and the Catherine Bergego scale (CBS) score).

The large red dot represents each seed in the PPC, and green points refer to connected areas identified in healthy controls in a seed-based analysis (Fig. 1 and Table 2). The scatter plot of functional connectivity vs. clinical scores highlights the correlations. Bold lines represent networks whose function is correlated with a given clinical score. \*  $p < 0.05$



**Fig. 5** Structural connectivity of left aIPS (a), pIPS (b) and SPOC (c).

The large red dot represents each seed in the PPC, and green points refer to connected areas identified in healthy controls on the basis of the cluster analysis in the rs-fMRI analyses (Fig. 1 and Table 2). Box plots represent the FA in healthy controls and stroke patients; bold lines linking the seed to ROIs represent regions whose structural connectivity with the seed differed significantly when comparing healthy controls with stroke patients. \*  $p < 0.05$