



HAL
open science

Récupération motrice du membre supérieur post-AVC : recherche de mesures adaptées pour l'évaluation et étude de l'efficacité de stratégies thérapeutiques

Nabila Brihmat

► To cite this version:

Nabila Brihmat. Récupération motrice du membre supérieur post-AVC : recherche de mesures adaptées pour l'évaluation et étude de l'efficacité de stratégies thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2018. Français. NNT : 2018TOU30202 . tel-02301641

HAL Id: tel-02301641

<https://theses.hal.science/tel-02301641>

Submitted on 30 Sep 2019

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.



THÈSE

En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Nabila BRIHMAT

Le 10 décembre 2018

**Récupération motrice du membre supérieur post-AVC :
recherche de mesures adaptées pour l'évaluation et
étude de l'efficacité de stratégies thérapeutiques.**

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences**

Unité de recherche :
ToNIC-Toulouse NeuroImaging Center (UMR 1214)

Thèse dirigée par
Philippe MARQUE et Isabelle LOUBINOX

Jury

M. Thierry Lejeune, Rapporteur
M. Aymeric Guillot, Rapporteur
Mme Evelyne Castel-Lacanal, Examineur
Mme Charlotte Rosso, Examineur
M. Philippe MARQUE, Directeur de thèse
Mme Isabelle Loubinoux, Co-directeur de thèse

RESUME

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la 1^{ère} cause de mortalité chez les femmes et la 3^{ème} chez les hommes ainsi que la 1^{ère} cause de dépendance chez les personnes qui survivent puisqu'ils gardent des séquelles neurologiques majeures. Les déficiences sont majoritairement fonctionnelles et seulement 5 à 25 % des patients vont récupérer un membre supérieur fonctionnel. La récupération fonctionnelle spontanée, maximale dans les 3 mois après la survenue de l'AVC est principalement sous-tendue par des mécanismes de plasticité cérébrale. Mécanismes qui peuvent être boostés par les différentes techniques de réadaptation parmi lesquelles les substances pharmacologiques ou les techniques de stimulation cérébrale qui sont développées.

Quantifier les capacités de chaque patient est indispensable pour déterminer les fonctions perdues et ainsi proposer des protocoles de rééducation adéquats. De nombreuses techniques ont démontré ce potentiel d'évaluation. Notamment, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) d'activation (i.e. lors de la réalisation de tâches motrices) de patients AVC, qui a permis de mieux préciser le décours temporel de la réorganisation cérébrale associée à la récupération motrice et des mesures obtenues en IRMf sont proposées comme facteurs pronostics. L'IRMf au repos est de plus en plus utilisée pour étudier les changements de connectivité cérébrale induits par la lésion ou par une intervention donnée. Les techniques de stimulation cérébrale non invasives (SCNI) dont font parties la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) et la Paired Associative Stimulation (PAS), en plus d'être utilisées comme outil de rééducation, sont également utilisées comme outils d'évaluation pour étudier la récupération et l'efficacité de thérapeutiques. De plus, depuis quelques années, de plus en plus d'auteurs recommandent l'utilisation de mesures cinématiques pour une évaluation plus objective et automatique des patients après un AVC. Cette évaluation cinématique qui peut être réalisée grâce à des robots de rééducation permettrait également de différencier les stratégies mises en place lors de la récupération post-AVC. Afin que les changements mesurés par TMS ou par les outils robotiques puissent correctement révéler cette efficacité, il faut que les paramètres obtenus soient reproductibles, valides et fiables.

Ainsi, l'objectif de ma thèse est d'étudier l'efficacité de stratégies thérapeutiques sur la plasticité cérébrale et dans la récupération motrice du membre supérieur après un AVC en parallèle de trouver les mesures adaptées pour évaluer au mieux ces effets. Au travers de données obtenues dans le cadre de six protocoles cliniques impliquant des sujets sains ou des patients AVC, il a été possible de mettre en évidence le potentiel d'un outil de mesure et/ou d'une technique interventionnelle à mesurer voire à stimuler les mécanismes à l'origine de la récupération motrice dans l'AVC.

Mots clés : AVC ; plasticité cérébrale ; évaluation ; rééducation ; IRMf ; TMS, cinématique, réalité virtuelle.

ABSTRACT

Stroke is the leading cause of death in women and the 3rd in men, as well as the leading cause of dependency in surviving people because they have major neurological sequelae. The deficiencies are mainly functional and only 5 to 25% of patients will recover a functional upper limb. Spontaneous functional recovery, which is maximal within 3 months after the onset of stroke, is mainly underpinned by brain plasticity mechanisms. Mechanisms that can be boosted by different rehabilitation techniques, including pharmacological substances or brain stimulation techniques that are developed for this purpose.

Quantifying the capacities of each patient is essential to determine the lost functions and thus propose appropriate rehabilitation protocols. Many techniques have demonstrated their evaluation potential. In particular, functional magnetic resonance imaging (fMRI) of stroke patients performing a motor task, has made it possible to better define the temporal course of brain reorganization associated with motor recovery. In fact, fMRI measures are proposed as prognostic factors. Resting-state fMRI is increasingly being used to study changes in brain connectivity induced by the lesion or by a given therapeutic intervention. Non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques, including Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Paired Associative Stimulation (PAS), in addition to being used as a rehabilitation tool, are also used as assessment tools to study the recovery and efficacy of therapies. In addition, in recent years, more and more authors have recommended the use of kinematic measurements for more objective and automatic patient assessment after stroke. This kinematic assessment, which can be carried out using rehabilitation robots, would also make it possible to differentiate the strategies implemented during post-stroke recovery. In order for the changes measured by TMS or robotic tools to correctly reveal this effectiveness, the parameters obtained must be reproducible, valid and reliable.

Thus, the objective of my thesis is to study the effectiveness of therapeutic strategies on brain plasticity and in the motor recovery of the upper limb after a stroke in parallel to find the appropriate measures to best evaluate these effects. Through data obtained from six clinical protocols involving healthy subjects or stroke patients, it was possible to highlight the potential of a measurement tool and/or intervention technique to measure or even stimulate the mechanisms underlying motor recovery in stroke.

Key words: Stroke ; cerebral plasticity ; assessment ; rehabilitation ; fMRI ; TMS ; kinematic ; virtual reality

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très sincèrement les Professeurs Thierry Lejeune et Aymeric Guillot de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'expertiser mes travaux de thèse. Ainsi qu'au Docteur Charlotte Rosso d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie mes trois codirecteurs pour l'encadrement très complémentaire qu'ils ont pu me fournir tout au long de cette thèse.

Merci à Isabelle Loubinoux, de m'avoir envoyé vers l'équipe de MPR, d'avoir cru en mes compétences pour le sujet qu'ils proposaient et de m'avoir ouvert les portes de la neuroimagerie. Merci également pour l'ensemble des échanges constructifs qu'on a pu avoir. Merci à Philippe Marque, de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur tous ces protocoles cliniques et de m'avoir fait confiance avec les patients, ainsi que pour toutes ces idées si enthousiasmantes. Merci à Evelyne Castel-Lacanal, d'avoir cru en moi dès le départ, dès notre rencontre lors de l'entretien pour le stage de M2. Merci pour ton aide, tes encouragements et pour tes conseils lors de mes petits moments de stress.

Je remercie l'ensemble de mes collègues de ToNIC, notamment ceux de l'équipe « motricité » et les ingénieurs qui ont su m'aider lors de certains soucis « techniques ». Je remercie aussi particulièrement David Gasq, qui m'a beaucoup aidé lors de la mise en place du protocole Armeo et pour l'interprétation des résultats. Merci pour ces échanges si constructifs.

Merci à mes collègues « du quotidien » de ToNIC et particulièrement ceux du bureau 308, qui m'ont suivi et qui m'ont soutenu par moment durant ce long parcours ; et avec qui j'ai aussi passé de bons moments en dehors de ToNIC.

Merci à l'équipe de MPR pour leur collaboration. Merci aux personnes qui ont contribué au recueil de données et qui m'ont aussi beaucoup aidé : Mohamed, Marie, Lucia et Rémi. Merci aussi à tous les sujets et patients qui ont accepté de participer à l'ensemble de ces protocoles.

Cette thèse est finalement le fruit de l'ensemble de ces collaborations au sein de cette grande équipe.

Je remercie par ailleurs InCOGnu et tous ses membres, qui m'ont permis de découvrir les plaisirs de la vie associative. Faire partie et présider cette association m'a permis aussi de passer de super moments que ce soit pendant les interventions ou en dehors.

Un merci tout particulier à l'ensemble des membres de ma famille, qui m'ont permis d'être là, m'ont soutenu et encouragé dans cette voie.

Merci à mes amis, à Manon et Momo, qui ont su me faire décompresser quand je voulais penser à autre chose et qui sont là, et ce, depuis longtemps. A Aurélie, d'avoir clairement su m'écouter me plaindre et de m'avoir donné de bons conseils pour gérer mon stress ainsi que de m'avoir aidé avec les soucis de mise en page. A Farah, qui, elle aussi est là depuis toujours !

Enfin, merci à Sébastien, que je n'ai finalement pas rencontré à la période la plus facile de ma vie mais qui a tenu le coup ! Si j'ai réussi à me sentir bien et à bien gérer cette situation compliquée ces derniers temps, c'est un peu grâce à toi quand même ! Merci pour ton soutien.



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : ETAT DE L'ART	7
1. Généralités sur l'Accident Vasculaire Cérébral	7
1.1. Définition & physiopathologie	7
1.2. Epidémiologie	8
1.3. Symptômes	9
1.4. Diagnostic et Pronostic	10
2. Plasticité cérébrale et récupération motrice après un AVC	11
2.1. La plasticité cérébrale	12
2.1.1. Définitions & Mécanismes	12
2.1.2. Formes de plasticité synaptique	13
2.1.3. Types de plasticité cérébrale	16
2.2. La récupération motrice post-AVC	22
2.2.1. Définition & mécanismes	22
2.2.2. Chronologie de la récupération post-AVC	26
2.2.3. Profils de récupération motrice post-AVC	27
2.2.4. Biomarqueurs de la récupération motrice post-AVC	30
3. Outils de quantification de plasticité cérébrale et de la récupération motrice post-AVC	33
3.1. Echelles cliniques	33
3.1.1. Principe	33
3.1.2. Exemple d'échelles cliniques et évidences	34
3.2. Evaluation instrumentale des mouvements	37
3.2.1. Instruments électroniques	37
3.2.2. Cinématique 3D	38
3.3. Systèmes robotiques	42
3.3.1. Principe	42
3.3.2. Evidences	45
3.4. Outils de Neuroimagerie	47
3.4.1. Electroencéphalographie (EEG)/ Magnétoencéphalographie (MEG)	47
3.4.2. Tomographie par Emission de Positons (TEP)	50
3.4.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	52
3.5. Les Stimulation Cérébrales Non-Invasives (SCNI)	58
3.5.1. La Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS)	59
3.5.2. La Paired Associative Stimulation (PAS)	65
4. Outils de modulation de la plasticité cérébrale et de la récupération motrice du membre supérieur en post-AVC	70
4.1. Principes standardisés	70
4.2. Rééducation conventionnelle et fonctionnelle	71

4.2.1.	Rééducation conventionnelle motrice	71
4.2.2.	La rééducation « fonctionnelle »	79
4.3.	Les traitements pharmacologiques.....	81
4.3.1.	Les traitements adrénergiques	82
4.3.2.	Les traitements cholinergiques	84
4.3.3.	Les traitements dopaminergiques	84
4.3.4.	Les traitements glutamatergiques.....	85
4.3.5.	Les traitements sérotoninergiques.....	86
4.3.6.	Autres traitements pharmacologiques	87
4.4.	Les techniques innovantes.....	90
4.4.1.	La Thérapie Miroir	90
4.4.2.	La Thérapie basée sur l'Observation de l'Action (TAO)	91
4.4.3.	L'Imagerie Motrice (IM).....	94
4.4.4.	La Réalité Virtuelle (RV)	98
4.4.5.	La Rééducation Assistée par Robot	100
4.4.6.	Les Stimulations Cérébrales Non-Invasives (SCNI).....	102
PARTIE II : PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS.....		114
PARTIE III : PROTOCOLES A L'ETUDE		119
5.	Etude 1 : Protocole de Réalité Virtuelle	119
Etude en IRMf de l'effet de l'Action, Observation et Imitation d'une main virtuelle en mouvement sur l'activation cérébrale de sujets sains.		119
5.1.	Introduction.....	119
5.2.	Matériels & Méthodes	120
5.2.1.	Participants	120
5.2.2.	Matériel expérimental	121
5.2.3.	Protocole expérimental.....	121
5.2.4.	Acquisition des données	123
5.2.5.	Analyses statistiques	123
5.3.	Résultats.....	123
5.3.1.	Activations et désactivations cérébrales observées dans les différentes conditions expérimentales	124
5.3.2.	Modulation cérébrale induite par les différents processus	125
5.4.	Discussion.....	126
5.5.	Conclusion et perspectives	129
6.	Etude 2 : Protocole MIPAS	132
Etude des effets électrophysiologiques et moteurs de l'association d'exercices d'imagerie motrice à des sessions de stimulations cérébrales de type PAS chez l'hémiplégique après AVC.		132
6.1.	Introduction.....	132
6.2.	Matériels & Méthodes	133
6.2.1.	Participants	133
6.2.2.	Procédure expérimentale	133

6.3.	Résultats	144
6.3.1.	Description de la population	144
6.3.2.	Capacités d'imagerie motrice	147
6.3.3.	Résultats de neuroimagerie	149
6.3.4.	Réponse aux objectifs principaux	154
6.3.5.	Résultats des analyses exploratoires	158
6.4.	Discussion	162
6.5.	Conclusion et perspectives	170
7.	Etude 3 :	171
Etude des propriétés psychométriques de l'évaluation assistée par l'Armeo®Spring chez des patients hémiplésiques à la suite d'un Accident Vasculaire Cérébral.....		171
7.1.	Introduction.....	171
7.2.	Matériels & Méthodes	172
7.2.1.	Participants	173
7.2.2.	Procédure expérimentale	174
7.3.	Résultats	180
7.3.1.	Participants	180
7.3.2.	Comparaison des paramètres calculés avec ceux fournis par le logiciel ArmeoControl 181	
7.3.3.	Évaluation de l'effet d'apprentissage	181
7.3.4.	Étude de la reproductibilité.....	184
7.3.5.	Validité concurrente	186
7.4.	Discussion	187
7.5.	Conclusion et perspectives	191
8.	Etude 4 : Protocole pharmacologique	194
Etude en IRMf de l'effet d'une molécule X de type Inhibiteur mixte de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN) sur l'activité et la connectivité cérébrale de sujets sains. (Étude confidentielle)		194
8.1.	Introduction.....	194
8.2.	Matériels & Méthodes	195
8.2.1.	Participants	195
8.2.2.	Design de l'étude et traitement	195
8.2.3.	Matériel et procédure expérimentale	197
8.2.4.	Acquisition des données	198
8.2.5.	Analyses statistiques	198
8.3.	Résultats	200
8.3.1.	Cartes d'activation obtenues en IRMf d'activation	200
8.3.2.	Cartes de connectivité cérébrale en IRMf au repos	201
8.4.	Discussion.....	205
8.5.	Conclusion et perspectives	208
9.	Etude 5 : Etude méthodologique d'analyse en IRMf	209

Contrôle des lésions, de la cinématique de mouvement et du bruit physiologique : impact sur les analyses IRMf des patients spastiques post-AVC.	209
9.1. Introduction.....	209
9.2. Matériels & Méthodes	211
9.2.1. Participants	211
9.2.2. Procédure expérimentale	212
9.2.3. Acquisition des données	213
9.2.4. Analyses des données acquises.....	214
9.3. Résultats.....	217
9.3.1. Description de la population.....	217
9.3.2. Activations cérébrales lors du mouvement passif.....	218
9.3.3. Résultats obtenus en comparant les différentes stratégies de traitements.....	219
9.4. Discussion.....	222
9.5. Conclusion et perspectives	226
10. Etude 6 : Protocole BacloTox	227
Etude ancillaire en IRMf et TMS des corrélats neuronaux de la spasticité après AVC. Résultats préliminaires sur 18 patients à la visite d'inclusion du protocole BacloTox.....	227
10.1. Introduction	227
10.2. Matériels & Méthodes.....	228
10.2.1. Participants	228
10.2.2. Procédure expérimentale	228
10.3. Résultats préliminaires	233
10.3.1. Description de la population.....	233
10.3.2. Résultats de neuroimagerie	235
10.3.3. Recherche de corrélation.....	238
10.4. Discussion et perspectives.....	239
PARTIE IV : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	244
PARTIE V : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	249
ANNEXES	280

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la 1^{ère} cause de mortalité chez les femmes et la 3^{ème} chez les hommes ainsi que la 1^{ère} cause de handicap chez les personnes qui survivent ^{1,2}. Le traitement de première intention dans la cas d'AVC ischémique est la thrombolyse ³. Malgré ça, de nombreux patients garderont des déficiences majoritairement fonctionnelles avec seulement 5 à 25 % des patients qui vont récupérer un membre supérieur fonctionnel ⁴. La récupération fonctionnelle spontanée est maximale dans les 3 mois après la survenue de l'AVC pour 95% des patients ^{5,6}. Celle-ci est principalement sous-tendue par des mécanismes de plasticité cérébrale qui se mettent en place très précocement après la survenue de la lésion ^{7,8}.

Les différentes techniques de réadaptation existantes sont développées afin d'optimiser les mécanismes de plasticité cérébrale et de booster la récupération ⁹⁻¹². Quantifier les capacités de chaque patient est indispensable pour déterminer les fonctions perdues et ainsi proposer des protocoles de rééducation adéquats.

De nombreuses techniques ont démontré leurs potentiels dans l'évaluation. Notamment, des études menées par notre équipe ont permis de mettre en évidence que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) d'activation (i.e. lors de la réalisation de tâches motrices) de patients AVC permet de mieux préciser le décours temporel de la réorganisation cérébrale associée à la récupération motrice et des mesures obtenues en IRMf sont maintenant proposées comme facteurs pronostics ^{13,14}. Etant donné sa simplicité de mise en place chez les patients incapables de réaliser des mouvements, l'IRMf au repos est de plus en plus utilisée pour étudier les changements de connectivité cérébrale induits par la lésion ou par une intervention donnée ^{15,16}. En parallèle, depuis quelques années, de plus en plus d'auteurs recommandent l'utilisation de mesures cinématiques pour une évaluation plus objective et automatique des patients après un AVC ¹⁷⁻¹⁹. Cette évaluation cinématique qui peut être réalisée grâce à des robots de rééducation permettrait également de différencier les stratégies mises en place lors de la récupération post-AVC. Afin que les changements mesurés par ces outils puissent correctement révéler cette efficacité, il faut que les paramètres obtenus soient reproductibles, valides et fiables ^{17,20-22}.

Les techniques de stimulation cérébrale non invasives (SCNI) parmi lesquelles la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) et la Paired Associative Stimulation (PAS) sont utilisées pour évaluer les mécanismes de plasticité cérébrale à l'origine de la récupération et l'efficacité de thérapeutiques ^{23,24}. Ces techniques peuvent également être utilisées comme outils de neuromodulation dans la rééducation post-AVC. En effet, la PAS a démontré des effets potentialisateurs durables, réversibles et topographiquement spécifiques de la plasticité cérébrale évaluée par TMS chez des patients victimes d'AVC ischémiques sous-corticaux ^{25,26}. Cette technique administrée en sessions répétées chez une population plus hétérogène de patients n'a pas été en mesure d'induire d'effets électrophysiologiques mesurés par TMS ou moteurs évalués à l'aide de l'échelle du Fugl-Meyer ²⁷. L'Imagerie Motrice (IM) est une technique simple d'administration et applicable à une large population

de patients, qui a démontré son efficacité dans la rééducation post-AVC ²⁸⁻³⁰. Des effets facilitateurs sur l'excitabilité corticale similaires à ceux observés après contraction musculaire volontaire ont été mis en évidence lors de l'association d'exercices d'IM à une stimulation électrique périphérique fonctionnelle ³¹ et la PAS semble être plus efficace lorsqu'associée à une tâche motrice ³². Enfin, certains traitements pharmacologiques et notamment les substances pharmacologiques de type sérotoninergiques et noradrénergiques (type IRSN) ont montré leurs capacités à agir sur les processus de plasticité cérébrale et à améliorer la récupération motrice de patients victimes d'AVC ³³⁻³⁵.

Ainsi, au cours de mes trois années de thèse et grâce-aux données obtenues dans le cadre de cinq protocoles cliniques impliquant des sujets sains ou des patients AVC, il a été possible de tester et de mettre en évidence le potentiel d'un outil de mesure spécifique et/ou d'une technique interventionnelle donnée à mesurer ou à booster les mécanismes à l'origine de la récupération motrice du membre supérieur dans l'AVC.

Une première étude a consisté à évaluer, grâce à un paradigme développé en IRMf d'activation, les effets cérébraux de l'action, observation et imitation d'une main en mouvement dans un environnement réel ou virtuel chez des sujets sains. Ceci avait pour but de développer un protocole de rééducation en réalité virtuelle, ciblant les mouvements de la main chez des patients hémiparétiques après AVC.

L'étude *MIPAS* a été développée et fait suite aux protocoles de PAS testés dans notre laboratoire. Etant donné les résultats observés et la littérature existante, un protocole qui évalue, grâce à des mesures électrophysiologiques par TMS et motrices d'amplitudes articulaires, les effets de l'association d'exercices d'IM et de stimulations de type PAS chez l'hémiparétique après AVC. Ceci cherchait à répondre à la question de l'intérêt d'une telle association chez cette population de patients.

Etant donné les recommandations actuelles concernant l'évaluation de patients avec des déficits moteurs et la possibilité d'utilisation dans ce but de paramètres cinématiques obtenus à l'aide d'outils robotiques, une étude psychométrique de l'évaluation assistée par l'orthèse de rééducation Arméo®Spring chez des patients hémiparétiques à la suite d'un AVC a été mise en place. Ceci a été fait dans le but de valider l'utilisation de paramètres cinématiques pour l'évaluation en post-AVC.

Aux vues des résultats concernant le potentiel des traitements pharmacologiques de type ISRS dans la récupération post-AVC, les données d'une quatrième étude confidentielle consistant à évaluer l'effet d'une molécule de type IRSN, administrée en dose unique sur la connectivité fonctionnelle de sujets sains ont été analysées. Le but était d'identifier des marqueurs en IRMf au repos des effets de cette molécule sur le réseau cérébral moteur potentiellement intéressants dans l'AVC.

Enfin, les données de patients hémiparétiques spastiques obtenues lors de l'inclusion dans le protocole clinique *BacloTox*, évaluant et comparant les effets sur la plasticité cérébrale et la récupération motrice de deux médicaments de la spasticité (la toxine botulique de type A et le baclofène) ont été analysés. Une étude méthodologique a pu être réalisée sur les données d'IRMf d'activation étudiant l'impact du masquage de lésions, de l'ajout de régresseurs

contenant des informations sur la cinématique du mouvement et/ou sur la fréquence cardiaque sur les résultats des analyses d'IRMf. Les résultats obtenus avec cette étude méthodologique pourraient permettre d'avoir une procédure précise et standardisée pour l'analyse des données d'IRMf obtenues dans le cadre du protocole *Baclotox*. Enfin, des résultats préliminaires exploratoires de 18 patients à l'inclusion de l'étude ancillaire sont présentés dans un 6^{ème} chapitre. Ces résultats donnent des informations en IRMf et TMS sur les corrélats de la spasticité après AVC.

Ainsi, les différents protocoles cliniques et leurs résultats seront présentés au fil de cette thèse dans six chapitres distincts. Ces chapitres suivent un état de l'art permettant de faire un point sur l'AVC, les mécanismes de plasticité cérébrale et de récupération motrice post-AVC ainsi que les outils permettant d'évaluer et de moduler ces mécanismes.

Une dernière partie intitulée « discussion générale » permettra de résumer les principaux résultats de cette thèse et de discuter de potentielles recommandations concernant les objectifs énoncés : à savoir trouver les mesures adaptées pour l'évaluation de la récupération et de l'efficacité de stratégies thérapeutiques dans l'AVC.

PARTIE I
ETAT DE L'ART

1. Généralités sur l'Accident Vasculaire Cérébral

1.1. Définition & physiopathologie

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) correspond à l'apparition rapide d'un ensemble de symptômes neurologiques en rapport avec un arrêt brutal, ou focal de la circulation sanguine cérébrale, symptômes perdurant au moins sur les premières 24 heures post-AVC ^{36,37}.

L'atteinte ischémique due à un infarctus cérébral d'un territoire artériel représente 80 % des AVC. Elle peut se présenter sous deux formes : spontanément résolutive (accident ischémique transitoire, AIT) ou fixée (accident vasculaire cérébral, AVC). Ils sont principalement dus à des causes d'origine cardiovasculaires (athérosclérose : ulcération ou fissuration de plaque d'athérome qui forme un embol qui se déplace ; artériosclérose : atteinte des petites artères et diminution du diamètre des artères ; cardiopathies emboligènes ; dissections des artères cervicales ou à des troubles de la coagulation).

L'interruption de la vascularisation sanguine provoque le ramollissement de la zone non irriguée. Les neurones ne reçoivent plus d'oxygène et de nutriments, s'ensuit la nécrose des tissus constituant le territoire cérébral touché si l'interruption perdure. La zone nécrosée est alors entourée d'un œdème périlésionnel qui majore transitoirement les troubles observés. La gravité des troubles dépend de la durée de l'occlusion ainsi que des possibilités de suppléance circulatoire à partir d'artères voisines.

La déplétion énergétique induite par la lésion entraîne l'arrêt du fonctionnement des synapses, entraînant un déficit neurologique dépendant de la zone touchée. La carence énergétique induit par la suite un dysfonctionnement des pompes ioniques présentes sur les membranes cellulaires à l'origine d'un passage du sodium et de l'eau extracellulaire à l'environnement intracellulaire, responsable de l'apparition d'un œdème cytotoxique. La lésion de l'endothélium vasculaire entraîne une perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) aux protéines plasmatiques, qui diffusent dans le tissu cérébral et forme l'œdème vasogénique, responsable de l'effacement des sillons et des scissures corticales, de la compression des ventricules cérébraux et de la déviation de la ligne médiane. L'œdème vasogénique peut être responsable d'une hypertension intracrânienne et d'une aggravation secondaire des signes cliniques. Les lésions de la BHE peuvent être telles qu'elles permettent le passage de sang dans le tissu cérébral et entraîner une transformation hémorragique secondaire qui peut être massive et symptomatique, entraînant la mort ou une invalidité majeure.

L'atteinte hémorragique, qui correspond à la rupture des parois du vaisseau au niveau d'une zone de fragilité pariétale, représente 20% des AVC avec 15% d'origine intracérébrale et 5% d'origine méningée. Elle peut être provoquée par une élévation brutale de la pression

artérielle, par un traumatisme ou peut être favorisée par une rupture d'une malformation artérielle (angiome, anévrisme).

D'autres facteurs peuvent augmenter le risque d'AVC notamment, l'âge, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète et l'hypercholestérolémie.

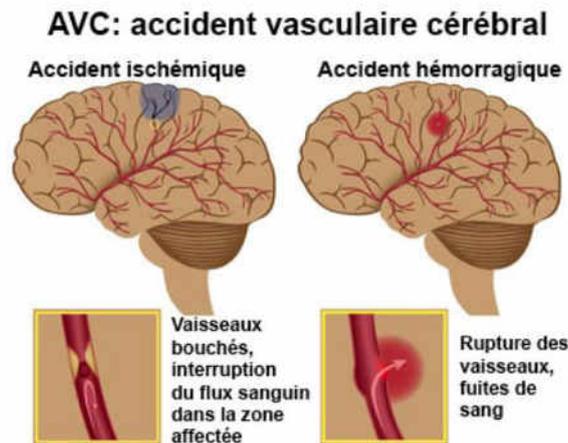


Figure 1. Représentation schématique des deux types d'AVC.

1.2. Epidémiologie

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la 3^{ème} cause de mortalité ainsi que la 1^{ère} cause de dépendance chez les personnes qui survivent puisqu'ils gardent des séquelles neurologiques majeures. Ils sont la 1^{ère} cause de mortalité chez les femmes et la 3^{ème} chez les hommes ^{1,2}. En 2013, les AVC auraient entraîné plus de 6.5 millions de décès au niveau mondial malgré une baisse significative de 23% entre 2000 et 2006, baisse essentiellement due à une meilleure prise en charge à la phase aigüe ³⁸. La proportion de premier AVC est de 75% contre 25% pour les AVC récurrents. Les AVC hémorragiques restent les plus graves avec une mortalité de 40% à la phase aigüe ³⁶.

Selon une étude réalisée sur la population Française sur la mortalité due à des AVC en 2013 et son évolution entre 2008 et 2013 ³⁹ ; 31346 décès ont été comptabilisés en France en 2013. 58% d'entre eux sont des femmes. Entre 2008 et 2013, le nombre de décès par AVC a baissé avec un taux standardisé de mortalité par AVC ayant diminué de 13.1% chez les hommes et femmes dans toutes les classes d'âge, excepté pour les femmes de 45 à 64 ans et les personnes de plus de 85 ans. La mortalité est évaluée en fonction de l'incidence et du taux de mortalité et est dépendante de facteurs génétiques, environnementaux, culturels et socio-économiques. En effet, la mortalité par AVC est plus élevée dans les populations socio-économiquement plus défavorisées ⁴⁰. En France, d'importantes disparités ont pu être observées au niveau régional avec des taux de mortalités plus élevés en Bretagne et les Hauts-de-France.

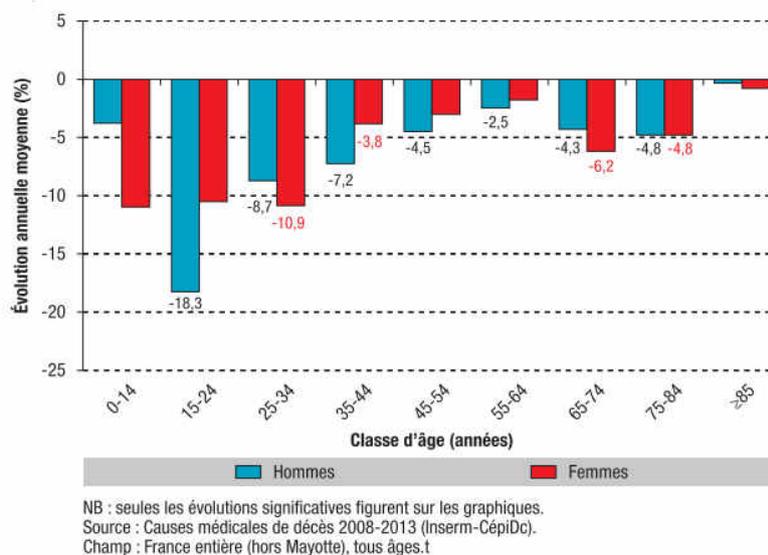


Figure 2. Evolution annuelle du taux de mortalité par Accident Vasculaire Cérébral en France entre 2008 et 2013.
 Figure issue de ³⁹

Depuis 2000, la France a mis en place un plan d'action national AVC 2010-2014 avec le projet de développer les unités neuro-vasculaires (UNV) et la structuration de la filière AVC ¹. Ce plan AVC, la thrombectomie, l'évolution des techniques d'imagerie médicale et des techniques thérapeutiques de rééducation ainsi que la diminution de la sévérité des AVC expliqueraient la diminution de mortalité observée.

Le risque des AVC augmente de façon exponentielle avec l'âge, 75% des AVC surviennent après 65 ans. L'incidence est très faible chez l'enfant (500 à 1000 par an tous les ans) et l'adulte de moins de 45 ans (moins de 10% des AVC surviennent avant 45 ans) ^{36,41}.

Le retentissement socio-économique des AVC est considérable. Les séquelles liées à l'AVC coûtent 7% de l'ensemble du budget de la santé et les dépenses post-AVC représenteraient 65% du coût de prise en charge en France ².

1.3. Symptômes

La lésion cérébrale induite par l'AVC entraîne des déficiences variées, elle entraîne d'emblée des déficits neurologiques dépendants de l'artère touchée et donc de la localisation de la lésion, on parle de **syndrome de focalisation**. Deux territoires sont majoritairement touchés par l'AVC, la **zone carotidienne**, vascularisée par les branches issues de la carotide interne entraînant des hémiparésies, hémianopsies, hémianesthésies, aphasie et apraxie ou héminegligence et la **zone vertébro-basilaire** vascularisée par les artères vertébrales issues du cervelet et du tronc cérébral et par l'artère cérébrale postérieure qui entraîne des paralysies d'un nerf crânien et des hémiparésie et hémihypoesthésie ^{4,42}.

Les déficiences motrices sont les plus apparentes et majoritaires. Elles limitent ou empêchent toute possibilité d'exécuter un mouvement volontaire. On peut distinguer trois types de troubles moteurs :

Les déficits moteurs ou déficits de la commande tels que les limitations d'amplitudes articulaires résultantes de rétractions musculaires et les faiblesses musculaires qui apparaissent précocement après l'AVC.

L'hypertonie pyramidale ou la spasticité qui se définit comme étant un trouble moteur caractérisé par une augmentation vitesse-dépendante, du réflexe tonique d'étirement avec exagération des réflexes ostéo-tendineux. L'intensité de la résistance à l'étirement croît avec la vitesse de mobilisation. La dystonie spastique est une contraction musculaire permanente en l'absence d'étirement phasique ou d'effort volontaire qui peut avoir un impact sur la posture et favoriser les rétractions musculaires ^{43,44}.

Les syncinésies ou co-contractions, se définissent comme une hyperactivité anormale du muscle antagoniste qui survient au cours d'un effort volontaire d'un muscle agoniste. Cette hyperactivité peut diffuser à l'ensemble d'un membre ou d'un hémicorps. Ces syncinésies de coordination sont observables en flexion au membre supérieur et en extension au membre inférieur. ^{4,45}

70 à 80 % des patients présentent des altérations du membre supérieur en phase aiguë et 40% en phase chronique. Ces déficiences motrices limitent les patients au niveau de leur activité et impactent également la qualité de leur vie.

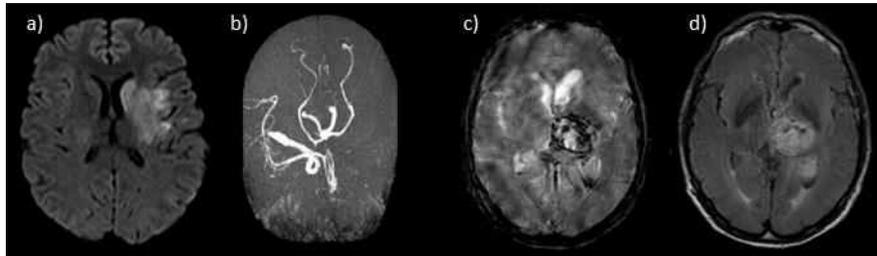
Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la taille de la lésion et la sévérité des déficits observés ou la réponse à une thérapeutique donnée ⁴⁶. Les troubles moteurs restent majoritaires même si d'autres troubles sont observés notamment de la sensibilité, du langage et des fonctions exécutives ⁴⁴². Il peut y avoir une stabilisation ou une aggravation de ces symptômes au fil du temps post-AVC.

1.4. Diagnostic et Pronostic

L'AVC est immédiatement très destructif et évolue très rapidement (en quelques minutes) vers un état grave qui met en jeu le pronostic vital du patient. Ce sont les répercussions anatomiques et fonctionnelles persistantes voire définitives qui aggravent ce pronostic. Les signes cliniques apparaissent soudainement et s'installent très rapidement. Ils permettent le diagnostic rapide de l'AVC.

Des examens existent afin de confirmer le diagnostic et d'en préciser les mécanismes. Le scanner est l'examen d'imagerie médicale de première intention, il permet la distinction entre AVC ischémique et hémorragique. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut montrer son utilité pour la détection d'AVC affectant des zones spécifiques notamment le tronc cérébral. Les doppler/écho-doppler pulsé ainsi que des examens d'angiographie

permettent une exploration artérielle et ainsi de préciser les mécanismes sous-jacents à l'AVC^{47,48}.



*Figure 3. Récapitulatif de certaines modalités en neuroimagerie permettant la localisation de l'AVC.
a) Séquence de diffusion révélant une ischémie profonde et insulaire ; b) Séquence TOF révélant une absence du réseau carotidien gauche responsable de l'ischémie observée sur la séquence en a) ; c) Séquence T2* révélant un hématorne intra-parenchymateux capsulo-thalamique gauche avec effraction ventriculaire ; d) Séquence de diffusion obtenue avec le même patient qu'en c).*

Le pronostic de récupération reste difficile à établir étant donné les comorbidités et la variabilité interindividuelle quant à la récupération. L'étiologie de l'AVC semble avoir une importance puisque les AVC hémorragiques sont plus graves à la phase aiguë mais semblent moins invalidants à long terme pour les patients ayant survécu⁴⁹. Les déficits neurologiques tendent à régresser avec le temps mais cette régression dépend de l'âge. Certains symptômes ont une valeur pronostic négative notamment la persistance d'un déficit postural, le déficit complet du membre supérieur ou le déficit massif de la sensibilité profonde⁴². Les syndromes dépressifs associés limiteraient la récupération⁵⁰. Les facteurs pronostics pouvant être utilisés comme biomarqueurs de la récupération motrice post-AVC seront exposés plus en détail dans le paragraphe 2.2.4. de ce chapitre. La prise en charge spécialisée par une équipe pluridisciplinaire avec une compétence neuro-vasculaire améliore le pronostic fonctionnel des patients.

2. Plasticité cérébrale et récupération motrice après un AVC

Pendant plusieurs décennies, l'idée générale était que le cerveau était un organe qui après sa formation définitive, ne subissait plus de transformations et ne se régénérait plus, que lorsqu'il subissait des dommages, ces derniers étaient irréversibles. Depuis, les avancées en neurosciences et surtout les techniques de neuroimagerie ont permis de mettre évidence que cette idée était fautive et qu'il existait des phénomènes de remaniement et de réorganisation cérébrale et ce tout au long de la vie. Ces phénomènes sont responsables de la récupération spontanée observée après un AVC.

2.1. La plasticité cérébrale

2.1.1. Définitions & Mécanismes

Charles Sherrington en 1897, a été l'un des premiers à énoncer ce concept : « N'ayant pas la possibilité de se reproduire, les cellules nerveuses consacrent leur énergie à amplifier leurs connexions avec les cellules voisines en réponse aux événements qui les excitent ».

La plasticité cérébrale ou la neuroplasticité se définit par la capacité d'une structure nerveuse à se modifier en fonction des demandes de l'environnement. Donoghue la définit comme « tout changement durable dans les propriétés corticales morphologiques ou fonctionnelles » en réponse à des stimuli.

La plasticité cérébrale peut être observée à plusieurs niveaux. La *plasticité corticale* est la capacité du cortex cérébral à se réorganiser fonctionnellement et de manière dynamique en réponse à une expérience. La *plasticité synaptique* correspond à l'ensemble des modifications structurelles et fonctionnelles qui vont concerner la synapse. De plus, des données récentes sont en faveur de l'existence d'une *plasticité gliale*. Les cellules gliales constituent une population de cellules cérébrales nombreuses et hétérogènes (astrocytes, oligodendrocytes, microglie ..). En plus de leur rôle de nutrition et de protection des neurones, elles auraient un rôle dans la modulation de la plasticité cérébrale ⁵¹. En sécrétant des neurotransmetteurs, des facteurs de croissance et hormonaux, celles-ci moduleraient les réseaux synaptiques et le traitement de l'information au sein de ces réseaux. Les astrocytes participeraient de façon importante à l'homéostasie du glutamate à travers leur action sur les récepteurs de type NMDA ⁵².

Focus sur la plasticité synaptique

La plasticité synaptique cérébrale est un processus complexe qui met en jeu différents mécanismes, notamment le renforcement ou l'affaiblissement de connexions synaptiques préexistantes, la synaptogénèse, la pousse dendritique ou 'sprouting' ou encore le 'pruning' (élimination de connexions inefficaces). Il a été également observé des phénomènes de neurogenèse ⁵³. Elle se traduit également par des phénomènes de modification de l'efficacité synaptique à travers des mécanismes de potentialisation à long terme (LTP) ou de dépression à long terme (LTD). Ces mécanismes sont considérés comme étant la base des processus d'apprentissage chez le sujet sain ou de réapprentissage chez le sujet cérébro-lésé mais aussi de mémoire ^{54,55}.

La *Potentialisation à Long Terme ou LTP*, a été mis en évidence pour la première fois en 1973 par Bliss et Lømo lors d'enregistrements in vivo suite à des stimulations répétitives des fibres de la voie perforante du gyrus denté du lapin ⁵⁶. Ainsi, la répétition des stimulations a été responsable d'une augmentation de l'amplitude des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) révélateurs d'une augmentation de l'efficacité synaptique. Ce phénomène a été ensuite mis en évidence chez de nombreuses espèces animales (aplasié, rat, macaque ...) ⁵³

mais aussi dans diverses structures cérébrales corticales et sous corticales ⁵⁷. C'est une forme de plasticité qui permet l'augmentation de la transmission synaptique sur des périodes longues (plusieurs heures à plusieurs mois après son induction). Elle peut être déclenchée par une stimulation brève et répétée à haute fréquence et est médiée par les systèmes de neurotransmission glutamatergique excitateurs avec l'activation des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) et α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (AMPA). L'entrée massive de Ca^{2+} suite à l'activation de ces récepteurs déclenche la LTP.

A terme, si toutes les synapses sont potentialisées, il y a saturation du système et/ ou un emballement du réseau. La *Dépression à Long Terme* ou *LTD*, est considérée comme le mécanisme de régulation. C'est la forme de plasticité qui permet la diminution de la transmission synaptique sur des périodes tout aussi longues que la LTP. Dans le cas où le potentiel d'action arrive juste avant l'activité synaptique, il y a dépression de la transmission synaptique. Elle peut être déclenchée par une stimulation prolongée et répétée à basse fréquence et est médiée par le système de neurotransmission GABAergique (inhibitory γ -aminobutyric acid (GABA)ergic system) ⁵⁸.

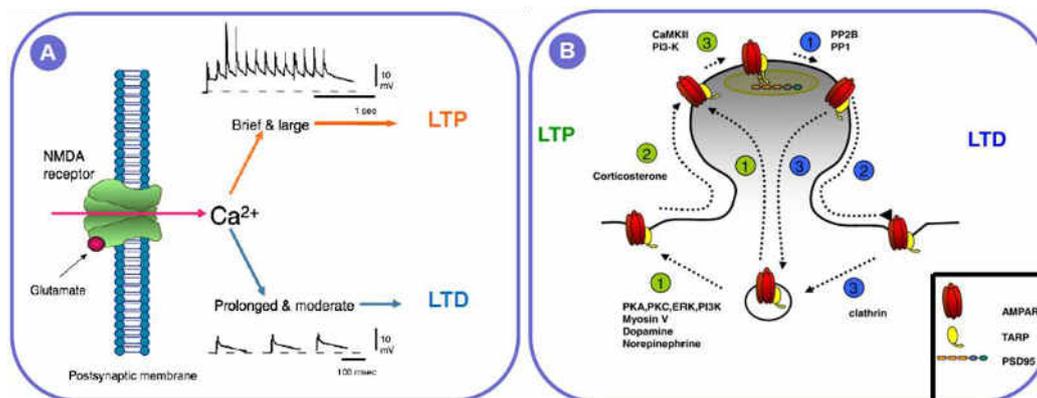


Figure 4. Schéma récapitulatif. A) mécanismes à l'origine des phénomènes de LTP/LTD. B) Cascades moléculaires associées aux phénomènes de LTP/LTD.

Des changements de morphologie synaptique ainsi que la synaptogenèse et le 'pruning' accompagnent la LTP et la LTD révélant un lien étroit entre les phénomènes structurels et fonctionnels lors des phénomènes de plasticité synaptique.

2.1.2. Formes de plasticité synaptique

Plusieurs formes de LTP sont maintenant caractérisées.

2.1.2.1. La plasticité Hebbienne

Egalement appelée *plasticité de type associative*, c'est une forme de LTP qui a été proposée pour expliquer les processus d'apprentissage par Donald Oldig Hebb en 1949 avant même que les processus de LTP/LTD soient vraiment caractérisés ⁵⁹. Elle se déroule lorsque le neurone post-synaptique est dépolarisé de façon synchrone à l'entrée sensorielle provenant d'un autre neurone ; ou lorsque deux signaux afférents indépendants atteignent une même cellule de façon synchrone. La direction des changements synaptiques qui se produisent dépend de la séquence d'activation des terminaisons pré- et post-synaptiques. De façon simple, cela peut être vu de la sorte : « *Quand l'axone d'une cellule A participe à l'excitation d'une cellule B de façon répétitive et fréquente, il se produit des modifications au niveau de ces cellules de sorte que l'efficacité de A sur B soit accrue* » et peut être résumée par la formule : « *Cells that wire together fire together* ».

L'ordre temporel des stimuli est important puisque déterminant de l'effet observé. Ainsi, si l'activation présynaptique précède l'activation post-synaptique par quelques millisecondes ou moins, l'efficacité synaptique sera augmentée et on observera un phénomène de LTP alors que dans le cas inverse, l'efficacité sera diminuée et des phénomènes de LTD seront observés. Dans ce cas précis, on parle de *Spike-Timing Dependent Plasticity (STDP)* ⁶⁰. Dans cette forme de plasticité, l'information temporelle est codée ainsi que les propriétés de causalité de l'effet observé ⁶¹.

2.1.2.2. La plasticité homéostatique

C'est un type de plasticité qui permet la régulation des modifications trop importantes de l'efficacité synaptique d'un système, permettant ainsi l'homéostasie fonctionnelle de ce dernier. Celle-ci se déroulerait surtout au cours du développement et de l'apprentissage. Un des mécanismes possible est le *synaptic scaling* ⁶². Suite à une activité trop élevée et chronologique du circuit neuronal, ce dernier utiliserait un rétrocontrôle ou 'feedback' négatif qui permettrait une réduction de l'activité des neurones individuels grâce à des molécules calcium-dépendantes qui permettraient d'augmenter ou de diminuer le nombre de récepteurs au glutamate au niveau des fentes synaptiques. Ainsi, des phénomènes d'hyper- et d'hypoexcitabilité régulent de façon appropriée ce que reçoit le neurone.

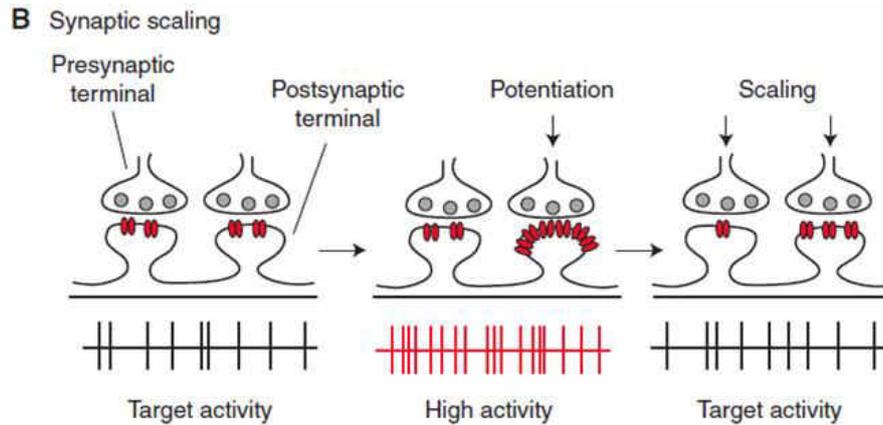


Figure 5. Homéostasie de la décharge neuronale par phénomènes de plasticité homéostatique (issue et modifiée de ⁶²). Lorsque l'activité est perturbée, cela peut entraîner des phénomènes de 'synaptic scaling', qui produisent une diminution proportionnelle de la force au niveau de chaque synapse pour revenir à un niveau basal d'activité.

Il semblerait exister d'autres mécanismes indépendants de régulation des forces pré et post-synaptiques opérant à un niveau local mais aussi global. On parle de *plasticité homosynaptique* (ou les modifications d'efficacité synaptique se transmettent aux neurones voisins, que si ceux-là sont déjà pré-activés) et *hétéro-synaptique* (ou les modifications d'efficacité synaptique se transmettent aux neurones présynaptiques connectés au neurones post-synaptique, même s'ils sont inactifs)⁶³.

Ainsi, quels que soit les mécanismes sous-jacents, la plasticité homéostatique aurait comme principal but le fonctionnement optimal du système.

2.1.2.3. La métaplasticité

La métaplasticité est un modèle de plasticité de 'haut niveau' qui repose sur le modèle mathématique de Bienenstock-Munro-Cooper (BMC) qui peut être vue comme « la plasticité de la plasticité synaptique ». Elle se manifeste par un changement dans la capacité d'induction de plasticité synaptique de type LTP et de LTD ⁶⁴. Ainsi, plus l'activité post-synaptique est importante plus la probabilité d'obtenir une dépression synaptique augmente en diminuant le seuil de la LTD et en augmentant celui de la LTP ; inversement, plus l'activité post-synaptique est basse plus la probabilité d'obtenir une potentialisation augmente en diminuant le seuil de la LTP et en augmentant celui de la LTD.

Elle dépend de l'état d'un système à un temps t et de son historique. Certaines synapses semblent avoir un fonctionnement figé, mais suite à un phénomène d'amorçage, celles-ci peuvent devenir compétentes pour faire de la LTP de type NMDA-dépendante ⁶⁵.

2.1.3. Types de plasticité cérébrale

2.1.3.1. La plasticité développementale

Pendant le développement embryonnaire, des facteurs intrinsèques de type génétiques, extrinsèques et épigénétiques vont induire des phénomènes de plasticité cérébrale responsables du développement cérébral. Ainsi, la plasticité développementale peut être définie comme l'ensemble des processus qui se déroulent lors de la formation et la maturation des circuits cérébraux : neurogenèse (étapes d'induction, prolifération et migration cellulaire), synaptogenèse, gliogenèse, myélogenèse, démasquage de synapses silencieuses, arborisation dendritique. Ce type de plasticité repose sur les mêmes mécanismes de LTP/LTD dépendants des récepteurs NMDA ⁶¹.

Elle se déroulerait pendant une période critique ou sensible au cours de l'ontogenèse et ceci dans le but d'acquérir certaines compétences. Fenêtre temporelle réduite, au cours de laquelle les changements structuraux et fonctionnels sont optimaux et au cours de laquelle certains facteurs extrinsèques peuvent avoir une importance considérable. Cette plasticité est influencée par des facteurs du milieu extérieur. En effet, des études ont montré que la privation monoculaire chez le chaton avant l'âge de 2,5 mois entraîne la réduction du nombre de neurones dans le cortex visuel mais aussi des changements fonctionnels irréversibles ⁶⁶. La privation visuelle semble avoir le même effet chez l'Homme avec des pertes d'acuité visuelle à l'âge adulte. La thérapie occlusive de l'œil non atteint ou encore les thérapies d'apprentissage perceptuel semblent avoir des effets bénéfiques sur la vue et la restauration des fonctions visuelles perdues ⁶¹.

D'autres zones corticales sont affectées par ce phénomène, notamment, le cortex moteur primaire (M1) et le faisceau corticospinal (FCS) qui semblent également soumis à ce type de plasticité développementale avec une même notion de période critique. Il a été montré qu'inhiber le FCS à la période post-natale résulte en une altération structurelle de la morphologie axonale associée à des déficits moteurs ⁶⁷.

Il existe un bénéfice à la durée limitée de cette période critique. Ceci permet une stabilisation des structures synaptiques et le stockage à long terme de l'information. Cependant, de récentes découvertes ont permis de montrer que la période critique de plasticité cérébrale optimale pouvait être réactivée dans le cortex visuel primaire de rat. Ceci par inhibition des obstacles structurels à la réorganisation cérébrale, la réinitialisation de la balance excitation/inhibition avec une prédominance de l'excitation ; ou encore l'utilisation d'interventions neuromodulatrices permettant de relancer les phénomènes de plasticité et d'apprentissage à l'âge adulte (Figure 6) ⁶⁸. La suppression de facteurs de croissance inhibiteurs et la délétion génétique du récepteur à la molécule Nogo-66 par exemple permettent de relancer des phénomènes de plasticité ^{61,69,70}.

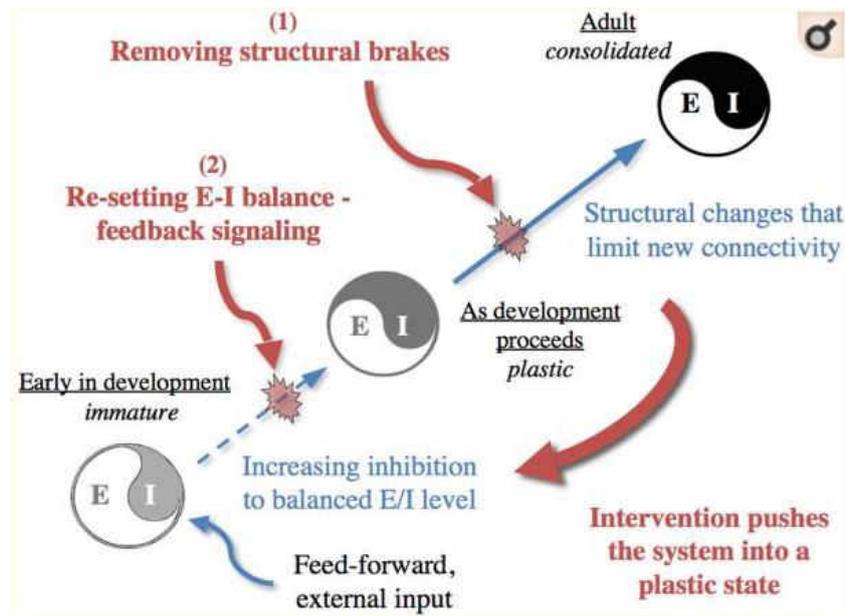


Figure 6. Figure mettant en évidence de possibles mécanismes pour augmenter les capacités d'apprentissage et de mémoire à l'âge adulte. Issue de ⁶⁸.

2.1.3.2. La plasticité induite par l'activité et par l'apprentissage

Celle-ci peut être définie comme l'ensemble des changements cérébraux fonctionnels et structurels induits par l'activité ou par l'expérience. Ce type de plasticité peut se mettre en place lorsqu'on est confronté à un environnement enrichi ; environnement qui peut être mise en place facilement et qui combine des interactions sociales, des stimulations sensorielles et de l'activité physique ⁷¹.

En effet, de nombreuses études ont démontré que des animaux exposés à ce type d'environnement étaient sujets à des phénomènes de remaniement cérébral (augmentation de l'épaisseur corticale, augmentation de la densité de corps cellulaires et des noyaux, de l'arborisation dendritique, neurogenèse... etc.). Ces phénomènes sont plus importants lorsque les animaux y sont exposés précocement dans leur développement mais cela peut également se produire à l'âge adulte ^{72,73}.

L'entraînement semble affecter les représentations motrice et sensorielle corticales. Ces changements sont dus à des aspects spécifiques de l'apprentissage d'habiletés spécifiques et ne sont pas juste le résultat d'une pratique répétée. En effet, il a été montré que la représentation corticale des doigts spécifiquement impliqués dans une tâche d'entraînement perceptuel guidé est augmentée chez le singe ⁷⁴. Des changements des cartes cérébrales associée à des augmentations de performances motrices ont été observés à la suite d'un apprentissage d'une nouvelle tâche motrice chez le singe. Ces changements n'ont pas été observés lorsque la tâche était bien connue et ne nécessitait plus d'apprentissage ⁷⁵.

Chez le sujet sain, l'apprentissage d'une nouvelle habileté motrice par entraînement en Imagerie Motrice (IM) ou en entraînement physique est responsable d'une expansion de la représentation corticale mesurée en TMS, expansion révélatrice de phénomènes de plasticité

cérébrale ⁷⁶. Des augmentations de connectivité fonctionnelle du cortex somatosensoriel primaire (S1) avec des régions frontales et motrices associées à une augmentation de performances ont été aussi observées lors d'un apprentissage perceptuel ⁷⁷.

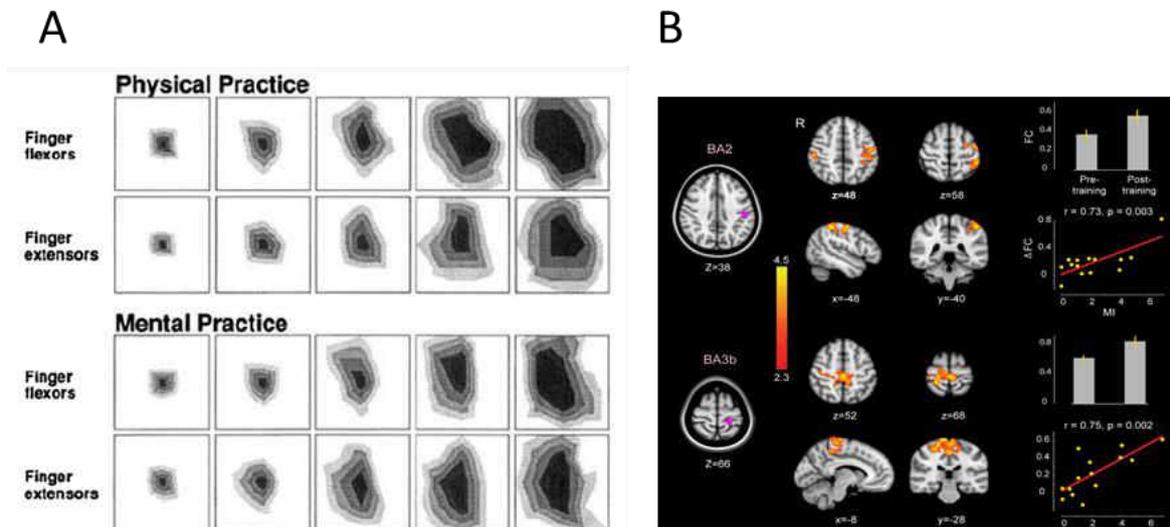


Figure 7. Mise en évidence des phénomènes de plasticité après entraînement physique. A : augmentation de la représentation corticale des muscles fléchisseurs et extenseurs des doigts après entraînement physique et par imagerie motrice d'une tâche séquentielle de doigts. Issue de ⁷⁶. B : Augmentation de la connectivité fonctionnelle de S1 (ΔFC) en fonction des performances motrices après un entraînement perceptuel (MI, Motor index, changement de performances motrices post-pre session). Issue de ⁷⁷.

La plasticité corticale chez l'adulte semble ainsi dépendre de l'apprentissage ou de la pratique et non pas seulement de l'activité. Ceci a toute son importance lorsqu'on s'intéresse à des sujets cérébro-lésés où les différentes techniques interventionnelles, pour être optimales, sont censées induire une réapprentissage des habilités motrices ⁷¹.

2.1.3.3. La plasticité cérébrale induite par un AVC

Des évidences chez l'animal et chez l'homme indiquent qu'il y a des changements étendus d'activité et d'organisation des réseaux corticaux, en local mais aussi à distance de la survenue d'une lésion cérébrale. Les mécanismes de ces changements sont finalement similaires à ceux qui se déroulent dans le cerveau de l'adulte sain et sont responsables de la récupération fonctionnelle observée à postériori.

La récupération fonctionnelle après une lésion cérébrale est supposée être due à des phénomènes de *restitution* ou de *compensation* ⁷⁸. Ces phénomènes reposent sur des mécanismes de plasticité cérébrale qui se mettent en place précocement. La *restitution* implique la réparation et la redondance alors que la *compensation* repose plutôt sur la notion de *vicariance*, à savoir l'utilisation de circuits neuronaux non utilisés initialement et mobilisables pour remplacer une fonction perdue ⁷⁹.

Les dommages cellulaires à la suite d'un AVC provoquent toute une cascade de mécanismes de réparation dans la région péri-lésionnelle, notamment des phénomènes de neurogenèse, gliogenèse et angiogenèse. Très peu de temps après la survenue de la lésion cérébrale, des changements neuroanatomiques se produisent. On peut observer ainsi le démasquage de connexions existantes, des phénomènes de 'sprouting' ou arborisation dendritique, de synaptogenèse qui persistent pendant plusieurs semaines après l'AVC. Il y a également une levée du diaschisis qui correspond à la reprise fonctionnelle des connexions inhibées mais anatomiquement intactes (ré-afférentation des neurones cibles). Ainsi, ces changements structurels se font en parallèle de réorganisations fonctionnelles (altérations de l'excitabilité corticale et de l'efficacité synaptique) ⁸⁰.

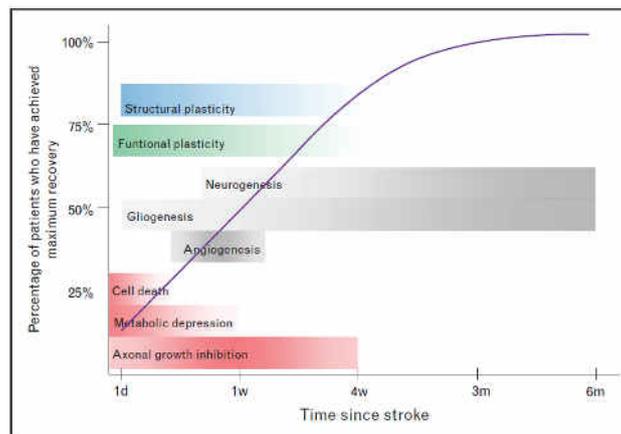


Figure 8. Mécanismes de plasticité cérébrale et de récupération neurologique en fonction post-AVC. Issue de ⁸⁰.

De plus, après un AVC, les tissus périlésionnels sont hypoexcitables et cela est dû à l'augmentation des niveaux de neurotransmission inhibitrice GABAergiques. Cette inhibition élevée au niveau du cortex moteur serait corrélée aux déficits moteurs observés. Une normalisation de ces inhibitions en ciblant les circuits transcalleux par TMS par exemple permettrait la restitution de la balance inter-hémisphérique et serait corrélée à une meilleure récupération post-AVC ⁸¹.

La réorganisation corticale qui se met en place après un AVC peut être mise en évidence grâce aux techniques de neuroimagerie. Ainsi, une réorganisation locale peut se produire avec une colonisation des aires périlésionnelles adjacentes à la région lésée lors de mouvements de la main hémiparétique ^{47,82}. Des changements plus à distance de la lésion se produisent également notamment dans l'hémisphère contrôlé. Ainsi, on retrouve très fréquemment un profil d'activation bilatérale lors de mouvement de la main parétique des patients AVC ^{14,83-85}. Ces perturbations étendues des réseaux cérébraux révélant des phénomènes de plasticité cérébrale intra-hémisphérique mais également inter-hémisphérique sont associées à la récupération fonctionnelle ⁸⁶⁻⁸⁹. Des études en neuro-électrophysiologie démontrent des phénomènes de plasticité cérébrale post-AVC. En effet, après un AVC, il a été mis en évidence une diminution de l'amplitude du PEM mesuré par TMS ainsi qu'une diminution de la représentation corticale du muscle sollicité par le mouvement ⁹⁰. A la suite d'entraînements intensifs et d'interventions thérapeutiques variées (imagerie motrice, médicaments ...), ce profil reviendrait peu à peu à la normale ^{84,91-94}. Ces

changements seront détaillés dans le chapitre « outils de mise en évidence de la plasticité cérébrale et de la récupération motrice post-AVC ».

Il semblerait exister, de même que pour la plasticité développementale, une période critique au cours de laquelle le cerveau lésé présente une sensibilité accrue à l'expérience induite par la rééducation, précocement après l'AVC et cette sensibilité diminuerait avec le temps ⁹⁵. Un autre argument en faveur de l'existence de cette période est le fait que subir un AVC à un âge jeune est associé à une récupération plus rapide et plus complète en comparaison à des sujets âgés ⁹⁶.

2.1.3.4. La plasticité inadaptée

La plasticité inadaptée ou *maladaptive* est un phénomène de plasticité cérébrale exacerbée qui est souvent néfaste pour le patient puisqu'à l'origine de différents symptômes. Celle-ci a été beaucoup étudiée dans le cas des douleurs fantômes ⁹⁷ et des dystonies ⁹⁸.

Comme décrit précédemment, l'évolution des déficits post-AVC se fait en parallèle d'une réorganisation cérébrale dans des régions cérébrales multiples. Ces changements peuvent être bénéfiques lorsqu'allant dans le sens d'une récupération fonctionnelle mais peuvent être aussi désavantageux puisqu'altérant les fonctions résiduelles, on parle de plasticité maladaptive ⁹⁹. Les mécanismes de compensation post-AVC faisant intervenir le membre non parétique mettent en jeu l'activité des régions cérébrales en local mais aussi à distance du site lésionnel et peuvent être responsables de cette plasticité maladaptive. Celle-ci peut aussi être responsable d'apparition d'épilepsies, de spasticité et de douleur.

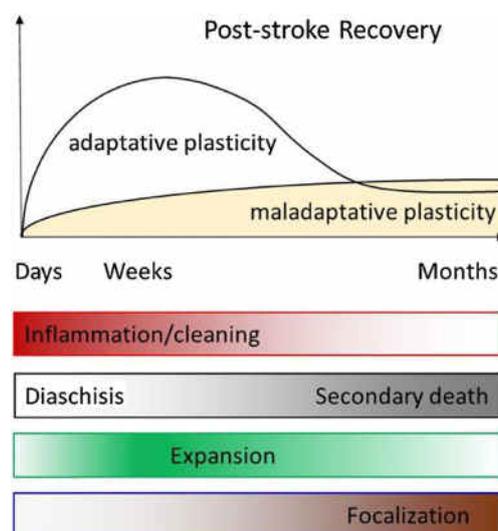


Figure 9. Figure illustrant les différentes phases au cours de la récupération post-AVC au cours de laquelle une plasticité maladaptive peut se mettre en plus en parallèle de phénomènes de réorganisation structurelle et fonctionnelle. Issue de ⁷⁸.

Ce type de plasticité a fait émerger le concept de « *Learned non-use* » (ou de *non-utilisation acquise*), où l'utilisation excessive du membre non parétique entraîne le patient à négliger et ignorer complètement son membre affecté limitant ainsi sa récupération. Ceci a mené au développement de la thérapie par le mouvement induit par la contrainte (CIMT). Elle a été proposée pour améliorer significativement la fonction du membre supérieur affecté après un AVC en forçant les mouvements de ce dernier par contrainte des mouvements du membre non-affecté, ainsi, limitant ces phénomènes d'apprentissage maladapté ^{100,101}.

Des changements dynamiques dans la force des connexions pré-existantes à travers un réseau neuronal distribué, de la cohérence cortico-corticale et cortico-sous-corticale et la modification de la cartographie entre activité neuronale et comportement se mettent en place en réponse à des modifications des afférences et des efférences. Des augmentations anormales et constantes des afférences proprioceptives via les fibres Ia peuvent être à l'origine d'une activité inadaptée de certaines régions cérébrales et donc à l'origine des symptômes tels que la spasticité post-AVC ¹⁰².

Un autre exemple de plasticité inadaptée est le *déséquilibre de la balance inter-hémisphérique* se produisant après un AVC (Figure 9). Chaque hémisphère exerce sur l'autre à travers le corps calleux des influences majoritairement inhibitrices, on parle d'inhibition transcalleuse. A la suite d'une lésion cérébrale affectant un hémisphère (hémisphère ipsilésionnel, iL), cet équilibre est rompu ; ce dernier exerce moins d'inhibition sur l'hémisphère non-affecté (hémisphère controlésionnel, cL. Flèche en bleu clair), qui devient donc hyperexcitable et entraîne à terme une augmentation de son inhibition sur l'hémisphère affecté (flèche en bleu foncé). Celle-ci entraverait la récupération motrice post-AVC ¹⁰³. Ce concept a mené au développement de nombreuses techniques, notamment de stimulations cérébrales non-invasives (SCNI) qui ont comme objectif de stimuler l'hémisphère affecté et/ou d'inhiber l'hémisphère non-affecté (Figure 9b) afin d'essayer de rétablir cette balance ¹⁰⁴. Des techniques plus récentes de type inter-hemispheric Paired Associative Stimulation, ihPAS ⁸¹ ou cortico-cortical PAS, cc-PAS ¹⁰⁵, qui seront développées dans les chapitres suivants ont montré leur intérêt pour cibler ce type de processus .

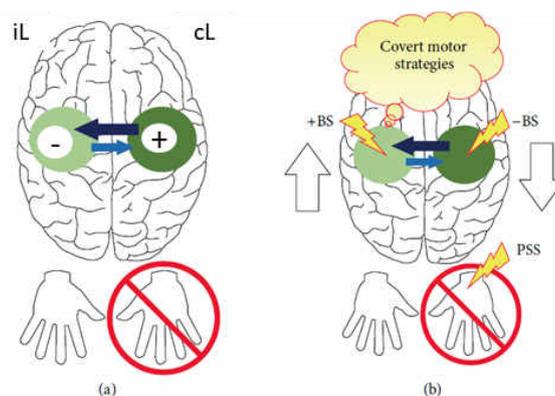


Figure 10. Figure récapitulative de la plasticité maladaptative qui peut se mettre en place après un AVC et qui peut résulter de la non-utilisation acquise (a) ; (b) : stratégies thérapeutiques pouvant être utilisées pour prévenir ces phénomènes. Issue et modifiée de ¹⁰³.

Pour une rééducation optimale et réussie, il est nécessaire de connaître et de déterminer le plus précisément possible les caractéristiques de ces différents types de plasticité cérébrale. Ceci afin de mettre en place et de développer des interventions spécifiques ciblant les mécanismes qui en sont à l'origine et ainsi améliorer la récupération. L'existence d'outils divers et variés ont la capacité de mettre en évidence ces phénomènes pour mieux les comprendre et ainsi mieux les cibler.

2.2. La récupération motrice post-AVC

2.2.1. Définition & mécanismes

La définition actuellement validée et acceptée par la communauté travaillant sur les AVC vient des lignes directrices cliniques pour la réadaptation post lésion cérébrale acquise de la British Society of Rehabilitation Medicine: La récupération est *«un processus de changement actif par lequel une personne handicapée acquiert les connaissances et les compétences (aptitudes) requises pour assurer des fonctions physiques, psychologiques et sociales optimales»*. (WHO. International classification of functioning disability Health ICF. Geneva: WHO; 2001). Elle peut être définie également en terme d'étendue de changement, c'est-à-dire comme la différence entre le déficit évalué à quelques jours après la lésion et celui évalué à trois mois¹⁰⁶. On peut aussi se la représenter en termes de mécanismes qui sous-tendent ce changement à travers le phénomène de *restitution comportementale* ou de *stratégies de compensation*.

Une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent la récupération motrice après un AVC permettrait de distinguer entre les deux stratégies. Ceci a pour but de concevoir des interventions plus adaptées et ciblées qui permettrait un meilleur entraînement des patients à des tâches utiles dans leur vie quotidienne.

Des stades de récupération motrice stéréotypés ont pu être décrits il y a une cinquantaine d'années, indépendamment du type d'AVC. Un modèle de récupération motrice a été établi par Brunnstrom, qui décrit grossièrement 3 stades séquentiels¹⁰⁷⁻¹⁰⁹: le stade « faiblesse », le stade « spastique », avec son émergence, son aggravation et sa baisse et un dernier stade de « récupération » ou il y a un retour du contrôle volontaire de mouvements coordonnés sans spasticité. Le passage par les trois stades de façon successive serait obligatoire mais la récupération pourrait cependant s'arrêter à n'importe quel stade.

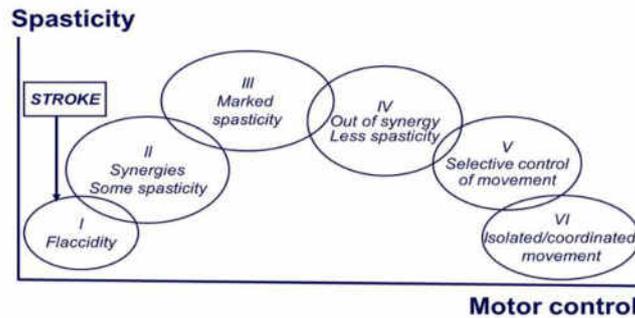


Figure 11. Etape de la récupération motrice après AVC selon ¹⁰⁷.

La cascade séquentielle de processus cellulaires et moléculaires qui se déroulent après l’AVC peut être vue comme un continuum allant de la mort initiale de la cellule jusqu’à la régénération et la réparation partielle ¹¹⁰. Ces processus vont définir un ensemble de stades caractéristiques de la récupération. Chaque évènement est lancé par celui qui le précède dans le temps. Selon ce modèle, la récupération est due à un processus radial, relayé et régénératif. En effet, on observe une progression radiale, en local puis à distance des signaux produits par les changements physiopathologiques à la suite de la lésion ; signaux qui vont être relayés aux régions connectées et qui vont permettre à terme la régénération tissulaire et une réparation.

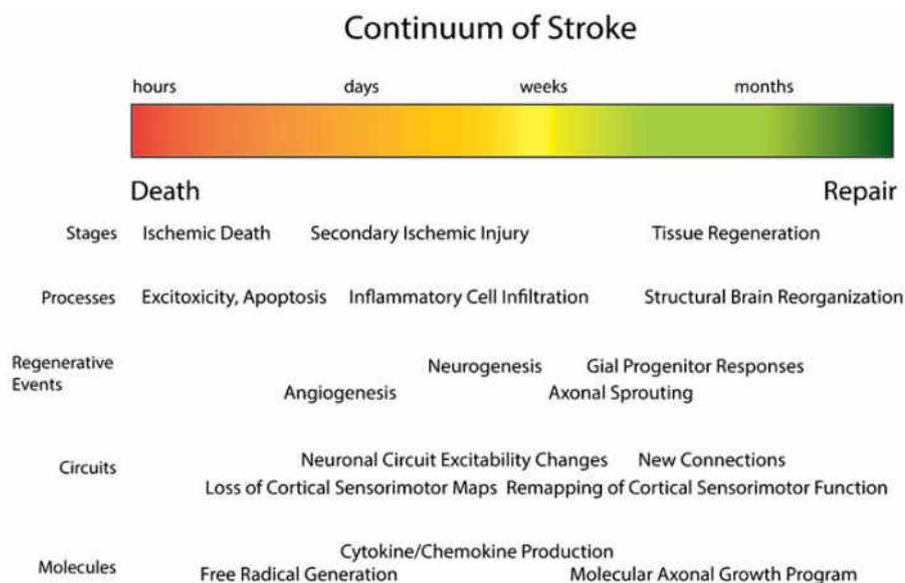


Figure 12. Modèle de continuum de la récupération post-AVC. Ensemble des étapes et des mécanismes physiopathologiques qui accompagnent la récupération post-AVC. Issue de ¹¹⁰.

La récupération motrice post-AVC débute très précocement après la survenue de la lésion cérébrale grâce aux mécanismes de plasticité cérébrale sous-jacents. Elle atteindrait un pic aux alentours des 4 semaines et un plateau au bout de 6 mois ⁵. Depuis, cette vision de la récupération a été remise en question. Il a été reconnu que des améliorations/changements comportementaux pouvaient se produire au stade chronique, des années après l’AVC ¹¹¹⁻¹¹³.

2.2.1.1. La récupération biologique spontanée

La récupération spontanée est définie comme la récupération d'un comportement en l'absence de toute intervention ciblée ou spécifique ; elle se produit chez pratiquement tous les patients, au cours d'une fenêtre temporelle critique, sensible qui débute précocement après l'AVC et qui diminue progressivement au cours du temps. La durée de cette fenêtre temporelle varie selon le domaine étudié ; elle peut s'étendre sur quelques semaines. Elle est constituée de stades caractéristiques et se définit surtout comme l'ensemble des changements qui se produisent à cette période plutôt qu'à un temps donné. La récupération spontanée chez la majorité des patients suit une règle de récupération proportionnelle ^{114,115} qui sera décrite plus loin dans ce chapitre.

La reperfusion de la pénombre et des tissus périlésionnels va engendrer la production de radicaux libres et l'activation d'astrocytes et l'infiltration de globules blancs qui eux-mêmes vont libérer des cytokines et des radicaux libres. C'est l'effet radial de l'AVC qui provoque la réparation neuronale et la stimulation des phénomènes de neurogénèse, angiogénèse et de 'sprouting' axonal ainsi que de synaptogénèse ¹¹⁰. La libération de chimiokines, de molécules TNF par les astrocytes va faciliter ces phénomènes.

La meilleure récupération se produit lorsque les fonctions motrices, sensorielles et de langage sont re-cartographiées dans les régions connectées péri-lésionnelles. Augmenter l'intensité de la rééducation est jugée inefficace à cette période puisque la réorganisation provoquée serait insignifiante par rapport à ce qui se passe de façon naturelle ¹⁰⁶.

En utilisant les mesures adéquates et sensibles (mesures cinématiques globales), il a pu être démontré que la récupération spontanée du contrôle moteur du bras parétique se faisait au cours du premier mois post-AVC avec un plateau qui est atteint au bout de 5 semaines ¹¹⁶. La récupération spontanée de la force et du contrôle des doigts se déroule, elle, au cours des trois premiers mois ¹¹⁷.

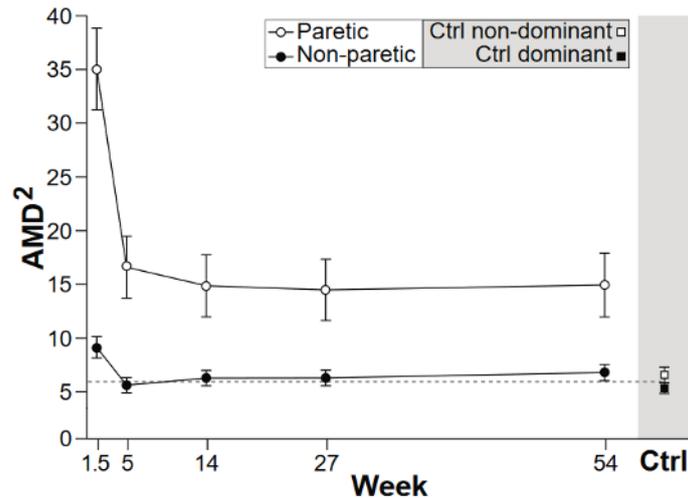


Figure 13. Evolution temporelle du contrôle moteur (représenté par la variable AMD^2 , distance moyenne du carré de Mahalanobis) chez des patients après AVC. Une amélioration spontanée pour les deux bras a été observée avec un plateau atteint au bout de 5 semaines. Issue de ¹¹⁶.

Les thérapies de rééducation standards existantes ont peu d'effets sur la récupération biologique spontanée. Les mécanismes neurobiologiques exacts de cette récupération restent encore mal connus. Les comprendre permettrait une meilleure conception d'interventions thérapeutiques visant à promouvoir ce type de récupération.

2.2.1.2. La récupération motrice par restitution comportementale

La récupération au sens littéral du terme (ou 'true recovery') définit « le retour de certains ou de tous les répertoires comportementaux existants à leur état pré-AVC ». Elle est permise par le phénomène de *restitution comportementale*, qui est défini comme « le retour à la normale du contrôle moteur de la partie du corps affectée grâce à des mécanismes de réparation neuronale, processus indispensables à une récupération complète » ^{7,118}. Elle peut aussi se caractériser par le fait que des régions cérébrales non lésées génèrent des commandes sur les mêmes muscles pour produire le même répertoire moteur ¹⁰⁸.

2.2.1.3. La récupération motrice par compensation

La compensation est une stratégie de récupération qui se définit comme « la substitution d'un répertoire comportemental normal existant avant l'AVC par une nouvelle approche/stratégie pour accomplir la tâche demandée et atteindre un objectif ». Elle consiste en l'utilisation de muscles, articulations et effecteurs non affectés par la lésion et contrôlés par des régions cérébrales alternatives ¹⁰⁸. C'est un mécanisme qui fait appel à des processus d'apprentissage.

La compensation est une stratégie souvent utilisée afin de reprendre plus vite une vie quotidienne indépendante. Comme décrit précédemment, une stratégie de compensation

bien connue chez le patient hémiparétique est l'utilisation du membre non-affecté afin de pallier aux déficits du membre affecté, ce qui limite à terme la récupération de ce dernier ^{119,120}.

Un patient peut réussir à effectuer une tâche mais avec un profil cinématique au cours du mouvement qui sera anormal. Ce résultat révèle que certains patients, pour accomplir une tâche, font appel à des stratégies de compensation qui ne reflètent pas les mécanismes à l'origine d'une récupération « complète » des fonctions initiales ¹²¹.

Ainsi, afin de proposer des thérapies adéquates et efficaces, il est important de distinguer entre la récupération motrice « véritable » et celle qui se fait par compensation. Les outils permettant les mesures cinématiques semblent adéquats pour atteindre cet objectif ¹²².

2.2.2. Chronologie de la récupération post-AVC

Différents stades post-AVC sont définis avec des processus biologiques, cellulaires et moléculaires ainsi que des mécanismes de récupération qui sont plus ou moins spécifiques à chaque stade post-lésionnel. Ces processus ont été surtout caractérisés sur des modèles animaux ^{95,110,123}.

Ces stades s'étendent sur les six premiers mois. Pour la majorité des personnes atteintes, la quasi-totalité des processus de restitution comportementale et des améliorations rapides se passent au cours des premières semaines et peuvent s'étendre aux premiers mois post-AVC, à la période où le cerveau serait le plus plastique.

Ainsi, différentes phases peuvent être distinguées :

La phase *hyper-aiguë* correspond aux premières 24 heures post-lésion. La phase *aiguë* s'étend sur la première semaine post-lésion. De la première semaine à la fin du 3^{ème} mois correspondrait la phase *subaiguë précoce*, période critique pour la mise en place des phénomènes de plasticité cérébrale. La période 3-6 mois définirait la phase *subaiguë tardive* et la phase *chronique* débiterait après le 6^{ème} mois post-AVC. Bernhardt et collaborateurs décrivent les différents processus physiopathologiques, précédemment cités, qui caractérisent ces différents stades ⁷.

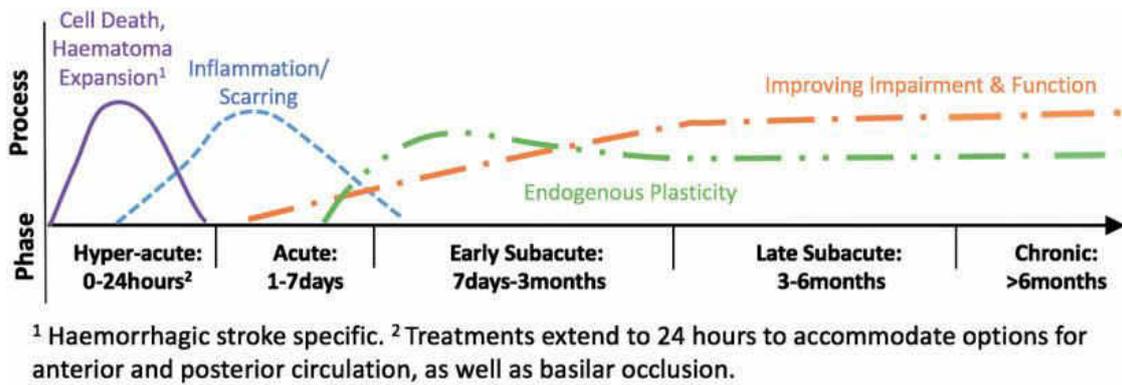


Figure 14. Représentation des périodes critiques après AVC et les événements physiopathologiques associés. Issue de 7.

Passée la phase hyper-aiguë, le plus tôt est initiée la rééducation, meilleurs sont les résultats obtenus ^{80,124} et cette efficacité diminuerait avec le délai post-AVC ⁹⁵. Jusqu'à très récemment, il était admis que même s'ils pouvaient encore y avoir des bénéfices de certaines thérapies, les patients très déficitaires ne pouvaient plus s'attendre à des améliorations notables dans la réalisation de leurs activités quotidiennes après les six premiers mois suivant leur AVC ^{5,80}. Des processus d'adaptation neuromusculaire peuvent se produire en réponse à des exercices répétés. Ces adaptations sont rapides et importantes au début de l'entraînement et se ralentissent au fur et à mesure jusqu'à atteindre un plancher. Les patients peuvent ainsi expérimenter des phénomènes d'habituation neurophysiologique lorsqu'exposés de façon répétitive au même régime d'exercice et aucun changement en terme de structure ou de fonction ne peut être observé. Cette notion ainsi que le fait qu'après un certain temps, les patients sont moins susceptibles de s'améliorer ont été soutenus par le résultat de certaines études notamment ceux de l'étude de Copenhague qui suggère qu'aucune récupération motrice ne peut être attendue 5 mois après la survenue de l'AVC⁵.

La récupération est supposée atteindre un « plateau » en phase chronique, lorsque le patient est considéré comme ne répondant plus de façon positive à la physiothérapie ou lorsqu'il présente des capacités limitées pour des améliorations motrices additionnelles justifiant un arrêt de la rééducation. La notion de plateau de récupération a été depuis quelques années remise en question ¹¹¹. Le but est d'adapter le régime d'exercices (changement d'intensités, de la durée, du type d'exercice) ou de proposer des thérapies non conventionnelles et stimulantes qui permettraient que les changements puissent continuer.

Des études ont démontré que les patients en phase chronique peuvent encore s'améliorer et bénéficier de l'effet d'interventions basées sur la répétition et la spécificité des tâches motrices ^{81,120,125-128}, allant même jusqu'à engendrer des changements cérébraux et fonctionnels durables et donc remettre en question la notion de plateau de récupération ¹¹¹.

2.2.3. Profils de récupération motrice post-AVC

2.2.3.1. Récupération proportionnelle (PROP)

La récupération est considérée comme « proportionnelle » lorsque le patient récupère à trois mois approximativement 70% de son potentiel maximal de récupération possible.¹⁰⁶ Les mécanismes qui sous-tendent ce profil de récupération sont encore très mal connus. On sait que les patients ayant des déficits initiaux légers à modérés selon leurs scores à l'échelle du Fugl-Meyer (FMS) évoluent selon un profil PROP¹¹⁴.

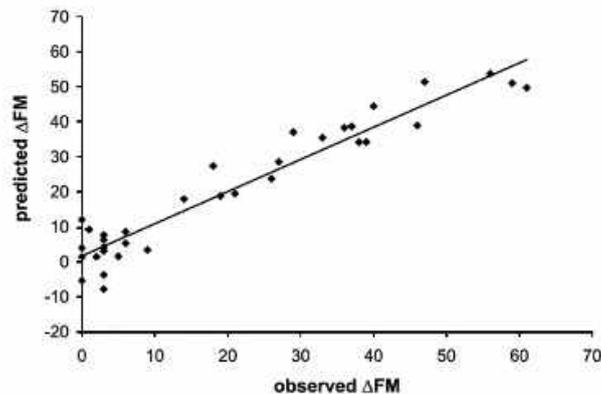


Figure 15. Modèle proportionnel de récupération issu de¹¹⁴, $\Delta FMS = \beta (FMS_{max} - FMS_{initial})$; le coefficient β est de 0.7 chez les patients avec un profil de récupération proportionnel.

Des paramètres ont pu être identifiés qui permettent de distinguer les profils de récupération. Les patients avec une récupération de type PROP auraient un faisceau corticospinal (FCS) moins touché tout le long de son trajet^{129,130}. L'intégrité des autres faisceaux alternatifs ne semblerait pas intervenir dans la distinction des profils. La présence ou non d'un PEM à la phase précoce post-AVC semble aussi déterminer le profil de récupération. Les patients avec un PEM détectables à 2 semaines de l'AVC suivent un schéma de récupération proportionnelle à 6 semaines¹³¹. Le seuil moteur de repos (RMT) de ces patients suit aussi un schéma de type PROP suggérant une démyélinisation réversible causant des dysfonctions transitoires qui corrèle avec le degré de dommage axonal permanent et au déficit initial.

Des changements de connectivité fonctionnelle chez les patients avec une récupération proportionnelle ont pu être observés. Ces patients semblent ainsi développer une synchronisation des oscillations spontanées de type β entre les aires motrices périlésionnelles et le reste du cerveau, associée avec une préservation à long-terme des tractus de substance blanche et un profil de récupération de type PROP¹³². Une explication proposée pour ces résultats est que l'intégrité du FCS entraîne des oscillations synchrones spontanées permettant de meilleures interactions entre les neurones et les cellules gliales. Ces interactions facilitent la myélinisation et donc la réintégration des aires périlésionnelles dans le réseau moteur et la préservation des faisceaux de substance blanche alternatifs.

L'utilisation de la règle de récupération proportionnelle comme mesure évaluant l'effet d'une thérapeutique permettrait de distinguer les répondeurs bon récupérateurs des non-

répondeurs, non-récupérateurs. En effet, le groupe traité devrait présenter une proportion de récupération statistiquement différente de celle du groupe non traité ¹⁰⁶.

2.2.3.2. Récupération 'pauvre' (POOR)

La récupération est considérée comme « faible » lorsque le patient ne montre que très peu voire pas du tout d'amélioration après son AVC.

Les patients ayant un déficit moteur initial sévère (FMS < 20) vont plutôt suivre un schéma de récupération de type POOR ¹¹⁴. Ces patients ont en général de plus larges atteintes du FCS ¹²⁹. En effet, dans cette étude, le score FMS mesuré à trois mois corrélait mieux avec l'étendue de dommage au FCS qu'avec le déficit initial évalué par FMS. Le FMS initial ne serait donc pas aussi sensible que serait la mesure d'intégrité du FCS pour définir le profil de récupération. L'absence d'un PEM à la suite d'une stimulation de type TMS du cortex moteur ipsilésionnel est aussi un élément permettant d'identifier les patients avec ce profil de récupération ¹³¹. Ainsi, des lésions plus larges du FCS entraînerait une diminution de l'excitabilité du cortex moteur ipsilésionnel ; ceci résulterait en une activation compensatrice de régions périlésionnelles.

Il a été également observé une altération et dégradation structurelle des faisceaux de substance blanche (autres que le FCS) au niveau de l'hémisphère ipsilésionnel ^{87,133}, secondaire à des phénomènes de plasticité cérébrale maladaptée ainsi que des phénomènes d'asynchronisme des oscillations β ¹³⁴ chez les mauvais récupérateurs à un mois de la lésion.

Malgré ces évidences, il a été montré que certains patients avec des déficits sévères (FMS relatif au membre supérieur autour de 5) vont quand même récupérer et suivre un profil de récupération de type proportionnelle. Ces patients, malgré l'étendue de leurs déficits ont un PEM détectable à 2 semaines post-lésion ¹³¹. Ceci implique qu'il existerait deux sous-groupes de patients au sein de cette catégorie, qui seraient différents en terme d'étendue des dommages au FCS. Dans le cas de lésions étendues du FCS, la réorganisation corticale qui se met en place ne permettrait pas la récupération.

Ainsi, une évaluation clinique initiale des déficits moteurs associés à une évaluation de l'intégrité du FCS semble à même de distinguer les deux profils de récupération ¹³⁰. Cependant, avec seulement ces deux paramètres, la prédiction reste difficile avec certains patients. L'addition de paramètres électrophysiologiques (mesures de PEM) semble améliorer cette prédiction. Ces résultats ont des implications en termes de thérapeutique de la récupération. L'objectif pourrait être de se focaliser sur l'intégrité du FCS, d'augmenter et de renforcer ses projections ainsi que d'induire des phénomènes de plasticité cérébrale au niveau de ces régions.

2.2.4. Biomarqueurs de la récupération motrice post-AVC

Un biomarqueur de récupération post-AVC peut être défini comme un indicateur de l'état de la pathologie qui peut être utilisé comme mesure des processus physiologiques sous-jacents ainsi que pour prédire la récupération à long terme ou la réponse à une intervention donnée^{122,135}. Les biomarqueurs peuvent être utiles pour identifier les patients à traiter, la période à laquelle les traiter et la dose à laquelle administrer l'intervention. La proposition d'une intervention donnée pourrait ainsi se faire sur la base du potentiel de récupération de chaque patient.

L'utilisation de biomarqueurs *validés* permettrait d'avoir des informations plus précises sur l'état des patients et permettrait de réduire le nombre de patients nécessaires pour des essais cliniques sur l'efficacité de stratégies thérapeutiques¹³⁵. Des « guidelines » récentes décrivent les biomarqueurs existants possibles pour évaluer la structure et la fonction en post-AVC.

Measures of structure/injury:	Measures of function:
<ul style="list-style-type: none"> • Computed tomography (CT) • Diffusion tensor imaging (DTI) • Diffusion weighted imaging (DWI) • Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) • Gradient echo and spin echo (GRASE) • T1-weighted MRI • T2-weighted MRI • Proton density-weighted MRI 	<ul style="list-style-type: none"> • Electroencephalography (EEG) • Functional magnetic resonance imaging (fMRI) • Magnetoencephalography (MEG) • Magnetic resonance spectroscopy (MRS) • Near Infrared Spectroscopy Imaging (NIRSI) • Positron emission tomography (PET) • Resting state magnetic resonance imaging (rsMRI) • Sensory electroencephalography (sEEG) • Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Figure 16. Liste de biomarqueurs cérébraux existants pour évaluer la structure et la fonction cérébrale. Issue de (L. A. Boyd et al., 2017).

Les marqueurs en neuroimagerie permettent une caractérisation quantitative de la lésion ainsi que des structures/fonctions des régions ipsi- et controlésionnelles.

En fonction du stade post-AVC, différents paramètres peuvent être utilisés comme biomarqueur de la récupération fonctionnelle ultérieure :

A la phase aiguë post-AVC

Le site de la pénombre ischémique pouvant être observé en IRM, est un facteur pronostic de la récupération et pourrait prédire le résultat ou la réponse à une intervention⁴⁶. Le volume de l'infarctus aigu semble corrélérer avec le score moteur obtenu à l'échelle NIHSS¹³⁶.

Les échelles cliniques sont à même de prédire la récupération. Le FMS a démontré cette capacité¹³⁷. L'indice de Barthel a montré sa capacité à prédire ce même indice à la sortie du patient de l'hôpital, ainsi que ses capacités fonctionnelles à 6 mois¹³⁸.

Des mesures d'intégrité du faisceau corticospinal sont aussi capables de prédire l'état moteur à la phase aiguë. Chez les patients les plus déficitaires à des stades très précoces, le nombre estimé de fibres de substance blanche prédit le score moteur à un an. Les mesures de Fraction d'Anisotropie (FA) mesurées sur les FCS ipsi- et controlésionnel sont plus élevées

chez des patients qui ont une meilleure récupération motrice ultérieure. L'étendue des anomalies du FCS serait aussi prédictive de faible récupération motrice ¹²⁹ ainsi qu'une faible réponse à des interventions thérapeutiques à un stade chronique ¹³⁹.

Comme explicité plus haut, des mesures électrophysiologiques tels que la mesure d'un potentiel évoqué moteur (PEM) au niveau des muscles du membre supérieur, en réponse à une Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) à la phase aiguë prédit fortement une bonne récupération ultérieure ¹³¹.

Des mesures en neuroimagerie fonctionnelle s'avèreraient tout aussi utiles. En IRMf d'activation, des mesures d'un index d'asymétrie d'activation de régions motrices et l'étude de son évolution au fil du temps permettent de mettre en évidence un bilatéralisation de l'activation cérébrale lors d'une tâche motrice de la main affectée qui se normalise au fur et à mesure de la récupération. Une normalisation de ce profil est associée à un meilleur pronostic de récupération ¹⁴⁰ et permet de quantifier la réponse à une thérapie. En IRMf de repos, des mesures de connectivité fonctionnelle inter-hémisphériques peuvent être utilisées pour avoir des informations sur le contrôle moteur. Il a été ainsi observé qu'une connectivité fonctionnelle diminuée entre les cortex moteurs primaires corrélait avec le degré de déficit moteur des patients évalué par l'échelle de l'ARAT ¹⁴¹. Malgré ces résultats, les évidences restent faibles et le nombre de patients inclus limité dans certaines études pour parler de réels biomarqueurs.

A la phase chronique

A la phase chronique, les paramètres mesurés permettent surtout de nous renseigner sur l'efficacité de thérapeutiques.

L'échelle FMS relative au membre supérieur a été montrée comme capable de prédire les améliorations observées après différentes interventions thérapeutiques. Le score relatif à la partie proximale est capable de prédire la réponse à la thérapie miroir, la thérapie assistée par robot et la thérapie contrainte alors que le score relatif à la partie distale du membre et le score de l'ARAT ont des pouvoirs prédictifs sur l'efficacité des thérapies contrainte et miroir mais pas robotique ¹⁴².

L'index d'asymétrie mesurée en IRMf (dont le calcul sera défini dans le chapitre « outils de quantification ») lors d'une tâche motrice a montré sa capacité à prédire l'efficacité thérapeutique de la thérapie contrainte par exemple ¹⁴³. Il a été également observé que le volume d'activation en IRMf permettait de prédire la réponse à une thérapie assistée par robot chez des patients hémiparétiques en phase chronique de l'AVC ¹⁴⁴.

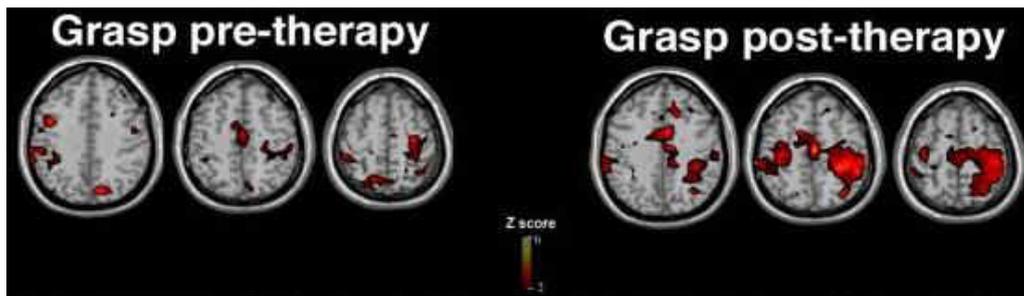


Figure 17. Résultat démontrant la capacité de mesures réalisées en IRMf d'activation de prédire l'efficacité thérapeutique d'une intervention robotique. Une augmentation du volume d'activation du cortex sensorimoteur ipsilésionnel est associée à une augmentation des performances post thérapie robotique. Issue de ¹⁴⁴.

L'étendue des dommages au FCS permet également de prédire l'efficacité de certaines thérapeutiques à la phase chronique ¹³⁹. Des mesures de l'intégrité CS par des mesures anatomiques et électrophysiologiques sont aussi à même de prédire la réponse à certaines interventions. En effet, il a été démontré que les patients présentant des dommages légers du FCS ainsi que ceux qui présentaient un PEM à la suite d'une stimulation TMS répondaient plus à des stimulations corticales du cortex moteur en comparaison ayant des dommages sévères du FCS ¹⁴⁵.

Ainsi, de nombreux paramètres obtenus à l'aide des différentes techniques d'évaluation peuvent servir de biomarqueurs de la récupération et de l'efficacité d'interventions thérapeutiques et ce, quel que soit le stade post-AVC. L'association de différents paramètres permettrait d'augmenter le pouvoir prédictif de chacune des mesures prises séparément. L'algorithme séquentiel PREP (Predicting motor recovery post-stroke) combine une évaluation clinique à 72h, une mesure de PEM et une IRM de diffusion afin de prédire la récupération motrice du membre supérieur des patients post-AVC ¹⁴⁶. Les résultats de l'étude démontrent un pouvoir prédictif positif de 88% et un pouvoir prédictif négatif de 83%. L'algorithme PREP 2, plus accessible en routine clinique et dont le pouvoir prédictif positif est de 75% à 3 mois, ne prend plus en compte la FA obtenue avec l'IRM de diffusion ¹⁴⁷. Ces études démontrent que des prédictions fiables peuvent être faites pour chaque patient, ceci permettant une stratification des patients et facilitant la conception de nouvelles thérapies spécifiques en fonction des besoins de chacun ¹⁴⁸.

3. Outils de quantification de plasticité cérébrale et de la récupération motrice post-AVC

Etant donné la complexité et la pluralité des déficits qui peuvent se mettre en place à la suite d'un AVC, une évaluation complète, fiable, quantitative et qualitative des fonctions et des déficiences doit se faire très tôt et tout au long de la période post-AVC. Ceci a pour but de préciser le diagnostic et les symptômes au niveau individuel mais aussi au sein d'un groupe de patients afin d'améliorer la pratique clinique et de proposer une rééducation plus adaptée et si nécessaire personnalisée. Plusieurs outils existent et sont développés à cet usage.

Les directives récentes recommandent l'utilisation d'outils avec de bonnes qualités psychométriques ou alors des outils adaptés à l'intervention qui doit être évaluée en termes de temps de passation et de formation de l'évaluateur.

3.1. Echelles cliniques

3.1.1. Principe

Il existe de nombreuses échelles, validées et standardisées qui évaluent les déficits du membre supérieur et les limitations d'activité après un AVC. Ces échelles sont utilisées de façon très répandue en milieu hospitalier (en unité neurovasculaire ou en médecine physique et réadaptation) mais également en recherche clinique pour l'évaluation des patients ou l'effet d'interventions spécifiques.

Il existe des échelles cliniques génériques évaluant l'état général, de sévérité des déficits et les niveaux d'incapacités pour les actes de la vie quotidienne et d'autres plus spécifiques à certaines pathologies et aux incapacités qui en découlent. Les différentes échelles, en fonction de ce qu'elles évaluent, sont souvent présentées sous forme de questionnaire constitué de différents items (mesures d'activité, examen de motricité, de la qualité de vie), à réaliser par le patient et qui seront cotés par le thérapeute. La cotation ordinale de ces différents aspects permet d'obtenir un score final qui sera le reflet de la déficience, des incapacités, du handicap ou de la qualité de vie du patient évalué ¹⁴⁹.

Les échelles sont souvent simples à administrer et complètes mais nécessitent un apprentissage et une formation du thérapeute/médecin qui réalise l'examen. Ces méthodes doivent être pertinentes, c'est-à-dire cohérentes avec ce qu'on veut mesurer, sensibles, validées, reproductibles et faciles d'utilisation.

3.1.2. Exemple d'échelles cliniques et évidences

Il existe de très nombreuses échelles cliniques qui sont utilisées pour l'évaluation dans l'AVC. Dans cette partie, quelques exemples représentatifs sont donnés en fonction du domaine qu'ils évaluent et qui suivent les recommandations internationales et le modèle de la Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF)¹⁵⁰ de l'OMS.

3.1.2.1. Evaluation fonctionnelle

3.1.2.1.1. Evaluation de la fonction globale

L'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

C'est une échelle qui permet de diagnostiquer la gravité des AVC en évaluant l'intensité des signes neurologiques et d'en estimer la gravité. Ce score permet d'avoir une évaluation précise et rapide des déficits afin d'établir la marche à suivre en terme de rééducation mais permet d'avoir un facteur pronostique sur le devenir des patients ¹⁵¹.

3.1.2.1.2. Evaluation de la fonction motrice

L'échelle de Fugl-Meyer (FMS)

C'est l'échelle la plus communément utilisée et de référence pour évaluer les déficiences motrices après un AVC ainsi que pour étudier la récupération motrice ¹⁵². Une méta-analyse récente a retrouvé son utilisation dans plus de 36% des 477 études chez les patients AVC. Elle est deux fois plus utilisée que les autres ¹⁸. Cette échelle permet d'évaluer la capacité d'un patient à faire des mouvements isolés d'articulations sans synergies. Elle reflète ainsi le contrôle moteur, l'équilibre, la mobilité articulaire, la coordination. C'est une échelle qui possède d'excellentes propriétés psychométriques, qui est reproductible, validée et standardisée ¹⁵³.

3.1.2.2. Evaluation de l'activité

L'ARAT (Action Research Arm test)

Elle permet d'évaluer le membre supérieur et plus précisément de mesurer la fonctionnalité de la main et des doigts lors de la saisie d'objets. C'est une échelle qui est facile et rapide à administrer ¹⁵⁴. Ces propriétés psychométriques ont été démontrées et reste une échelle très utilisée pour évaluer l'activité ¹⁵⁵.

L'échelle de Rankin modifiée (mRS)

Echelle validée pour évaluer globalement le handicap. Composée d'un seul item, elle permet de catégoriser le niveau d'indépendance fonctionnelle par rapport aux activités pré-AVC. C'est une échelle recommandée par la HAS pour l'évaluation de patients après AVC ¹⁵⁶.

L'indice de Barthel

C'est un indice permettant de quantifier l'activité, la mobilité et l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne. Elle comprend 10 items et permet d'avoir des informations sur les besoins d'assistance en termes de soins du patient. C'est une échelle qui a été validée chez l'hémiplégique vasculaire et qui a démontré ses capacités prédictives dans la récupération ¹³⁸.

La Rivermead Motor Assessment (RMA)

Echelle d'évaluation fonctionnelle des performances motrices. Elle permet d'évaluer l'équilibre et la marche, la motricité du tronc et du membre inférieur ainsi que le membre supérieur. Elle a été validée chez l'hémiplégique après AVC ¹⁵⁷. C'est une échelle qui permet également d'évaluer certains actes de la vie quotidienne.

3.1.2.3. Evaluation de la participation et de la qualité de vie

La participation peut être définie comme les activités dans lesquelles une personne a envie de s'impliquer et peut-être vue comme un critère subjectif de l'évaluation de sa qualité de vie.

La mesure des Habitudes de vie - MHAVIE

C'est une échelle qui a été développée pour évaluer la qualité de la participation sociale d'un individu qui présente des incapacités. Elle permet d'estimer comment la personne accomplit des activités courantes et assume des rôles sociaux ¹⁵⁸. C'est une échelle qui a démontré une excellente fidélité et validité ¹⁵⁹ mais celle-ci a également un effet plafond important ¹⁶⁰.

L'échelle du RNLI (Reintegrated to Normal Life)

C'est un questionnaire de 11 items évaluant la qualité de vie. Elle permet également d'évaluer quantitativement la possibilité de réintégrer des activités sociales normales. C'est une échelle qui a été validée chez l'hémiplégique ¹⁶¹.

3.1.2.4. Autres échelles cliniques

Des échelles d'évaluation de la spasticité ont été mises en place et ont pu être standardisées et validées cliniquement.

L'échelle modifiée d'Ashworth (MAS)

C'est la mesure clinique standardisée et validée de la spasticité musculaire ¹⁶² mais qui est de plus en plus considérée comme une échelle ordinaire évaluant l'intensité de résistance à l'étirement qu'une échelle d'évaluation de la spasticité pure ¹⁶³.

L'échelle de Tardieu et l'échelle de Tardieu modifiée (mTS)

Elles sont de plus en plus utilisées en pratique clinique pour mesurer la spasticité musculaire. La différence avec l'échelle d'Ashworth est qu'elles possèdent de meilleures qualités métrologiques et qu'elles évaluent la réponse musculaire lorsque celui-ci est étiré à différentes vitesses ¹⁶⁴.

D'autres échelles sont communément utilisés pour évaluer la dextérité ou encore la douleur déclenchée par certains symptômes de l'AVC telle que la spasticité.

Le Box and Block Test (BBT)

C'est un test rapide et simple d'administration, qui évalue la dextérité manuelle grossière unilatérale ; C'est un test qui a été validé ¹⁶⁵ et qui montré sa capacité à prédire la fonctionnalité du membre supérieur de patients AVC à 5 semaines ¹⁶⁶ mais également les améliorations motrices et fonctionnelles après une thérapie assistée par robot ¹⁶⁷.

Les échelles visuelles analogiques (EVA)

Elles permettent une évaluation simple et rapide de la douleur sur une échelle numérique allant de 0 à 10 ; 10 reflétant la douleur la plus intense. La douleur ayant un impact important sur la récupération et la qualité de vie des patients, celle-ci est donc largement utilisée dans l'évaluation post-AVC ¹⁶⁸. Les échelles visuelles analogiques restent cependant difficiles à appliquer à des patients AVC étant donné leurs troubles cognitifs. Une étude a révélé la difficulté de certains patients à répondre à ce type d'échelle et que cette difficulté était associée à la sévérité de leur AVC ¹⁶⁹.

Toutes ces échelles sont basées sur un système de cotation ordinaire, même si très utilisées et largement répandues, elles restent subjectives. La cotation subjective du mouvement réalisé, de son temps de réalisation ainsi que les consignes données sont autant de paramètres qui peuvent influencer le résultat. Elles restent aussi non applicables à tous les patients et nécessitent un apprentissage par une personne compétente. Ces échelles sont considérées comme étant moins sensibles à des changements fins et spécifiques et ne donnent pas d'informations qualitatives détaillées sur le mouvement réalisé. De ce fait, une évaluation supplémentaire à l'aide d'outils moins subjectifs et plus généralisables est nécessaire.

D'autres méthodes existent et permettent d'évaluer les principaux domaines de la CIF, notamment les domaines de l'activité, de la fonction organique et de la structure anatomique. Certaines méthodes peuvent également mettre en évidence les phénomènes de

réorganisation structurelle et fonctionnelle à la base de la récupération motrice après un AVC.

3.2. Evaluation instrumentale des mouvements

3.2.1. Instruments électroniques

3.2.1.1. Principe et évidences

Il existe différents instruments de mesures standardisés permettant d'évaluer différents paramètres pouvant nous renseigner sur la motricité du patient évalué. Cette évaluation instrumentale est souvent complémentaire de la clinique et elle permet une compréhension des mécanismes à l'origine des déficits mais aussi une validation des traitements avec un suivi du patient. Ces appareils permettent d'obtenir des mesures quantitatives fiables qui facilitent la comparabilité des résultats.

Le dynamomètre

De nature mécanique ou pneumatique, cet appareil permet d'obtenir des mesures numérisées de la force musculaire en newton (N). C'est un instrument qui est souvent utilisé en clinique et en recherche pour évaluer la force de préhension ou de pince d'un patient. Ces paramètres sont des indicateurs de la récupération ultérieure du patient. Le dynamomètre peut être de nature statique (lorsque le muscle reste immobile) ou isocinétique (en condition dynamique de mouvement) ¹⁷⁰. C'est un outil qui a montré sa bonne reproductibilité et sensibilité et dont les applications sont nombreuses (pathologies neurologiques ou ostéo-articulaires) ¹⁷¹.

Le goniomètre

C'est un appareil de mesure directe des amplitudes articulaires et de leurs variations en degré (°). Il en existe deux types : segmentaire et globale. Le dynamomètre segmentaire est peu utilisé en clinique mais beaucoup plus en recherche puisque permettant d'isoler des articulations et avoir une évaluation plus spécifique. Un effet bénéfique de la toxine botulique sur l'amplitude de flexion de genou évaluée par goniomètre a été démontrée ¹⁷². L'avantage est sa simplicité d'utilisation et sa capacité à mesurer la composante principale du mouvement. Cet outil reste cependant difficilement utilisable pour l'évaluation de mouvements complexes ¹⁷³.

L'accéléromètre

Cet appareil permet de mesurer les accélérations et d'étudier les mouvements d'un point du corps grâce à un capteur triaxial qui est fixé dessus. Ce dernier permet d'obtenir les composantes 3D de la vitesse du point évalué ainsi que les composantes de son déplacement dans l'espace. Il est surtout utilisé dans l'analyse de la fonction du membre inférieur et de la

marche avec des mesures de cadence, symétrie et régularité des foulées ¹⁷⁴. Cet outil a démontré une bonne reproductibilité ¹⁷⁵ et une bonne fiabilité ¹⁷⁶.

Ces appareils sont des mesures plus écologiques dans le sens où ils permettent d'évaluer le patient chez lui ; l'accéléromètre a montré cette capacité ¹⁷⁷. Mais afin que les mesures soient comparables entre elles, ces différents outils nécessitent pour le praticien de respecter un protocole de passation validé et strict. Ces instruments restent très peu utilisés par les thérapeutes étant donné que de plus en plus, ces derniers développent des outils conçus spécifiquement en fonction de leurs besoins. Ceci limite ainsi la comparabilité des résultats entre les différentes études ¹⁷⁸.

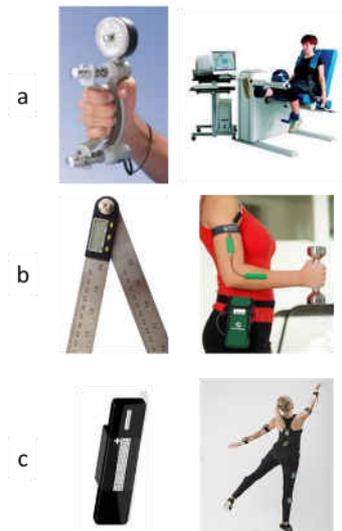


Figure 18. Exemples d'appareils permettant l'évaluation instrumentale. (a) : Dynamomètre (à gauche : dynamomètre stim-form®) ; à droite : dynamomètre stim-form®) ; (b) : Goniomètre (à gauche : goniomètre ; à droite : capteurs Biometrics®) ; (c) : Accéléromètres (à gauche : accéléromètre uni-axial my wellness key de technogym® ; à droite : capteurs medimex®).

3.2.2. Cinématique 3D

3.2.2.1. Principe

Les mesures cinématiques sont de plus en plus utilisées en recherche clinique avec une augmentation exponentielle depuis le début des années 90 ¹⁷⁹. Une tendance à l'augmentation a été observée ces dernières années, entre 2010 et 2015 avec une augmentation de leur utilisation de 8 à 15% des études ¹⁸.

Pour les mouvements simples, certaines de ces mesures peuvent être obtenues avec les appareils instrumentaux cités précédemment. Pour l'étude des mouvements complexes mettant en jeu plusieurs articulations et comportant des mouvements de translation, l'utilisation de systèmes plus complexes est nécessaire. Des outils technologiques de capture de mouvement en 3D (MOCAP, i.e. Motion Capture) sont apparus à la fin du XIXème siècle ¹⁸⁰. Ils permettent d'enregistrer successivement les positions d'une personne ou d'un objet et de les reproduire dans un environnement virtuel grâce à des marqueurs placés sur ce

dernier. L'analyse cinématique consiste à étudier l'évolution de la position de ces points dans un repère spatiotemporel défini. Les paramètres cinématiques ainsi obtenus renseignent de façon plus objective sur la qualité du mouvement et peuvent détecter des petits changements dans le mouvement ¹⁸¹.

Systemes d'acquisition

Différentes méthodes d'acquisition existent. Les *systemes optiques* sont les plus utilisés (83% des recherches selon ¹⁷⁹ et sont considérés comme les systemes de référence (Fig.19); ils utilisent des caméras infrarouges qui vont enregistrer les rayons réfléchis par les capteurs placés sur les différentes parties du corps (en général au niveau des points osseux des articulations) et reconstruire le mouvement sur l'ordinateur. La sensibilité aux obstacles et aux bruits ambiants (autres objets réfléchissants) sont les principales limites de cette technique. Il existe d'autres méthodes telles que la *capture gyroscopique* qui utilise des capteurs gyroscopiques et inertiels, la *capture mécanique* qui utilise des exosquelettes positionnés autour de l'élément à enregistrer et la *capture magnétique* qui nécessite des capteurs de mesure du champ magnétique basse fréquence généré par un émetteur. Plusieurs entreprises commercialisent ce type de technologies parmi lesquelles : Vicon® et Capture Studio®.

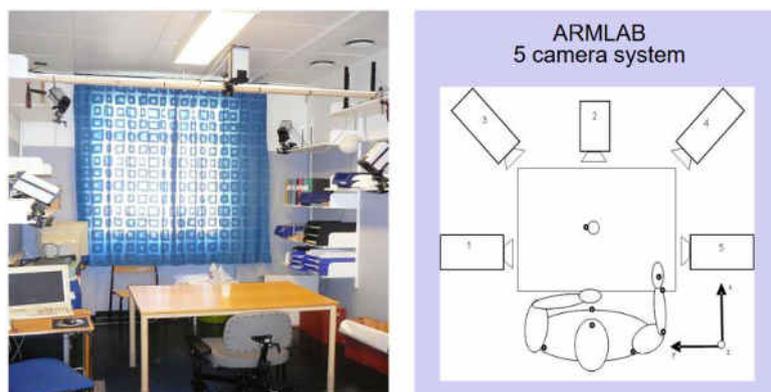


Figure 19. Système de Motion Capture. Les caméras situées autour du patient qui effectue un mouvement, permettent d'enregistrer la position des marqueurs (points noirs) et le logiciel permet d'en reconstruire la position spatiotemporelle. Issue de ©Margut Ait Murphy, université de Göteborg.

Paramètres mesurés

Les données obtenues grâce-au système d'acquisition sont reconstruites et permettent de calculer différents paramètres cinématiques ^{179,182-185}. Les plus retrouvés dans les études sont la *durée du mouvement*, les *angles articulaires*, les *déplacements de tronc* ainsi que des paramètres évaluant la *finesse du mouvement* (appréciée par des mesures de pics de vitesse, de nombres d'unités de mouvements et le nombre de croisement de lignes). Ce dernier reflète une segmentation du mouvement et sa discontinuité chez le patient victime de pathologie neurologique.

Des mesures permettant d'apprécier l'efficacité du mouvement et sa régularité peuvent être aussi calculées, notamment, le *rapport de trajectoire de la main/poignet* i.e. le *path ratio* (le

rapport entre la longueur de la trajectoire du mouvement et une ligne droite représentant la plus courte distance jusqu'à la cible). Des paramètres de stratégies de mouvement avec des mesures de *durée absolue ou relative pour atteindre le pic de vitesse*. Des corrélations inter-articulations qui permettent d'informer sur la coordination du mouvement et synergies articulaires.

Les tâches utilisées

Les analyses cinématiques et cinétiques majoritaires réalisées en routine clinique sont des analyses de la marche de face et de profil ^{186,187}. Concernant le membre supérieur, les tâches les plus utilisées restent les *tâches de pointage* vers une cible ('reaching') avec ou sans *saisie d'objets* ('grasping') ¹⁸⁴.

Malgré leur intégration croissante en recherche clinique dans l'AVC, il y a peu d'études qui analysent des tâches de la vie quotidienne orientées vers un but qui reflèteraient plus les difficultés rencontrées par les patients dans leur vie quotidienne (seulement 25% selon ¹⁸⁵) et peu se sont intéressées aux changements longitudinaux qui peuvent se produire en post-lésion ¹⁷⁹.

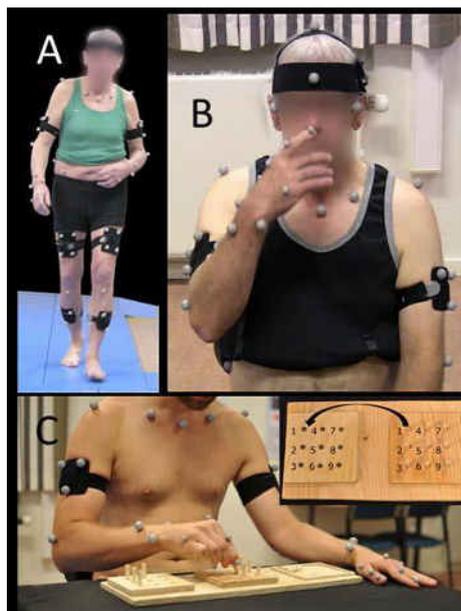


Figure 20. Exemples de tâches réalisées lors d'analyses cinématiques 3D. (A) : Marche. (B) : Mouvement de pointage ('reaching'). (C) : Mouvement de saisie d'objet ('grasping').

3.2.2.2. Evidences

Les mesures cinématiques renseignent de façon détaillée sur le mouvement réalisé ainsi que son contrôle. En effet, elles sont très sensibles et donnent des informations précises sur les changements subtils qui peuvent se produire à la suite d'une lésion cérébrale ou d'une intervention thérapeutique. Changements qui, parfois ne sont pas détectés par les échelles classiquement utilisées ¹⁸⁸. Ainsi, elles sont utiles pour améliorer la précision diagnostique.

Beaucoup d'études ont comparé le profil cinématique des patients victimes d'AVC avec des sujets sains^{183,189,190}. De façon générale, les patients ont des mouvements plus lents (Fig.21), moins précis, moins réguliers et donc plus variables. Les trajectoires sont plus longues et dévient de la trajectoire rectiligne.

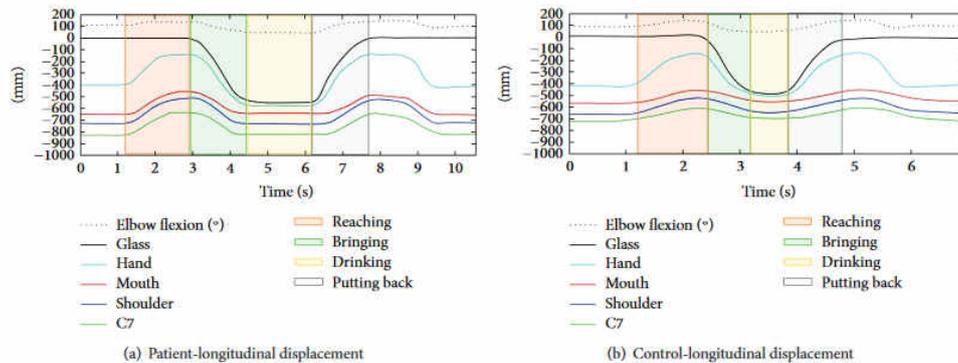


Figure 21. Comparaison du profil cinématique d'un patient AVC (a) et d'un sujet sain (b) lors d'un mouvement complet consistant à boire un verre d'eau. Parmi les paramètres observés, on peut voir que le patient met 7.5 sec pour finir la tâche alors que le sujet sain la finit en moins de 5 sec. Issue de¹⁹⁰.

Le mouvement est segmenté, constitué de sous-mouvements et les analyses de vitesse distinguent différentes accélérations et décélérations au cours du mouvement. Le nombre de pics de vitesse est aussi plus élevé chez les patients après leur AVC (Fig.22)¹⁸⁴.

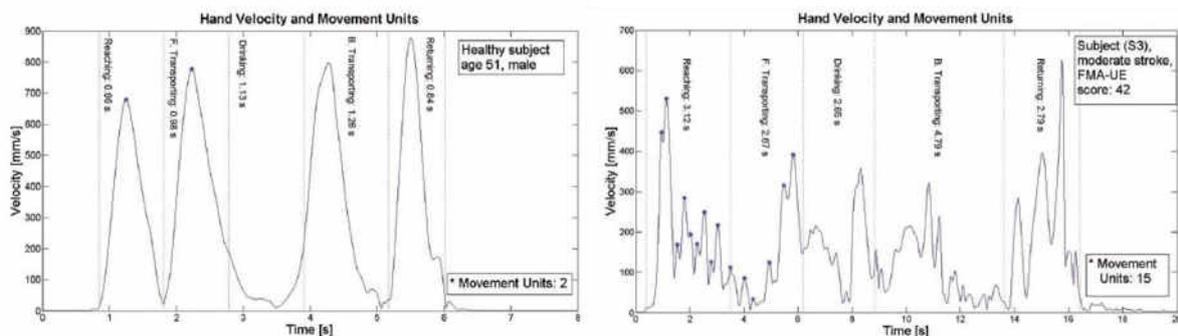


Figure 22. Profil de vitesse lors d'une tâche consistant à boire un verre d'eau d'un sujet sain (à gauche) et un patient AVC (à gauche). Issue de M. A. Murphy et al., 2011.

Avec des mesures de mouvements de tronc et d'angles articulaires, il a été mis en évidence des stratégies compensatoires après AVC notamment avec des augmentations de déplacements du tronc et la diminution d'amplitude d'extension de coude et de flexion de l'épaule.^{191,192} Les diminutions de la coordination entre le bras et le tronc et de la coordination interarticulaire ont été associées à des déficits plus sévères et la présence de spasticité^{179,193}.

Avec la récupération, il a été mis en évidence des améliorations de tous ces paramètres. Une amélioration de la précision du mouvement est révélatrice d'un mouvement plus efficace, améliorations significatives se déroulant entre la 5^{ème} et la 6^{ème} semaine post-AVC, ce qu'on

retrouve habituellement avec les autres outils d'évaluation ¹⁹⁴. De même, ces mesures ont permis de mettre en évidence les effets de thérapies notamment de la thérapie par contrainte induite du mouvement démontrant l'absence d'effet ¹²⁰ et un effet de diminution des temps de mouvement et une amélioration de la précision évalués après intervention ¹⁸³.

Malgré le fait que les échelles cliniques sont plus grossières et décrivent une fonction plutôt qu'un aspect précis d'un mouvement ou d'un déficit, il existe une corrélation significative entre les mesures cinématiques et les résultats aux échelles cliniques d'évaluation de la fonction du membre supérieur notamment avec l'échelle FMS ¹⁸⁹ et l'ARAT ¹⁹⁵. Le score du FMS à trois mois semble pouvoir être prédit par la combinaison des temps de mouvements et de finesse de mouvements ¹⁹⁶.

Ce type d'analyse est applicable surtout chez les patients aux déficits légers à modérés à la phase chronique puisque difficilement applicables à des patients avec des mouvements volontaires limités. Ces mesures révèlent leur importance dans la distinction des profils de récupération, car elles sont capables de différencier précisément les types de déficits et permettent la distinction entre la restauration fonctionnelle et la compensation ^{122,179,182} ce qui permettrait de mieux cibler les patients avec des interventions spécifiques. Cependant, une avancée méthodologique reste nécessaire et un consensus doit être établi sur les définitions des paramètres et les tâches pertinentes pour les obtenir.

3.3. Systèmes robotiques

3.3.1. Principe

Un intérêt croissant se porte sur les robots de rééducation et leur utilisation pour améliorer les déficits du membre supérieur de patients AVC à travers des entraînements répétés avec des tâches spécifiques. De plus en plus, ces outils sont utilisés pour améliorer les performances motrices des patients, diminuer le temps de rééducation mais aussi fournir une évaluation objective, quantitative et qualitative du mouvement. 20% des études interventionnelles utiliseraient des robots de rééducation dans cette indication ¹⁸.

En effet, ces robots permettent d'enregistrer en temps réel et de façon interactive des données cinétiques et cinématiques fiables sur les mouvements du sujet pendant qu'ils réalisent certains exercices ¹⁷.

Systèmes utilisés

Les principaux dispositifs robotiques existants ont été décrits dans des revues de la littérature ^{17,182}. Le système robotique est habituellement décrit par le nombre de degrés de liberté qu'il permet, le segment qu'il entraîne, l'étendue du déplacement du dispositif de soutien et s'il permet une compensation ou non. Il existe deux grandes catégories de robots de rééducation (Fig. 23) : les *end-effecteurs* (manipulateurs), qui n'ont qu'un seul point de contact avec la patient (tenir une poignée par exemple). Ce type de robots génèrent et

contrôlent la force du membre via une interface unique liée au patient. C'est le cas du NeRebot®, de l'InMotion® et du MEMOS ®. Il existe également les exosquelettes (orthèses robotisées), qui sont des dispositifs mécaniques articulés. Ils génèrent et contrôlent la force des mouvements et des articulations du membre mobilisé par une structure qui lui est souvent parallèle. En général, ces robots permettent de compenser la gravité et de mesurer la force de préhension.

L'Armeo®Spring est un exemple d'orthèse robotisée à 5 degrés de liberté, sans actionneur robotique qui fait de lui un système passif. Il possède 7 capteurs permettant une détection et une mesure d'angles articulaires et des mesures de la position de la main dans l'espace (x,y,z) et de pression de la main. L'Armeo®Spring possède un système à ressort qui permet différents degrés de supports gravitationnels. Le logiciel fournit de nombreux exercices fonctionnels simulés dans un environnement virtuel avec des retours auditifs et visuels pendant et après l'entraînement.



Figure 23. Photos des deux grands types de dispositifs existants. A gauche : robot type manipulateur (InMotion 2.0 Interactive Motion Technologies, Watertown, MA, USA). A droite : robot type exosquelette (Armeo®, Hocoma, Switzerland).

Paramètres enregistrés

Des paramètres similaires à ceux obtenus en cinématique réelle 3D peuvent être enregistrés par les logiciels fournis avec les dispositifs robotiques. En effet, les robots permettent d'obtenir des informations quantitatives (taille de l'espace de travail, étendue de déplacement, amplitudes de mouvement, temps d'exécution) et qualitatives (coordination, fluidité, finesse) du mouvement ¹⁹⁷. Ils permettent en plus d'obtenir des mesures de force de préhension qui renseignent sur la gamme de préhension exercée et le potentiel déséquilibre entre la capacité du sujet à saisir et relâcher un capteur ¹⁹⁸.

Une représentation schématique récapitulative des différents paramètres pouvant être mesurés à l'aide des dispositifs robotiques est présentée dans la figure 22 ¹⁸². En fonction de ce qu'on veut évaluer et du stade auquel on veut l'évaluer, certains paramètres sont à prendre en compte plutôt que d'autres. Par exemple, dans le cas de l'hémiplégie, la précision d'un mouvement pourra être appréciée par des mesures de régularité et de 'path ratio' et son efficacité par des mesures de score ou de pourcentage de succès.

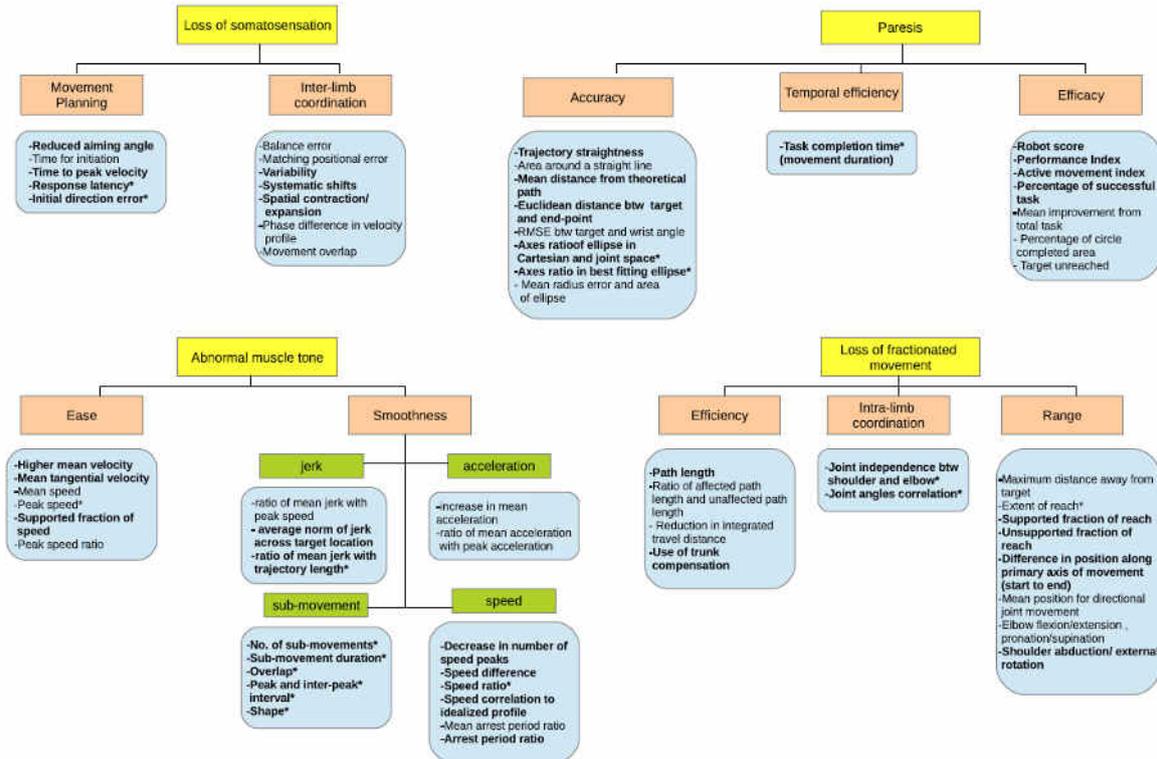


Figure 24. Résumé des paramètres utilisés lors d'une évaluation cinématique au cours d'exercices réalisés avec des dispositifs robotiques. Issue de 182.

Ces paramètres permettraient de diminuer la subjectivité des mesures cliniques et d'obtenir des mesures en temps réel (pendant un exercice donné) et des mesures longitudinales (avant/après exercice). Les données obtenues sont donc continues et non pas ordinales comme celles obtenues avec les échelles cliniques.

Tâches utilisées

Les exercices sont présentés grâce à des environnements virtuels multisensoriels créés dans le logiciel du dispositif robotique. Ces exercices donnent des feedbacks sur les performances du patient en temps réel. Ils permettent ainsi d'augmenter la participation active et aident à maintenir la motivation du patient tout au long de l'exercice 199.

Les exercices présentés sont basés sur le principe de spécificité de la tâche et de sa répétition. Pour chaque exercice, il existe plusieurs niveaux de difficulté, ce qui permet d'adapter les exercices aux capacités du patient et de leur récupération.

Ainsi, on peut retrouver des exercices fonctionnels de manipulation d'objets qui permettent d'entraîner les patients pour les activités de la vie quotidienne (faire les courses, nettoyer la cuisinière). On peut également retrouver des exercices plus simples, de pointage ou de suivi de cible permettant une évaluation du patient 197.

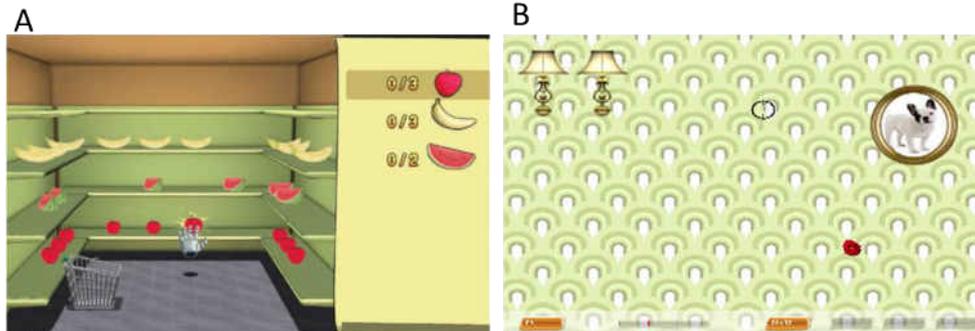


Figure 25. Exemple d'exercices présentés dans le logiciel de l'Armeo Spring®. (A) : Tâche fonctionnelle : attraper des fruits et les mettre dans le chariot. (B) : Tâche d'évaluation : capture de la coccinelle.

3.3.2. Evidences

Pour que les mesures cinématiques obtenues par robotique soient acceptées et validées pour évaluer le déficit, la récupération ou l'efficacité thérapeutique, il faudrait que les mesures répétées soient insensibles à un potentiel effet d'apprentissage (i.e. que les changements soient dus à la diminution des déficits et non pas à l'adaptation / apprentissage) et que leur stabilité ne soit pas due à la nature grossière ou leur insensibilités à des petites variations¹⁷. Les paramètres doivent être fiables et reproductibles, valides, comparables et prévisibles. L'effet plancher doit être inexistant afin de pouvoir discriminer les patients d'un même groupe en termes de déficit ou de récupération et l'effet plafond minime afin de permettre un suivi longitudinal d'un même patient.

Finley a évalué l'effet d'apprentissage de mesures répétées utilisant un robot (le MIT-MINUS) chez dix sujets sains sur une tâche de pointage sur cercle, deux fois par jour pendant 3 jours²⁰⁰. Différents paramètres ont pu être mesurés. Les mesures sont retrouvées fiables, reproductibles, sans effet d'apprentissage. Les paramètres ont permis de détecter de petits changements et ont ainsi démontré leur sensibilité. Colombo et al., a étudié la reproductibilité de mesures chez des sujets sains et des patients post-AVC sur une tâche de pointage sur plan horizontal²⁰¹. Une excellente fiabilité globale est retrouvée avec un ICC élevé et une variabilité faible. Ces résultats ont pu être confirmés avec d'autres robots et d'autres paramètres cinématiques²⁰². Un tableau récapitulatif des principales études sur les propriétés psychométriques des paramètres cinématiques robotiques est présenté en annexe 3 (Tab. 1)

Chez les patients victimes d'AVC, il a été montré que les mesures obtenues avec les dispositifs robotiques sont corrélés aux scores obtenus avec les échelles cliniques, validant ainsi leur pertinence. Ainsi, des paramètres quantifiant les erreurs de trajectoire ont été corrélés avec les scores au FMS et à l'ARAT²⁰³. La raideur du mouvement, sa vitesse et sa précision ont été associées au score du FMS^{197,204,205}. Les paramètres évaluant la finesse du mouvement corrélerent aux scores du Bimanual Activity Test (BAT) qui évalue la capacité du patient à exécuter des tâches de la vie quotidienne²⁰⁶. Les paramètres de vitesse et de stabilité du mouvement ont été corrélés au Box and Block test qui évalue la dextérité manuelle²⁰². Les pics de force de résistance obtenus grâce au robot REAplan, corrélerent avec

la MAS (échelle d'Ashworth modifiée); faisant ainsi de REAplan, un outil pertinent pour évaluer la spasticité ²⁰⁷.

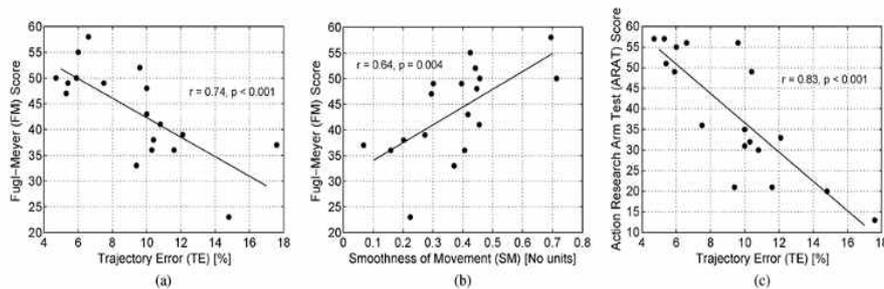


Figure 26. Corrélation entre les scores obtenus aux scores cliniques et les mesures cinématiques obtenues avec un dispositif robotique hybride. Issue de²⁰³.

Une étude a permis de mettre en évidence un profil de mouvement moins rectiligne et des difficultés à réaliser la tâche par les patients AVC en comparaison avec des sujets sains ²⁰⁸. Un profil d'évolution des paramètres cinématiques a pu être dressé avec la récupération des patients AVC. Les mouvements sont plus rapides avec un temps de réalisation plus faible, une vitesse plus grande et sont plus stables (diminution du nombre de déviations) ¹⁹⁷, plus fins et précis (moins de pics de vitesse au cours du mouvement) avec une diminution des synergies et une force mieux dirigée vers un but. Le patient a aussi besoin de moins en moins d'assistance avec sa récupération.

Différents paramètres (index de mouvement actif, la vitesse moyenne, 'path ratio') mesurés grâce à des robots développés par l'équipe de Colombo, ont démontré leur capacité à caractériser le niveau d'amélioration des patients et rendent possible de précisément planifier et modifier les stratégies de rééducation pour améliorer les patients ²⁰⁵.

Enfin, ces dispositifs et les mesures qu'ils fournissent peuvent permettre de mettre en évidence un effet thérapeutique. En effet, il a été mis en évidence chez des patients sévères en phase chronique, un effet significatif bénéfique des stimulations cérébrales de type TBS (Théta Burst Stimulation) grâce à des mesures de pourcentage de cibles atteintes ²⁰⁹. L'efficacité des thérapies assistées par robot a pu être également mise en évidence grâce à des mesures de paramètres cliniques et cinématiques. Il a été ainsi observé une augmentation de l'amplitude de flexion de l'épaule et des scores de saisie chez des patients avec des déficits modérés à sévères ²¹⁰, une diminution du temps d'exécution et une augmentation de la finesse du mouvement ²⁰⁶ ainsi que de vitesse de préhension ²¹¹.

Les robots sont un moyen pour appliquer l'évaluation cinématique à une population plus large et plus hétérogène en termes de déficits. Ils permettraient de capturer et suivre significativement les changements du patient au cours de leur récupération et d'évaluer le potentiel d'interventions thérapeutiques. Certaines limitations viennent du fait qu'il n'y a pas encore de consensus établi concernant le choix d'une mesure et exercice plutôt que

d'autres pour une évaluation spécifique et l'absence de données normatives établies à des fins de comparabilité.

3.4. Outils de Neuroimagerie

En plus des échelles cliniques standards et de l'utilisation de techniques instrumentales pour l'évaluation de la récupération motrice, il existe d'autres techniques non invasives permettant d'évaluer les déficits et la récupération motrice associée mais surtout les mécanismes de plasticité cérébrale post-lésionnelle.

3.4.1. Electroencéphalographie (EEG)/ Magnétoencéphalographie (MEG)

3.4.1.1. Principe

L'Electroencéphalographie (EEG) et la Magnétoencéphalographie (MEG) sont des techniques non invasives qui permettent d'enregistrer de façon directe l'activité électrique neuronale avec une très bonne résolution temporelle (aux alentours de 1ms) permettant un suivi en temps réel de la chronologie du fonctionnement cérébral.

L'EEG a été développée en 1929. Cette technique mesure de la différence de potentiel électrique existant entre deux électrodes posées à la surface du scalp. Les mesures reflètent les courants extracellulaires (courants volumiques qui sont secondaires aux déplacements d'ions lors d'activations neuronales). Le nombre d'électrodes pouvant être utilisées varient de 20 à 256 électrodes. L'EEG enregistre ainsi des réponses évoquées correspondant à la somme de signaux récoltés ²¹².

La MEG quant à elle, mesure le champ magnétique cérébral grâce à des capteurs SQUID couplés à des bobines. Actuellement, des MEG avec plus de 100 capteurs SQUID existent. Le champ magnétique très faible (de l'ordre de 10^{-13} Tesla) est engendré par des courants primaires intracellulaires (déplacement d'ions lors d'activations neuronales). L'isolement du champ magnétique cérébral des champs externes se fait par des techniques de blindage, par exemple en plaçant la machine dans une chambre blindée qui atténue les champs extérieurs ²¹³.

L'activité enregistrée est une activité de surface qui provient du cortex. Deux types de dipôles peuvent être enregistrés : Le dipôle radial, ayant une direction perpendiculaire à la surface du scalp enregistre des activations gyrales. Le dipôle ayant une direction tangentielle enregistre les activations des neurones des sillons. Les structures plus profondes sous-corticales ne sont pas enregistrables. L'analyse de l'activité spontanée correspond à l'analyse des signaux bruts et à leur moyennage. Le signal obtenu est appelé réponse évoquée.

3.4.1.2. Evidences

L'EEG et la MEG ont été beaucoup utilisées pour étudier de manière non-invasive les phénomènes de plasticité cérébrale post-AVC ^{214,215}.

Une étude longitudinale en EEG de 34 patients sur 6 mois, a permis de mettre en évidence un signal EEG anormal dans l'hémisphère affecté et significativement plus faible que dans l'hémisphère non-affecté, signal dont le pouvoir spectral s'améliorait au cours des trois premiers mois post-AVC. Les patients bons récupérateurs ont démontré une plus grande symétrie inter-hémisphérique du spectre EEG qui augmentait au fur et à mesure de la récupération ²¹⁶. Une autre étude plus récente a retrouvé un ralentissement généralisé et focal du signal EEG chez les patients sévèrement atteints après AVC ischémique aigu. Un signal EEG anormal avec un ralentissement généralisé a été associé à une détérioration clinique plus importante ²¹⁷.

En 2012, Kaiser & al., ont essayé d'établir la relation existante entre la réponse électrique cérébrale mesurée en EEG lors d'exercices d'imagerie motrice et le degré de déficits moteurs ou de spasticité après AVC. Ainsi, il a pu mettre en évidence que la sévérité des déficits moteurs était associée à de plus forts événements de désynchronisations (ERD) dans l'hémisphère non-affecté alors que la sévérité de la spasticité était liée à de plus forts ERD dans l'hémisphère affecté ²¹⁸. Ces résultats pourraient guider l'utilisation d'outils tels que les interfaces cerveau-machine pour moduler ces réponses et avoir un effet sur les déficits observés. En utilisant la méthode de la théorie des graphes pour des mesures de connectivité fonctionnelle, il a été observé une diminution de l'index d'efficacité globale chez les patients AVC en comparaison avec des sujets sains révélant une capacité diminuée de régions cérébrales distinctes à intégrer des informations lors de la préparation et l'exécution d'une tâche de 'finger tapping'. Ces changements de connectivité fonctionnelle sont associés à une augmentation du nombre de nœuds déconnectés et de liens existants entre les nœuds ²¹⁹.

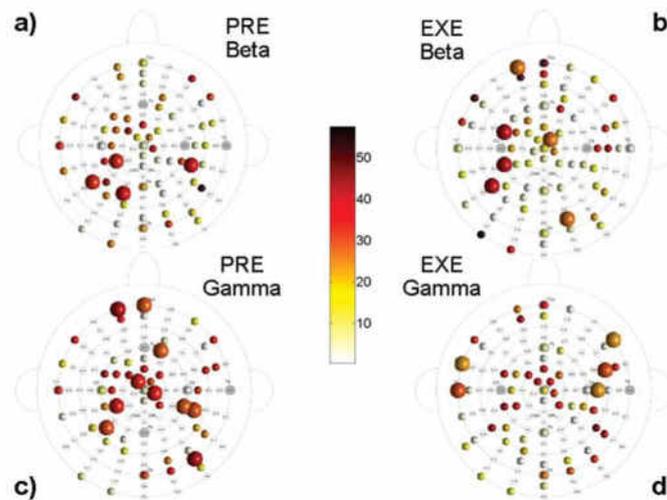


Figure 27. Profils de valeurs de degré (nombre de liens) des sommets lors de la préparation (PRE) et l'exécution (EXE) d'une tâche motrice par un patient AVC. La couleur plus foncée des nœuds reflète des valeurs de degré plus élevées. Les nœuds plus grands représentant les régions ayant un nombre de connexions plus importantes en comparaison avec des sujets sains. Issue de ²¹⁹.

La MEG a été utilisée pour détecter des changements précoces de plasticité cérébrale et de connectivité cérébrale après AVC.

Des mesures d'activités acquises en MEG pendant l'imagination, l'observation et l'exécution de mouvements par des patients hémiparétiques après AVC ont été effectuées. Des études en MEG ont révélé une baisse anormale des oscillations basse fréquence autour de 1 Hz au niveau du cortex périlésionnel dans la semaine post-AVC, qui persistait chez les mauvais récupérateurs à trois mois. Une augmentation de la force des oscillations temporo-pariétales au niveau de l'hémisphère ipsilésionnel a été, elle, associée avec une meilleure récupération ²²⁰.

La MEG a été également utilisée pour évaluer l'effet d'un entraînement moteur associé ou non à des stimulations électriques périphérique (PES) sur la plasticité cérébrale. Les oscillations enregistrées de type β ERS et γ ERS au niveau des gyri précentraux ont diminué post entraînement. La diminution des oscillations γ ERS était plus importante chez les patients dans le groupes avec PES ²²¹. Cette étude révèle ainsi des phénomènes de plasticité cérébrale enregistrable par MEG à la suite d'interventions thérapeutiques.

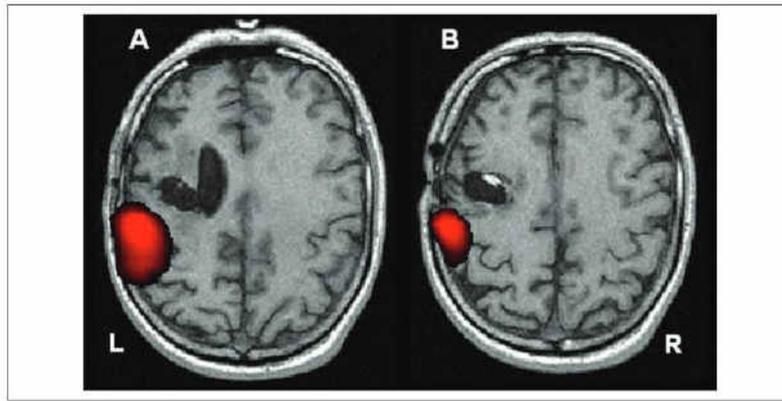


Figure 28. Activité γ ERS d'un sujet AVC avant (A) et après (B) un entraînement moteur. Issue de ²²¹.

Ces méthodes démontrent ainsi leur utilité dans le suivi des mécanismes qui sous-tendent la récupération, notamment les mécanismes de réparation et dans la détection des changements locaux chronologiques ou en temps réel, qui peuvent parfois passer inaperçus lors de l'évaluation clinique.

3.4.2. Tomographie par Emission de Positons (TEP)

3.4.2.1. Principe

Le Tomographie par Emission de positons (TEP) est une technique de neuroimagerie scintigraphique faite après l'injection par voie intraveineuse d'un traceur radioactif, le [¹⁸F]-flurodéoxyglucose ([¹⁸F]-FDG). Cette molécule étant un sucre, elle va être fixée par les neurones actifs et on pourra suivre le rayonnement grâce à une caméra TEP. Elle permet aussi par injection d'eau marquée à l'oxygène 15 la mesure des changements de débit sanguin cérébral régional (rCBF) induite par l'activation neuronale. C'est une technique qui a été utilisée pour la délimitation de la pénombre ischémique et pour réaliser des mesures quantitatives permettant de distinguer les régions hypoxiques par injection de F-Miso et ainsi les patients pouvant bénéficier d'une thrombolyse ²²². La TEP reste la technique de référence pour évaluer la physiopathologie précoce post-AVC.

3.4.2.2. Evidences

Les premières études révélant des phénomènes de plasticité cérébrale post-AVC ont été effectuées avec la TEP. F. Chollet et collaborateurs, ont mis en évidence grâce à l'imagerie par TEP réalisée au cours du mouvement de la main déficitaire chez un groupe de patients ayant bien récupéré d'une lésion vasculaire de la capsule interne, une activation du cortex moteur de l'hémisphère contralesionnel ²²³. Une activation de régions périlésionnelles a été ensuite observée chez des patients ayant bien récupéré. En effet, ils ont observé sur les cartes d'activation, un 'glissement' de l'activation vers l'aire de la face lors de mouvements des doigts de la main déficitaire ²²⁴.

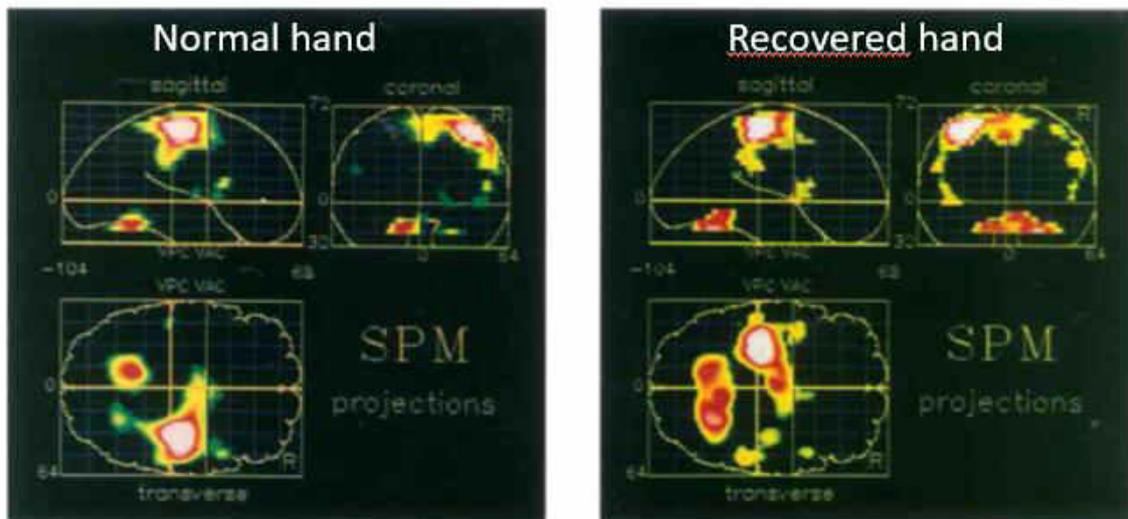


Figure 29. Etude en TEP démontrant l'expansion de l'activation cérébrale au cours d'un mouvement de la main affectée de patients AVC ; recrutement bilatéral de S1M1 et du cervelet. Issue de²²³.

Une étude en TEP a été capable de démontrer des changements de métabolisme et d'activité des neurotransmetteurs au sein d'aires corticales et cérébelleuses suite à un AVC, nous informant ainsi sur un autre aspect de la dynamique de la réorganisation post-lésionnelle. La récupération fonctionnelle étant associée à une diminution de la transmission GABAergique dans le cortex ²²⁵. La TEP a été ainsi beaucoup utilisée pour prédire le devenir clinique des patients après un AVC ischémique aigu ²²⁶. Des phénomènes de diaschisis ont été mis en évidence grâce à la TEP, reflétant différents mécanismes pathophysiologiques ²²⁷⁻²²⁹.

Etant donné que beaucoup de patients développent des troubles cognitifs après l'AVC ^{230,231}, de plus en plus, les études en TEP s'intéressent à la comorbidité liée et entre autre l'association avec les maladies neurodégénératives de type maladie d'Alzheimer. Dans une étude réalisée en 2006, il a été ainsi observé en TEP une augmentation non significative de l'accumulation du marqueur ¹¹C-PiB (composé moléculaire radioactif permettant la détection de plaques bêta-amyloïdes) dans le site lésionnel ou dans la région périlésionnelle en comparaison avec des régions homologues dans l'hémisphère controlésionnel. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence qu'un infarctus cérébral entraînait l'augmentation de dépôts amyloïdes dans les 18 mois suivant l'AVC ²³².

3.4.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

3.4.3.1. IRM fonctionnelle (IRMf)

3.4.3.1.1. Principe

L'IRM fonctionnelle est une technique de neuroimagerie permettant de mesurer la réponse hémodynamique produite par l'augmentation d'activité des neurones impliqués dans un processus donné. Cette technique se base sur l'effet *BOLD* (*Blood Oxygen Level Dependence*) qui s'appuie sur les propriétés magnétiques de l'oxyhémoglobine et la deoxyhémoglobine. C'est la mesure des inhomogénéités du champ magnétique dues aux changements des niveaux d'O₂ dans le sang (diminution relative de la concentration en deoxyhémoglobine par rapport à l'oxyhémoglobine induite par l'activation neuronale et l'augmentation de débit) qui est détectée en IRMf.

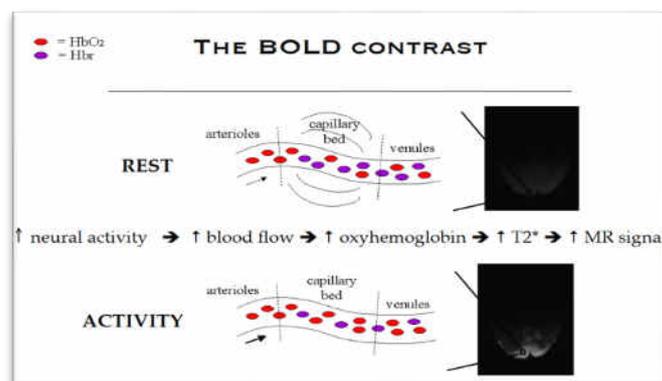


Figure 30. Schéma descriptif du principe à la base de l'IRMf. Source : Jorge Jovicich. *fMRIB Brief introduction to fMRI*.

Depuis plusieurs années maintenant, l'IRMf est utilisée pour quantifier la réorganisation cérébrale et pour définir les substrats et les mécanismes qui sous-tendent la récupération après un AVC. Elle est également utilisée pour identifier les changements induits par une intervention thérapeutique spécifique. Deux méthodes principales d'IRMf sont utilisées de façon courante en recherche clinique²³³.

La première permet d'observer l'activation cérébrale lorsque le sujet fait une tâche spécifique contrastée au repos; on parle d'*IRMf d'activation* (*Task-related fMRI*) et elle reste la plus utilisée chez les patients AVC. La deuxième permet d'observer le fonctionnement cérébral au repos. On étudie alors les fluctuations spontanées du signal BOLD en absence de toute stimulation par une tâche dans une bande de basse fréquence se situant généralement entre 0.01 à 0.1 Hz. On parle d'*IRMf de repos* (*resting-state fMRI*). Des régions corticales distinctes spatialement mais qui manifestent des propriétés temporelles similaires des fluctuations BOLD sont définies comme des réseaux de repos.

Plusieurs techniques d'analyses (d'activation, de connectivité cérébrale) permettent d'extraire des paramètres qui peuvent nous renseigner sur l'étendue de la récupération ou sur l'effet d'une intervention thérapeutique spécifique.

En analyse d'activation, l'index d'asymétrie (rapport entre activations ipsi- et controlésionnelles) est une mesure couramment utilisée. Il a été proposé comme facteur pronostic de la récupération ; plus cet index est grand, meilleur est la récupération ⁴⁷.

Les analyses d'IRMf au repos, permettent d'extraire des mesures de connectivité fonctionnelle basées sur des corrélations temporelles du signal BOLD au repos ²³⁴. Ces connexions fonctionnelles peuvent servir également de biomarqueurs de la récupération ou de l'effet d'interventions spécifiques ¹⁴¹. Différentes méthodes d'analyse existent parmi lesquelles : les analyses seed-to-voxels (ou une région d'intérêt est choisie comme référence pour identifier les voxels dans le cerveau qui démontrent une activité/signal corrélé à la région choisie), les analyses en composantes indépendantes et principales (ICA, PCA : analyses multivariées qui décomposent le signal IRMf en un ensemble de composantes spatiales qui capturent la variance au cours du temps, correspondent aux réseaux fonctionnels), les analyses en clusters et les méthodes basées sur la théorie des graphes ^{86,88}.

3.4.3.1.2. Evidences

IRMf d'activation

La réorganisation corticale a pu être caractérisée en observant les changements d'activation cérébrale au cours de la récupération post-AVC. Des études longitudinales à différents moments post-AVC ont permis de mieux préciser le déroulement temporel de la réorganisation cérébrale associée à la récupération ^{14,235,236}. Ainsi, une hypoactivation ipsilésionnelle et une hyperactivation controlésionnelle ont pu être mises en évidence à 15 jours post-AVC ; 4 mois après l'AVC, un basculement de l'activation vers l'hémisphère ipsilésionnel est observé et 12 mois après, aucune différence n'est observée avec les activations retrouvées chez les sujets sains (Fig.31). Il s'agit d'une étude chez des patients ayant très bien récupéré pour la plupart. Une méta-analyse sur 472 personnes, retrouve une activation plus focalisée au niveau du cortex moteur ipsilésionnel avec le temps, qui est associée à une meilleure récupération des patients ²³⁷. Il a été également mis en évidence le recrutement de régions périlésionnelles et controlésionnelles (Cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire) à des fins de compensation ^{47,238}.

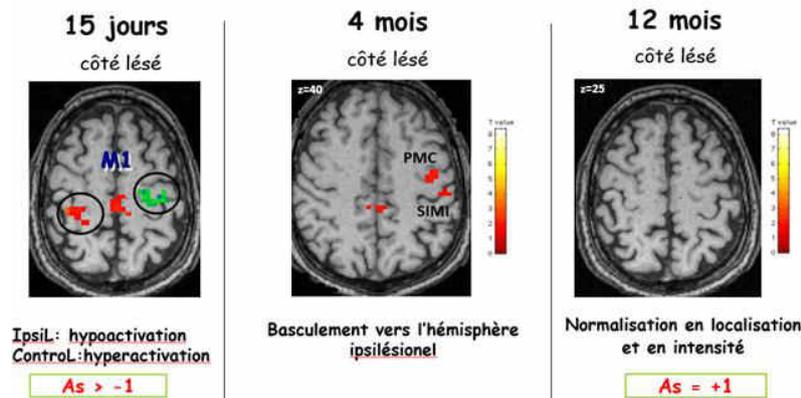


Figure 31. Mise en évidence de la réorganisation du profil d'activation corticale au cours de la récupération post-AVC. As : index de latéralité.

Des études en IRMf utilisant des tâches motrices ont été réalisées afin d'examiner les effets d'interventions thérapeutiques spécifiques (médicaments, entraînement par imagerie motrice ou robotique) sur les activations cérébrales observées.

L'effet de la toxine botulique a pu être étudié en 2011 chez des patients hémiparétiques spastiques à un an de l'AVC²³⁹. Il a pu être mis en évidence une diminution de l'activation globale et une re-latéralisation de l'activation vers l'hémisphère ipsilésionnel après injections de toxine. D'autres études ont retrouvé globalement le même résultat avec une normalisation des profils d'activation en faveur de l'hémisphère ipsilésionnel, controlatéral à la main en mouvement suggérant des effets centraux de la toxine botulique, avec altération des entrées sensorielles, diminution des signaux provenant des afférences Ia et inhibition indirecte des 'feedbacks' préexistants dus à l'exécution du mouvement^{85,240,241}. Ces études impliquaient très peu de patients à chaque fois.

Des changements d'activation cérébrale (diminution de l'activation controlésionnelle et augmentation de l'activation ipsilésionnelle) associés à une récupération de la fonctionnalité de la main ont pu être démontrés après 4 semaines d'entraînement par imagerie motrice seule ou associé à de l'entraînement physique de patients post-AVC en phase subaiguë⁹¹. Un résultat similaire a pu être retrouvé en associant un entraînement basé sur de l'imagerie mentale associé à une stimulation myoélectrique de patients AVC chroniques²⁴².

IRMf au repos

De plus en plus, l'IRMf au repos est utilisée pour les études chez les patients AVC puisque cette technique est particulièrement intéressante chez des patients très sévèrement atteints, incapables de réaliser une tâche spécifique. Cette technique a aussi l'avantage de permettre une évaluation des réseaux fonctionnels sous des conditions expérimentales similaires indépendantes d'une tâche motrice ou cognitive^{86,243,244}.

Des changements de connectivité fonctionnelle (CF) ont pu être démontrés après un AVC. Un suivi longitudinal de ces changements ainsi que ceux dus à des interventions thérapeutiques ont également pu être observés.

Les résultats décrivent des changements de CF affectant l'hémisphère lésé (réseaux moins concordants au fil du temps) qui sont corrélés à la récupération évaluée par le score NIHSS ²⁴⁵. Plusieurs études ont démontré une diminution de la CF au sein de réseaux de l'hémisphère ipsilésionnel, notamment entre les régions du réseau sensorimoteur (Sensorimotor Network, SMN) et du réseau de mode par défaut (Default Mode Network, DMN) ainsi qu'une augmentation de la CF avec les réseaux controlésionnels. Ces changements sont corrélés avec l'évolution des scores aux échelles cliniques ⁸⁹. Il a aussi été observé une corrélation positive entre la CF existante entre M1 ipsilésionnel et le thalamus, l'Aire Motrice Supplémentaire (SMA) et le gyrus frontal médian controlésionnels avec l'amélioration des scores FMS ²⁴⁶. Cette étude montre aussi qu'il existe une bonne correspondance entre les cartes de connectivité fonctionnelle et les mesures d'index d'asymétrie mesuré en IRMf d'activation.

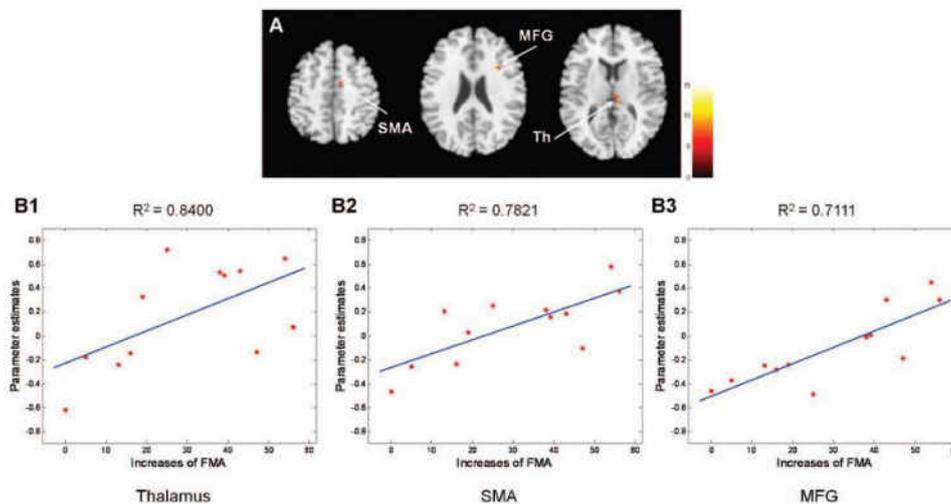


Figure 32. Mise en évidence de la corrélation positive entre la connectivité fonctionnelle au repos à la phase précoce de l'AVC avec la récupération motrice à 6 mois. Issue de ²⁴⁶.

De façon générale, il a pu être établi qu'à la phase aiguë, la CF inter-hémisphérique entre les régions motrices et sensorielles homologues est diminuée et cette diminution est corrélée au degré de déficit observé post-AVC ^{86,88,246}. Les patients ayant bien récupéré ou présentant peu de déficits, auraient un profil plus normalisé ¹⁵. Ces CF inter-hémisphériques tendraient à ré-augmenter à la phase subaiguë sans pour autant se normaliser. Le SMN tendrait à être plus désorganisé, pouvant être expliqué par un repousse axonale post-lésionnelle désorganisée, responsable de l'architecture hasardeuse observée ²⁴⁷. De la même façon que ce qui est retrouvé en IRMf d'activation, les profils de CF tendent à se normaliser à la phase chronique avec une augmentation de la CF inter-hémisphérique entre régions homologues.

Il a été observé au sein du réseau moteur, une diminution de la connectivité fonctionnelle intra-hémisphérique ipsilésionnelle et l'augmentation de CF avec des régions de l'hémisphère controlésionnel, telle que le lobule pariétal supérieur (SPL) et que cette connexion fonctionnelle corrèle positivement avec les FMS des patients à la phase chronique ^{89,141}. Ces résultats peuvent être en faveur de stratégies de compensation cérébrale. Il semble

également exister une réorganisation de réseaux non-moteurs, éloignés du site lésionnel tels que le réseau du mode par défaut (DMN) ou encore le réseau attentionnel ¹⁴¹. En effet, il a été observé une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN avec le gyrus frontal moyen et une diminution avec le précuneus, le gyrus supramarginal et le gyrus angulaire ⁸⁹.

Des effets de thérapeutiques ont pu être observés sur les réseaux au repos chez des patients AVC. Une augmentation de la CF entre le M1 ipsilésionnel et le PMC controlésionnel et le précuneus a pu être observée chez des patients hémiparétiques chroniques après des sessions répétées de stimulations cérébrales de type tDCS associée à une thérapie conventionnelle basée sur l'exercice ²⁴⁸. Celle-ci était associée à une amélioration de l'état moteur. Une amélioration motrice et fonctionnelle a été associée à une augmentation de la CF inter-M1 après 4 semaines de thérapie assistée par robot administrée à des patients à la phase subaiguë d'un AVC ²⁴⁹.

3.4.3.2. IRM structurelle

3.4.3.2.1. Principe

L'Imagerie de Tenseur de Diffusion est une technique sensible au signal provenant de la diffusion libre de l'eau dans les tissus. La diffusion des molécules d'eau suit un mouvement Brownien lorsqu'elle a lieu dans un milieu non restreint. Un mouvement non contraint dans les trois dimensions aura une diffusion isotropique (dans le liquide céphalo-rachidien, LCR). Dans la substance blanche, les molécules d'eau auront une diffusion anisotropique puisque leur diffusion est contrainte et se fait préférentiellement dans un axe parallèle à celui des grands réseaux d'axones et surtout de leur gaine de myéline et est réduite dans un axe perpendiculaire aux fibres ²⁵⁰.

L'IRM de diffusion permet de reconstruire de manière non-invasive des cartes diverses donnant des informations anatomiques du cerveau. L'hypersignal observé dans les images pondérées en diffusion à la suite d'application de différents gradients magnétiques correspond à des régions à diffusion moléculaire réduite et le signal est d'autant plus faible que la région contient des molécules à diffusion élevée. Une séquence de diffusion correspond à trois images qui sont générées par coupe, pondérées en diffusion dans chacun des trois axes, x, y et z. La fraction d'anisotropie (FA) est une mesure sensible de l'intégrité microstructurale, valeur comprise entre 0 et 1.

L'imagerie de tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging, DTI) est une représentation 3D de la distance spatiale couverte par les molécules d'eau au cours du temps qui permet une quantification de la diffusion le long de chaque axe principal du tenseur. Des images représentant la direction des fibres de substance blanche par un code couleur peut être produite. Cette image nous permet d'avoir des informations sur la connectivité structurelle. Un suivi du trajet dominant des fibres en 3D peut être réalisé en repérant celles qui ont une trajectoire similaire dans chaque voxel, on appelle ça la tractographie.

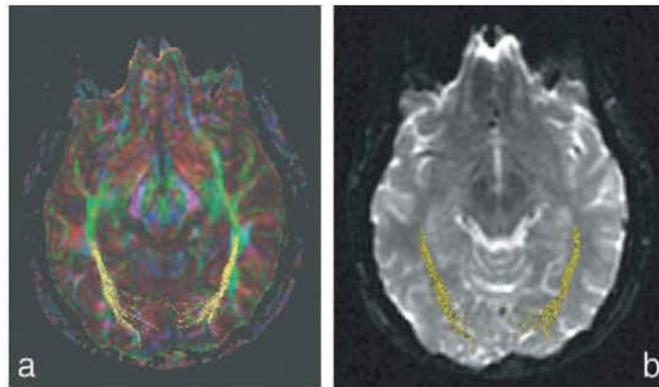


Figure 33. Exemple d'imagerie de tenseur de diffusion. La direction des fibres est représentés selon un code couleur (vert : antéro-postérieur ; bleu : haut-bas ; rouge : droite-gauche). Issue de ²⁵¹.

3.4.3.2.2. Evidences

L'imagerie de diffusion permet d'explorer en IRM de l'ischémie cérébrale aiguë. En effet, un hypersignal dû à l'œdème cellulaire apparaît rapidement dans la zone ischémisée suivant l'infarctus.

Comme décrit précédemment, le DTI permet de renseigner sur l'intégrité structurale des faisceaux de substances blanches. Ainsi, la dégénérescence antérograde d'un faisceau ainsi que les dommages dus à l'ischémie sont responsables d'une diminution de la FA au sein de ce faisceau à la phase aiguë, subaiguë et chronique ^{252,253}. Cette diminution mesurée précocement corrèle avec les déficits moteurs des patients observés à la phase chronique ²⁵⁴. Le faisceau corticospinal (FCS) est le faisceau qui est le plus touché après un AVC. De nombreuses études ont ainsi mis en évidence une perte de l'intégrité du FCS avec une baisse de la FA et une réduction du nombre estimé de fibres constituant le faisceau avec une asymétrie en faveur de l'hémisphère controlésionnel ²⁵⁵. Les dommages au FCS expliquent en effet les déficits de la main observée après un AVC ²⁵⁶.

Le DTI nous donne des informations complémentaires aux résultats obtenus en IRMf de repos : la diminution de la connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique est associée à une diminution de l'intégrité structurale des fibres motrices appartenant au corps calleux. Ces deux profils de connectivité corrèlent avec les déficits moteurs observés à la phase chronique ²⁵⁷.

Des résultats en tractographie ont révélé qu'une FA plus élevée au niveau du faisceau rubrospinal, du corps calleux et du cingulum à la phase chronique était révélateur d'une meilleure récupération motrice du membre supérieur après AVC ^{86,87,258}. Un nombre plus élevé de projections au niveau du faisceau réticulospinal controlésionnel a été associé à une meilleure récupération de la marche chez les patients AVC ²⁵⁹. Ces résultats sont en faveur d'une connectivité structurale extrapyramidale compensatrice reflétant des processus d'adaptation ^{133,260}. Ainsi, de plus en plus, l'idée d'un ciblage et d'un renforcement de ces réseaux alternatifs se répand étant donné leur intervention dans la récupération post-

lésionnelle et leurs rôles dans la posture, la dextérité, le contrôle et la motricité des muscles fléchisseurs/ extenseurs ^{261,262}.

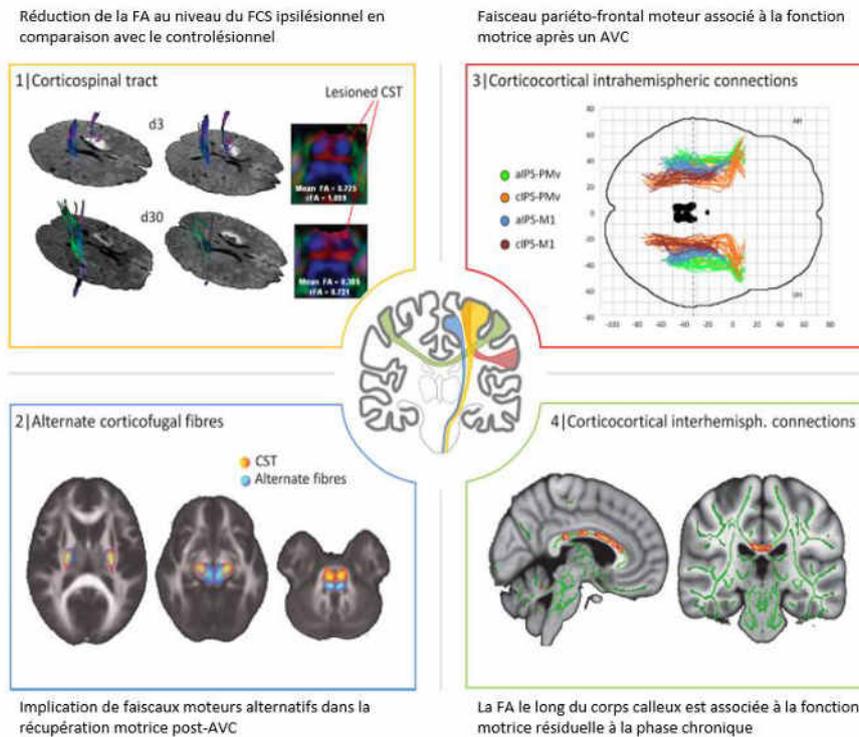


Figure 34. Les réseaux structurels d'intérêt dans les analyses de connectivité après un AVC. Issue et modifiée de ⁸⁷.

Les variations de FA dans le faisceau pyramidal pouvant être mesurées à la phase aiguë et corrélant avec les déficits moteurs observés à la phase subaiguë et chronique, font du DTI une technique de choix dans le pronostic de la récupération motrice post-AVC. Les techniques de tractographie se réalisant à un niveau individuel reste par contre difficilement applicables en routine clinique. L'algorithme PREP, qui intègre une mesure d'intégrité du FCS (mesure de FA), en plus d'un score clinique et d'une mesure d'excitabilité corticale a montré de bonne capacités de prédiction de la récupération motrice du membre supérieur de patients à un niveau individuel ¹⁴⁶.

3.5. Les Stimulation Cérébrales Non-Invasives (SCNI)

Les Stimulations Cérébrales Non-Invasives (SCNI) peuvent permettre d'évaluer l'excitabilité corticospinale en temps réel, de caractériser les balances excitation/inhibition, d'induire des changements de plasticité cérébrale chez le sujet sain mais également chez les patients souffrant de pathologies neurologiques ^{53,81,104,263}.

Nous nous concentrerons dans ce chapitre uniquement sur la description de SCNI de type magnétique.

3.5.1. La Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS)

3.5.1.1. Principe & Mécanismes

La TMS est de plus en plus utilisée pour obtenir des informations sur les processus impliqués dans la réorganisation cérébrale puisque capables de mesurer les changements d'excitabilité corticospinale du système moteur dans différentes circonstances comme lors de l'apprentissage ou après la survenue d'une lésion cérébrale.

La Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) est une technique de SCNI, relativement sûre, sans douleur et avec peu d'effets indésirables ²⁶⁴. Depuis son développement en 1985 par Barker pour stimuler le cortex moteur primaire ²⁶⁵, elle est de plus en plus utilisée pour mesurer les changements plastiques corticaux, les variations de connectivité corticale qui peuvent se produire à la suite d'un AVC ou à la suite d'application de différentes procédures expérimentales.

Basée sur le principe d'induction électromagnétique de Faraday (1838), la TMS permet de stimuler les neurones moteurs corticaux à travers le crâne grâce à une bobine de fils (qui peut avoir des formes différentes, la bobine en forme de 8 étant la plus couramment utilisée) où est généré localement un champ magnétique (de 1.5 à 2 Tesla). La variation rapide de ce champ magnétique crée un courant électrique qui traverse les zones corticales sur une profondeur de 2 à 3 cm par un mécanisme de dépolarisation neuronale. La TMS active les cellules pyramidales du cortex moteur au niveau post-synaptiques via des fibres intracorticales qui font un trajet horizontal à la surface corticale ²⁶⁵⁻²⁶⁷. Les signaux se transmettent le long des volées synaptiques et on pourra enregistrer une réponse au niveau du muscle ciblé par électromyographie (Fig. 35 A et B).

Les mécanismes qui sous-tendent les effets de la TMS sont de type plasticité synaptique LTP- et LTD-like. La plasticité corticale à la suite d'une lésion ou d'une technique de neuromodulation peut être appréciée grâce à différents paramètres mesurés par TMS en stimulation simple choc ou double chocs, couplés ^{23,266,268,269}.

3.5.1.2. Paramètres mesurés

La TMS simple choc

La TMS simple choc consiste à appliquer au niveau du cortex moteur primaire, une stimulation magnétique et d'enregistrer la réponse au niveau du muscle ciblé par la stimulation ^{23,24,270}.

Le **seuil moteur (MT Motor Threshold)**, qui correspond à la plus faible intensité de stimulation au niveau du cortex moteur induit un Potentiel Evoqué Moteur (PEM) d'amplitude supérieure ou égale $50 \mu\text{V} / 200 \mu\text{V}$ au niveau du muscle cible au repos (RMT) ou légèrement contracté (AMT) dans 5 essais sur 10. Le MT est un index d'excitabilité membranaire et reflète la fonction de la pompe membranaire $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$. Ce paramètre en particulier reste difficile à obtenir chez les patients avec lésion cérébrale.

Le **potentiel évoqué moteur (PEM)** est le résultat de l'activation directe et trans-synaptique des neurones pyramidaux et d'interneurones excitateurs suite à une stimulation magnétique supra-seuil ; entraînant des volées d'ondes cortico-spinales descendantes, respectivement les ondes directes (D) et indirectes (I). Les volées descendantes dépolarisent les motoneurones alpha qui permettent une activation du nerf périphérique et de la jonction neuromusculaire entraînant la contraction musculaire. Cette dernière peut être mesurée par électromyographie (EMG) profonde ou superficielle par des électrodes. L'amplitude du PEM, l'aire sous la courbe ou encore sa latence sont des indicateurs de l'excitabilité corticospinale (Fig.35 D). Différentes méthodes d'analyse du PEM existent et ont été comparées chez le sujet sain ²⁷¹, la moyenne de l'amplitude pic-à-pic et des aires sous la courbe de 20 essais successifs, l'amplitude ou l'aire sous la courbe du signal moyenné ou du signal maximal. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les trois méthodes. La fiabilité des mesures d'une session à l'autre reste faible quel que soit la méthode d'analyse utilisée.

La **Latence du PEM** est le temps entre la stimulation cérébrale et le début du PEM permettant d'apprécier le temps de conduction cortico-musculaire.

La **Période de silence (SP) Corticale** est obtenue après une contraction maintenue du muscle cible controlatéral (~10 à 20% MVC) alors qu'une TMS simple choc est appliquée à une intensité supra-seuil. L'activité EMG suspendue pendant une certaine durée post PEM est appelée SP, définie comme le temps entre la fin du PEM et le retour de l'activité EMG volontaire. Cette durée reflète des mécanismes d'inhibition corticale du cortex moteur et d'inhibition spinale médiées par les récepteurs de type GABA_B . La **SP ipsilatérale** s'obtient en réalisant le même protocole mais à partir du muscle ipsilatéral à la stimulation qui sera contracté. C'est une mesure qui reflète l'excitabilité inhibitrice transcalleuse médiée entre autre par les récepteurs de type GABA_B .

La **courbe en intensité (IO curve)** est obtenue en mesurant l'amplitude ou la surface du PEM à des intensités TMS croissantes, décroissantes ou aléatoires ²⁷². C'est une mesure sensible des changements de l'excitabilité neuronale. Elle étudie des neurones différents de ceux activés au seuil moteur. La relation existante est non-linéaire avec une augmentation plus importante au-delà du RMT et une phase de *plateau* aux intensités les plus élevées, habituellement représenté par une fonction sigmoïde à 3 paramètres (Fig. 35E). Une augmentation de l'excitabilité corticale peut être observée sur la courbe par un décalage de la courbe vers la gauche et une augmentation de la *pente* de la courbe. La pente nous renseigne sur la force des connexions corticospinales. Les méthodes d'acquisition varient, de même que les méthodes d'analyse limitant la comparabilité entre les études. Une étude a comparé deux méthodes d'acquisition (intensité de stimulation en fonction du seuil moteur, entre 100 et

140% du RMT ; en fonction du pourcentage maximal de stimulation, 30 et 100% du MSO, Maximum Stimulator Output). L'analyse a été effectuée en utilisant une modélisation par une fonction sigmoïde et par une fonction linéaire. Les auteurs ne retrouvent pas de différence dans la précision de prédictions entre les deux techniques d'analyse. La méthode d'acquisition ne semble pas avoir de réel impact sur les résultats. Les auteurs recommandent l'utilisation de l'analyse par régression linéaire avec les données de patients AVC étant donné sa simplicité par rapport à la fonction sigmoïde ²⁷³. La méthode d'acquisition en fonction du RMT ne semble pas appropriée dans le cas de patients victimes d'AVC ayant un RMT élevé et de ce fait, ne permet pas d'obtenir un CI complète ²⁷. Un effet d'hystérèse qui, correspond à la dépendance d'une réponse à un stimulus donné à l'intensité du stimulus qui l'a précédé, doit être pris en compte lors de l'analyse des CI ²⁷². Cet effet peut être diminué en choisissant des intensités successives randomisées et non pas croissantes ou décroissantes.

Une **cartographie corticale** (cortical mapping) peut être réalisée à l'aide de la TMS. Cette technique consiste à appliquer une stimulation magnétique à une intensité constante tout autour du hot spot (zone de réponse évoquée optimale) d'un muscle ciblé en déplaçant la sonde de stimulation de cm en cm et dans toutes les directions jusqu'à ne plus enregistrer de PEM (Fig. 35F). Elle permet d'étudier les variations d'excitabilité corticale et donc les phénomènes de plasticité cérébrale à la suite d'une lésion cérébrale ou encore induite par des interventions thérapeutiques.

La TMS double choc

Elle consiste à appliquer au niveau de la même zone corticale une première stimulation magnétique à une intensité supra- ou infra-seuil (stimulus conditionnant) suivie par une deuxième stimulation (stimulus test) à une intensité supra-seuil. Cette technique est utilisée pour étudier les circuits intra-corticaux excitateurs et inhibiteurs et leur modulation. Les effets obtenus dépendent de l'intensité du stimulus conditionnant et de l'intervalle inter-stimuli (ISI) ^{274,275}. En double choc, la TMS permet d'obtenir : des paramètres de **Facilitation et d'Inhibition Intra-Corticale** (ICF et SICI respectivement). Lorsque l'intensité du stimulus conditionnant est fixée à 60 à 80% du RMT (infra-seuil), des effets inhibiteurs sont observés avec un court ISI de 1 à 4 ms. On retrouve une inhibition de 20 à 40 % du PEM obtenu post stimulus test. On parle de **short-interval Intracortical Inhibition (SICI)** médiée par les récepteurs GABA_A. Lorsque le SC est supra-seuil et l'ISI est plus long et fixé entre 50 et 200 ms, on parle de **long-interval Intracortical Inhibition (LICI)** médiée par les récepteurs GABA_B. Des effets facilitateurs peuvent être observés lorsqu'un SC infra-seuil est suivi 7-20 ms plus tard d'un ST supra-seuil, parle de **Intracortical facilitation (ICF)**, médiée essentiellement par les récepteurs de type glutamatergiques. L'augmentation d'amplitude de PEM observée est variable et peut aller de 120 à 300 % de l'amplitude post ST.

L'**Inhibition Inter-Hémisphérique (IHI)** et les **temps de conduction transcalloux** peuvent être mesurés en appliquant la TMS double chocs au niveau de deux régions corticales homologues, par exemple entre les deux cortex moteurs primaires avec une ISI allant de 4 à 30 ms. Une facilitation inter-hémisphérique peut également être mesurée en utilisant un ISI de 4 à 5 ms avec une SC d'intensité faible. Ces mesures permettent d'étudier les interactions

inter-hémisphériques et leurs évolutions au cours du temps ou sous l'effet d'interventions spécifiques.

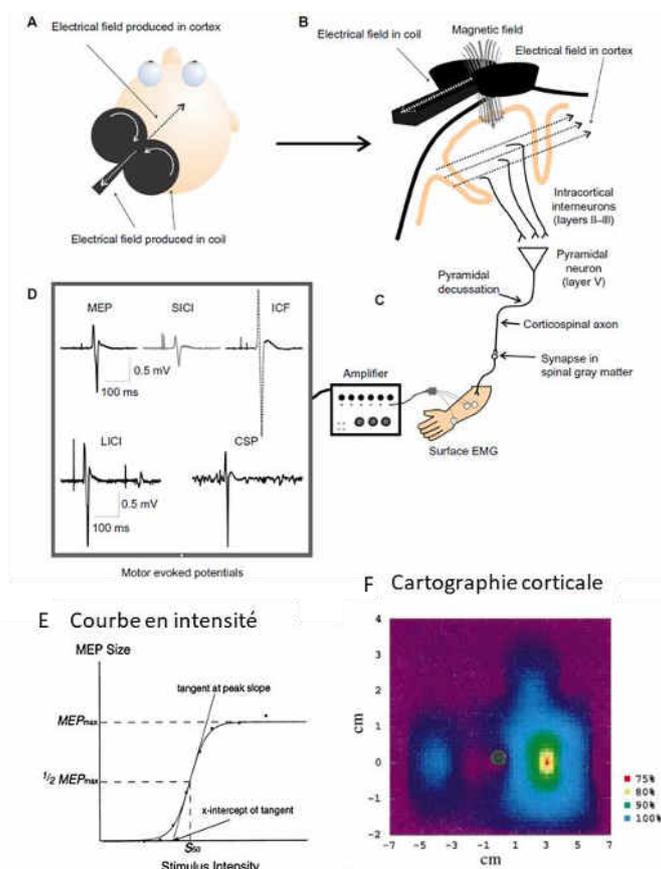


Figure 35. Représentation schématique du mécanisme de la TMS et des différents paramètres pouvant être mesurés. Issues et modifiées de 267,268,276.

Des imprécisions liées à cette méthode peuvent cependant exister ; notamment les variations anatomiques interindividuelles, le repositionnement exact de la bobine d'une séance à l'autre et la méthode de repérage de la zone à stimuler qui peut être opérateur dépendant. Des méthodes pour palier à ces sources d'imprécisions et augmenter la précision de stimulations ont été développées. Les systèmes de neuronavigation qui permettent un guidage 3D de la stimulation en temps réel en utilisant les images anatomiques du patient obtenues par IRM sont un exemple (Fig.36) ²⁷⁷. Il a été montré que la TMS du cortex moteur utilisant la neuronavigation produit des PEM plus stables, plus amples, avec une latence plus courte en comparaison avec les TMS sans neuronavigation ²⁷⁸ et augmentait les effets induits par la rTMS basse fréquence sur l'excitabilité corticale et les performances motrices chez des sujets sains ²⁷⁹.

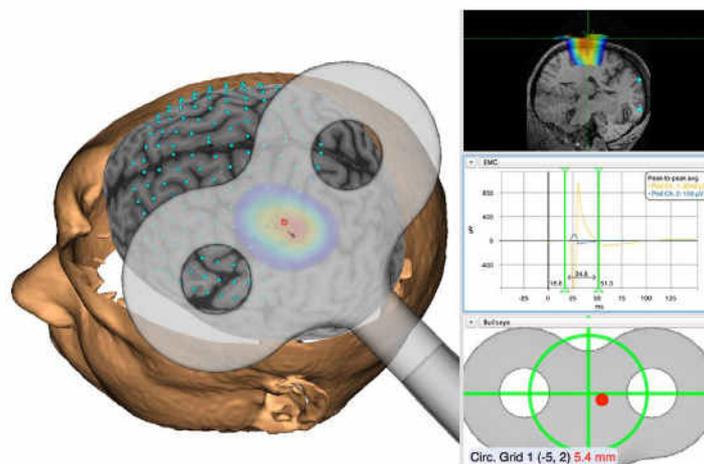


Figure 36. Exemple d'un système de neuronavigation. Issue de ²⁴.

3.5.1.3. Evidences

L'étendue des paramètres qui peuvent être mesurés avec la TMS permet une évaluation assez complète du patient et de ses déficits, celle-ci nous donnant des informations similaires mais aussi complémentaires à celles obtenues avec les autres outils d'évaluation.

En phase subaiguë post-AVC, le PEM est en général diminué voir absent chez les patients déficitaires. En effet, à la phase aiguë, l'incapacité d'induire un PEM à la suite d'une stimulation focale du cortex moteur affecté corrèle avec une mauvaise récupération ²⁸⁰. La Présence de PEM à la phase précoce post-AVC est un facteur pronostic de la récupération motrice post-AVC. Ainsi, ce paramètre a pu être intégré à l'algorithme PREP permettant de prédire la récupération fonctionnelle à un niveau individuel ¹⁴⁶.

Des augmentations de seuil moteur ont pu également être observées dans les muscles parétiques des patients évalués à la phase subaiguë mais également à la phase chronique. Les MT augmentent dans la semaine post-AVC mais les seuils diminuent de façon plus marquée à 1 et 3 mois post-AVC chez les patients qui récupèrent en comparaison avec ceux qui récupèrent mal ²⁸¹. Ces changements sont liés aux déficits moteurs et secondaires aux dommages neuronaux et aux phénomènes de désinhibition inter-hémisphérique ²⁸².

Les latences de réponses sont augmentées à la phase précoce mais augmentent au fur et à mesure du délai post-AVC, corrélant avec la récupération de la force musculaire et la fonction de la main ²⁸³. Classen et collaborateurs ont évalué par TMS, des patients hémiplegiques à la suite d'un AVC. Ils ont pu observer des périodes de silence prolongées au niveau de l'hémisphère affecté associés à des PEM et des périodes de conduction normales. Ce résultat suggère des mécanismes d'inhibition exagérée dans le cortex moteur plutôt qu'un trouble corticospinal pur chez ces patients ²⁸⁴.

De plus, il a été montré chez des patients AVC, une augmentation de l'excitabilité corticale de cortex moteur primaire (M1) controlésionnel au cours des 10 premiers jours suivant la survenue de la lésion. Cet effet est corrélé avec le degré de récupération spontanée des patients les plus sévères à l'inclusion suggérant un rôle de soutien pour la récupération de

cet hémisphère dans les phases précoces de l'AVC ²⁸⁵. Une autre preuve de ce rôle de soutien est que la perturbation de l'activité de M1 controlésionnel par le biais de la TMS engendre une diminution des performances motrices de la main affectée des patients à la phase chronique ²⁸⁶.

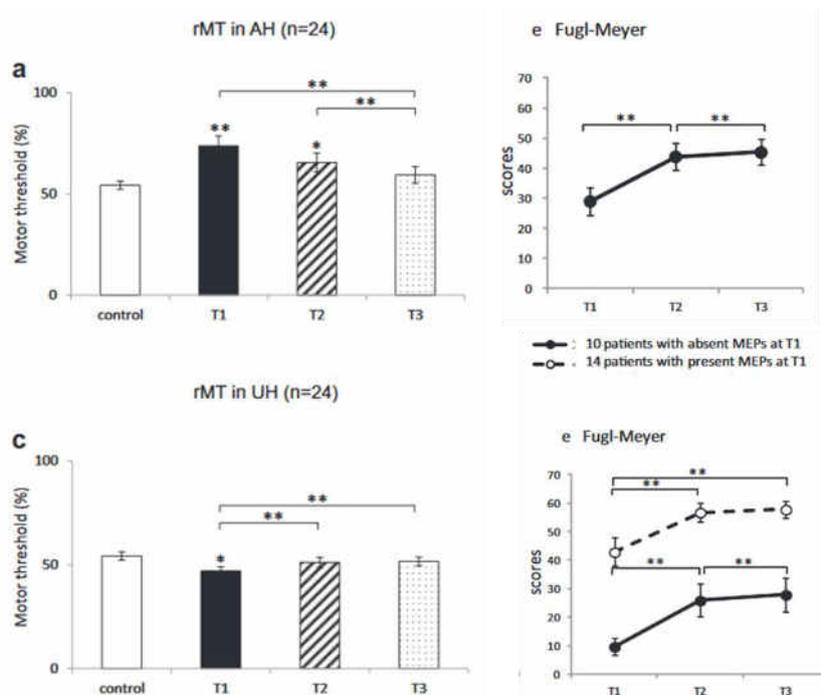


Figure 37. Figures récapitulant les changements longitudinaux d'excitabilité corticospinale en post-AVC (T1 : en début d'hospitalisation, T2 : à la fin de l'hospitalisation ; T3 : à 1 an de l'AVC). (a-c) : une diminution du seuil moteur au repos (rMT) au niveau de l'hémisphère non affecté et une augmentation du rMT au niveau de l'hémisphère affecté sont observés à T1, anomalies qui se réduisent au cours du temps. (e) : l'absence de PEM à T1 est un facteur de mauvais pronostic de récupération en comparaison avec les patients avec un PEM mesurable. Issue de ²⁸⁵.

La TMS peut également mettre en évidence les effets d'interventions thérapeutiques. Ainsi, il a été démontré une augmentation de la représentation corticale du muscle APB au niveau de l'hémisphère affecté après une session intensive d'exercices d'entraînement de la dextérité manuelle associée à une amélioration des performances motrices ²⁸⁷. La stimulation électrique somatosensorielle (SES) est responsable d'une augmentation de l'excitabilité corticale sans être corrélée à une augmentation des performances motrices chez les patients victimes d'AVC ²⁸⁸. Un entraînement basé sur des exercices d'imagerie motrice est capable de diminuer le MT et d'augmenter l'amplitude de PEM, de façon spécifique au niveau du muscle ciblé par l'entraînement ²⁸⁹.

3.5.2. La Paired Associative Stimulation (PAS)

3.5.2.1. Principe & Mécanismes

La PAS consiste à coupler de façon répétitive un train de stimulation électrique périphérique d'un nerf médian à une stimulation magnétique de type TMS en regard de l'aire corticale du muscle ciblé. Le temps et le nombre de stimuli requis pour produire une variation d'excitabilité corticale peut se faire en 30 minutes ²⁹⁰.

Ces changements reposent sur le principe des lois de Hebb, « *cells that fire together, wire together* ». L'influx électrique généré par la stimulation électrique et l'influx généré par la stimulation centrale arrivent de façon synchrone au niveau du cortex ce qui ferait que les neurones pré- et post-synaptiques se dépolariseraient en même temps. Ce processus augmenterait l'efficacité synaptique des neurones corticaux, entraînant une activation trans-synaptique se transmettant par volées aux voies descendantes ²⁹¹. L'intervalle inter-stimuli (ISI) est important et est la base de l'effet pouvant être généré par la PAS. Ainsi, Il a été démontré qu'un ISI de 10 ms (PAS₁₀) entraînait une diminution de l'amplitude du PEM alors qu'un ISI plus long de 25 ms (PAS₂₅) entraînait une augmentation de l'amplitude du PEM ⁶⁰. Les changements induits par la PAS sont bloqués par le dextrométhorphan, un antagoniste aux récepteurs NMDA, ce qui est en faveur d'une action LTP-like de cette technique.

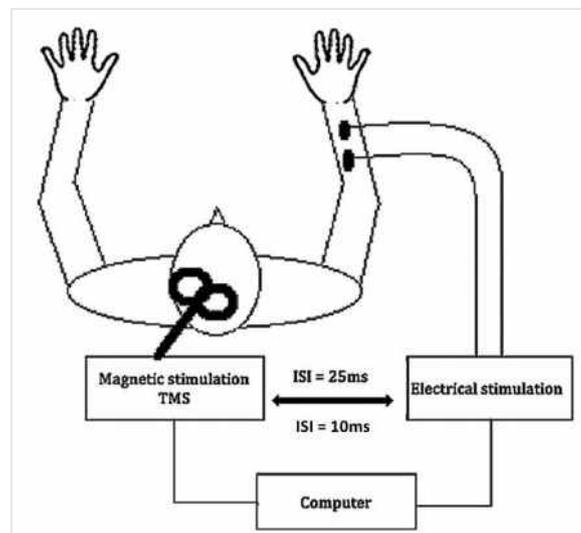


Figure 38. Représentation schématique du design expérimental d'une stimulation de type PAS avec la stimulation électrique ciblant le muscle extenseur radial du carpe. Issue et modifiée de ²⁷.

Les paramètres permettant de quantifier les changements plastiques induits par la PAS peuvent être de nature électrophysiologique ou clinique. Les mesures réalisées en TMS telles que la variation de surface ou d'amplitude du PEM, la CI, le rMT ou l'aMT sont à même de quantifier les effets de la PAS. En plus d'entraîner une augmentation ou une diminution de l'amplitude du PEM, la PAS a également un effet sur la période de silence intra-corticale et une absence d'effet sur les voies de type F, pointant un site d'action cortical de la plasticité

induite par la PAS. Les effets de la PAS ne semblent pas non plus dépendre des changements d'inhibition intra-corticaux ²⁹².

3.5.2.2. Evidences

Stephan & collaborateurs ont été les premiers à démontrer l'effet d'un couplage d'un stimulus électrique appliqué au niveau d'un nerf périphérique (le nerf médian) avec un choc TMS appliqué au niveau du cortex moteur primaire chez le sujet sain ^{293,294}. Cette association a été responsable d'un changement rapide (en moins de 30 minutes), durable (60 minutes), réversible et topographiquement spécifique de l'excitabilité des cortex moteur et sensoriel. Ces effets ont été ensuite répliqués chez le patient hémiparétique après AVC ²⁵.

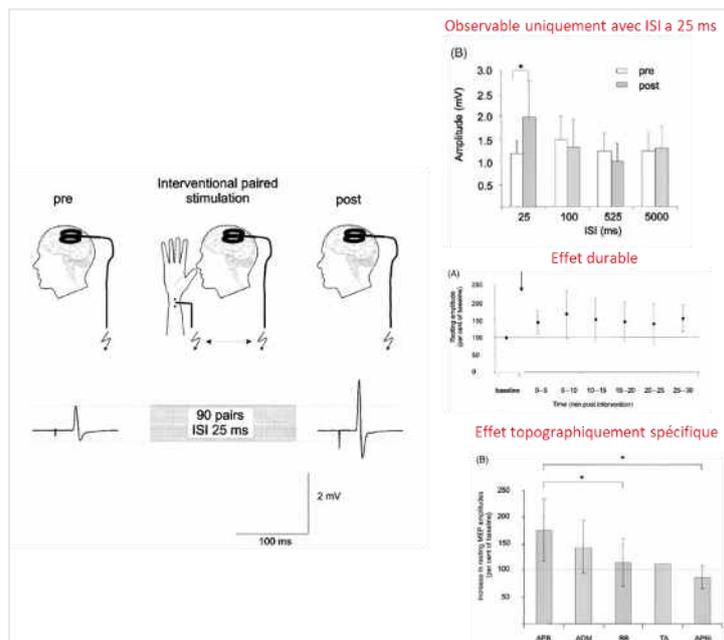


Figure 39. Figure illustrant le protocole PAS utilisé par ²⁹³ et ses effets sur l'excitabilité corticale mesurée en TMS.

Cette technique peut-être ainsi utilisée pour étudier la plasticité cérébrale chez des sujets sains mais également chez des groupes de patients souffrant de maladie de Parkinson ²⁹⁵, de la crampe de l'écrivain ²⁹⁶ ou encore d'AVC. Elle peut également être utilisée comme outil de quantification des changements de plasticité cérébrale à la suite d'une intervention spécifique.

Il a été démontré un effet de l'âge sur la plasticité cérébrale évaluée grâce à la PAS. Une étude a en effet retrouvé une plasticité cérébrale du cortex moteur primaire ralentie voire inexistante à un âge plus avancé ²⁹⁷. Quartarone & collaborateurs ont retrouvé une réponse exagérée à la PAS ainsi qu'une spécificité spatiale altérée chez les patients atteints de la crampe de l'écrivain ²⁹⁶.

Une étude évaluant les effets de la stimulation cérébelleuse sur la plasticité cérébrale induite par la PAS du cortex moteur primaire a été réalisée en 2013. Cette dernière a révélé qu'une stimulation de type Théta burst excitatrice (iTBS) du lobe postérieur du cervelet droit atténuait la plasticité cérébrale induite par la PAS au niveau du cortex moteur gauche alors qu'une inhibition du cervelet induisait une augmentation durable des phénomènes de plasticité cérébrale mais une moindre spécificité topographique du phénomène ²⁹⁸.

Avanzino & collaborateurs ont étudié les effets d'un entraînement par imagerie mentale sur la plasticité corticale motrice grâce à la technique de la PAS. Ils ont observé que l'entraînement par IM diminuait les probabilités d'induction de LTP par la PAS25 mais à la différence d'un entraînement physique n'avait pas d'effet sur les phénomènes de LTD induits par la PAS10. Ce résultat refléterait l'implication de circuits inhibiteurs dans le cortex moteur, l'absence de 'feedbacks' sensoriels et la moindre activation de M1 au cours de l'IM rendant la LTD plus difficile à induire ²⁹⁹.

Une technique de PAS répétée (rPAS) a été mise en place afin de raccourcir encore plus le protocole de PAS et pour que cela soit moins lourd pour l'évaluation de patients. Cette technique consiste à répéter l'association des deux stimulations, électrique et magnétique, à une fréquence de 5 Hz, pendant 2 minutes. Cette technique est responsable d'une augmentation durable, topographiquement spécifique de l'excitabilité corticale du cortex moteur ³⁰⁰ et somatosensoriel ³⁰¹.

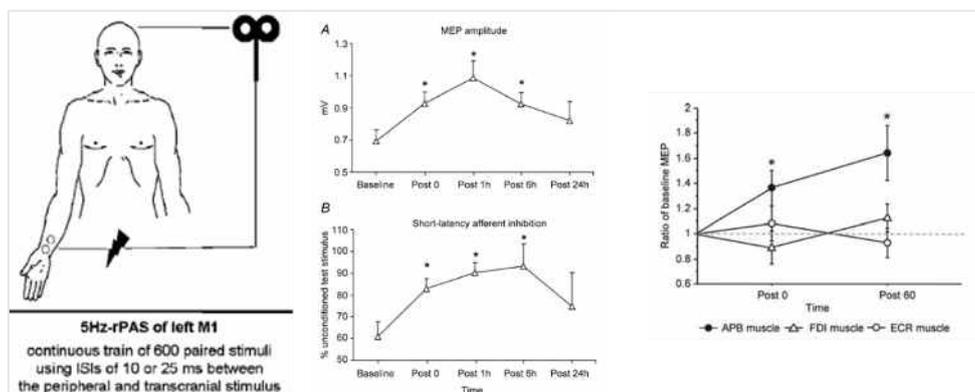


Figure 40. Design et effets du protocole de stimulation de type rPAS. Les effets observés sont similaires à ceux observés après une PAS unique. Issue de ³⁰⁰.

Une étude a évalué le potentiel de plasticité cérébrale induite par un dispositif robotique chez des patients hémiparétiques après AVC grâce à la technique de PAS répétée (rPAS) ³⁰² et ont retrouvé une augmentation significative des phénomènes de plasticité cérébrale et une diminution significative de l'inhibition inter-hémisphérique corrélée à une amélioration clinique motrice après un entraînement intensif à l'aide de l'ArmeoSpring.

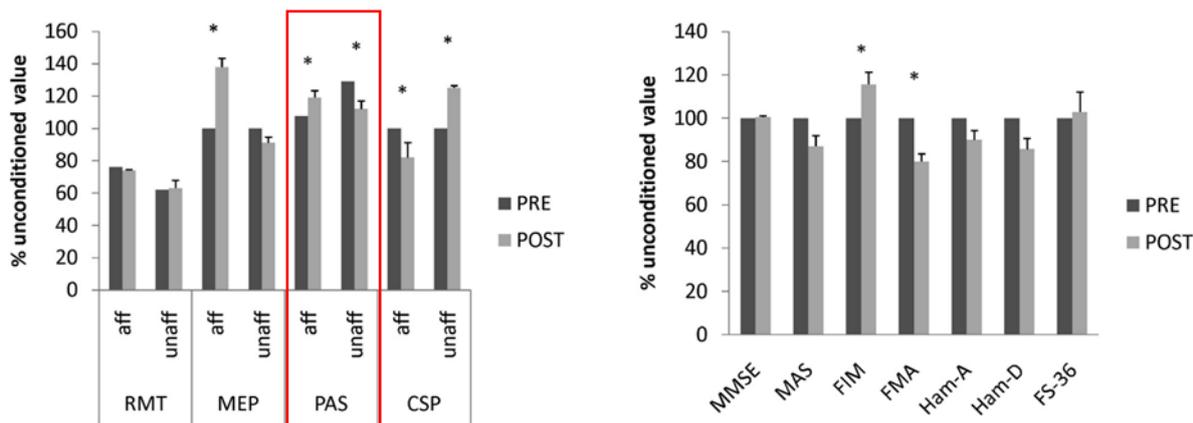


Figure 41. Effets électrophysiologiques (à gauche) et cliniques (à droite) observés à la suite d'une thérapie assistée par robot de 8 semaines. La thérapie induit une potentialisation de la plasticité cérébrale évaluée par la rPAS dans l'hémisphère affecté et sa dépression dans l'hémisphère non affecté. Issue et modifiée de ³⁰².

Cette technique a démontré quant à son effet, une bonne reproductibilité intra-groupe entre 2 sessions mais un manque de fiabilité interindividuelle ³⁰³. Les différences interindividuelles jouent un rôle déterminant dans les effets du PAS. De nombreux paramètres ont pu être identifiés ; notamment les différences inter-individuelles, l'âge ³⁰⁴, les paramètres utilisés pour la TMS (Carroll, 2001), le niveau attentionnel (Stephan 2004, Rothwell 2006) et l'état d'excitabilité corticale pré-PAS ²⁷. Cette variabilité inter-individuelle nécessite de prendre des précautions d'interprétations dans les études impliquant la PAS.

Une étude récente a identifié les outils les plus communément utilisés dans les études interventionnelles chez les patients AVC ¹⁸. Plus de 48 mesures différentes ont pu être identifiées dans cette méta-analyse mais seulement 15 d'entre elles sont utilisées dans plus de 5% des études (Fig.42). Ces outils évaluent principalement la fonction/structure et le domaine de l'activité selon la Classification Internationale du Fonctionnement (ICF). Beaucoup d'études combinent différents outils qui sont complémentaires et évaluent des domaines différents de l'ICF comme le FMS et l'ARAT. Les mesures cinématiques sont aussi de plus en plus utilisées et associées à l'échelle du FMS.

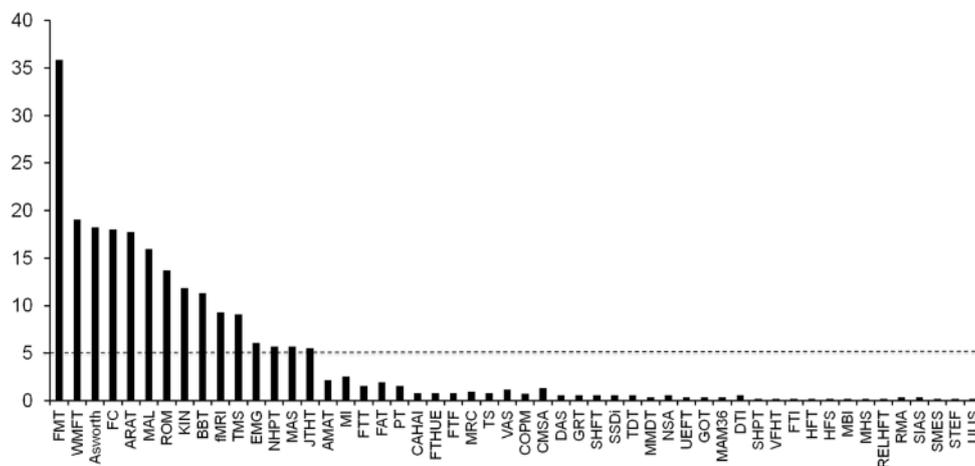


Figure 42. Fréquence d'utilisation des différents outils d'évaluation du membre supérieur après AVC. Issue de ¹⁸.

Les études dans un contexte d'AVC, évaluent très peu la fonction sensorielle en tant que telle malgré son importance dans la récupération de la fonctionnalité du membre supérieur³⁰⁵. La nécessité de rajouter ce type de test semble donc nécessaire dans les études à venir.

Le choix de la mesure adaptée nécessite de prendre en considération plein de facteurs, notamment les propriétés psychométriques, leur éventuel effet plafond/plancher ainsi que la phase à laquelle les patients sont évalués (aiguë/chronique). Des recommandations 'guidelines' récentes recommandent l'utilisation d'une combinaison appropriée d'outils d'évaluation regroupant différents domaines de l'ICF et basée sur les caractéristiques des patients avec une nécessité d'intégrer de façon plus systématique les mesures de cinématiques et cinétiques¹²². En 2014, Nordin avait déjà proposé un modèle pour sélectionner les outils appropriés en fonction des caractéristiques des patients et des domaines de l'ICF, en intégrant les mesures cinématiques (Fig.43)¹⁸².

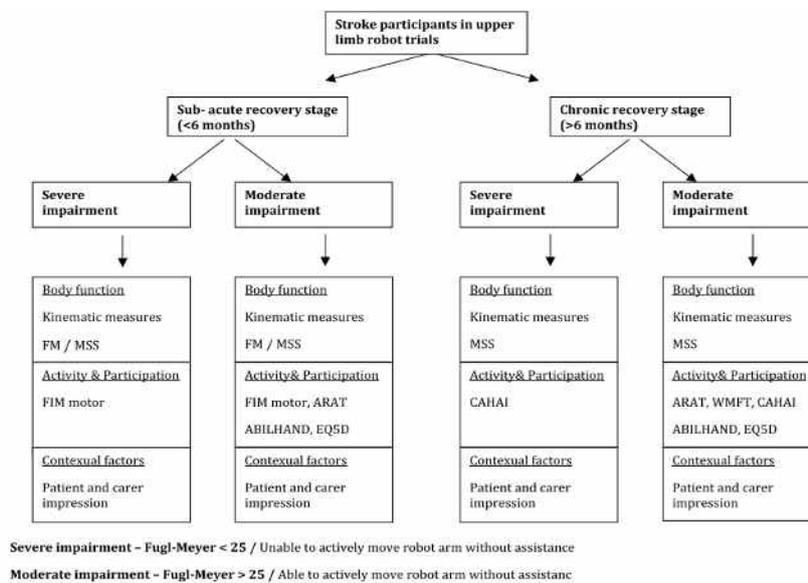


Figure 43. Algorithme de sélection des outils d'évaluation appropriés de patients post-AVC proposé par¹⁸².

4. Outils de modulation de la plasticité cérébrale et de la récupération motrice du membre supérieur en post-AVC

Les troubles des patients AVC se situant à différents niveaux (moteurs, sensoriels, cognitifs), la prise en charge est de ce fait interdisciplinaire, faisant appel à de nombreux professionnels de santé qui se complètent dans leurs compétences et qui doivent intervenir en parallèle.

La majorité des techniques existantes reposent sur des concepts d'apprentissage et de réapprentissage moteur, de neurofacilitation proprioceptive, d'intégration sensitive sollicitant ainsi la multi-dimensionnalité des déficits et de la récupération.

4.1. Principes standardisés

Dès l'hospitalisation du patient après son AVC, une *fixation des objectifs à atteindre* est nécessaire. Celle-ci permet d'établir une communication entre les différents acteurs de santé, le patient et son entourage. Malgré l'absence de conclusion définitive, une méta-analyse assez récente a montré que la fixation des objectifs améliorerait la récupération, les performances et l'atteinte des buts, et augmentait la motivation du patient et l'efficacité de la prise en charge ³⁰⁶.

Malgré les différences qui existent entre les différentes approches rééducatives, toutes les interventions semblent quand même répondre à des principes standardisés. Notamment, la *précocité* de démarrage de la rééducation avec la notion selon laquelle : le plus tôt commence la rééducation, meilleur sera le devenir fonctionnel. En effet, un essai clinique de phase II a testé cette hypothèse (AVERT trial) en proposant une rééducation intensive précoce à des patients dans les 24h suivant l'AVC ³⁰⁷. Un bénéfice a été observé avec un retour plus rapide de la capacité à marcher associée à une amélioration de la récupération fonctionnelle de ces patients. Ce résultat a été cependant remis en question en mettant en évidence un potentiel désavantage à commencer la rééducation très tôt. Finalement, il semblerait qu'il y ait un potentiel bénéfice à commencer la rééducation précocement mais dans les deux semaines plutôt que dans les 24 heures suivant l'AVC ³⁰⁸.

La *répétition* et l'*intensité* de la rééducation semblent également être des principes importants ⁷. Ces paramètres peuvent être modulés en augmentant la durée de la rééducation, le nombre de répétition et le temps de l'exercice, leurs niveaux de difficultés ... etc. Malgré des preuves qui restent faibles ³⁰⁹, l'entraînement basé sur la répétition d'une tâche motrice a montré des bénéfices sur la fonction des membre supérieur et inférieur, bénéfices qui persistent à 6 mois post-AVC ³¹⁰. Il semble également y avoir effectivement un bénéfice à une rééducation intensive des patients hémiplésiques ³¹¹. Une efficacité dose-dépendante a pu ainsi être mise en évidence entre la durée totale de rééducation programmée et le devenir fonctionnel des patients ³¹².

La *continuité* doit être ensuite préservée lors du passage du patient entre les différentes structures (UNV, MPR, domicile) afin d'optimiser et de pérenniser les résultats de la rééducation obtenus. La rééducation manuelle individuelle reste recommandée à tous les stades de la prise en charge.

Comme déjà décrit dans les chapitres précédents, la récupération après un AVC se fait graduellement avec des processus précoces plutôt spontanés et 'naturels', on parle de réparation spontanée puis, une récupération qui sera surtout dépendante de l'exercice et la rééducation.

Il existe deux approches qui définissent deux grandes catégories de rééducation ³¹³. L'approche « **bottom-up** » qui consiste à agir sur les parties du corps afin d'influencer le fonctionnement cérébral et l'approche « **top-down** » qui consiste à stimuler le cerveau pour influencer telles ou telles parties du corps.

Les déficits observés après un AVC affectent différents domaines, différentes capacités : motrices essentiellement mais aussi sensibles, cognitives et fonctionnelles. Nous nous focaliserons dans ce chapitre sur les techniques ciblant les modalités motrices et fonctionnelles du membre supérieur uniquement.

4.2. Rééducation conventionnelle et fonctionnelle

4.2.1. Rééducation conventionnelle motrice

La physiothérapie conventionnelle propose une combinaison de plusieurs approches afin de proposer un programme complet lors de la rééducation post-AVC.

La rééducation motrice a les mêmes objectifs et principes que les autres types de rééducation. Elle vise à optimiser la récupération de la fonction motrice ou à la compenser avec l'application d'interventions actives, précoces, répétitives et spécifiques de la fonction perdue.

4.2.1.1. Mobilisation passive

A la phase aiguë post-AVC, lorsque le patient possède une motricité réduite voire inexistante, il est recommandé de travailler sur la fonction sensitive malgré le fait qu'aucune conclusion ne peut être tirée sur son bénéfice dans la récupération de la fonction motrice après AVC ³¹⁴.

Cette technique repose sur un entraînement perceptif et proprioceptif et est largement utilisée dans la rééducation post-AVC. Elle a un effet sur la **plasticité cérébrale** de patients hémiplegiques après un AVC. Une étude réalisée chez des patients hémiplegiques avec un

déficit moteur pur après AVC sous-cortical a montré qu'un entraînement proprioceptif de 4 semaines d'un mouvement de flexion/extension du poignet entraînait une augmentation de l'activité de régions controlésionnelles connues pour leur rôle dans la récupération de patients très déficitaires, notamment l'aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex prémoteur ventral (vPMC) et des aires pariétales ²³⁸. Une autre étude a démontré un bénéfice d'un programme d'entraînement basé sur des exercices passifs/actifs sur 4 semaines sur la fonction et l'activité de la main hémiplegique, cette dernière étant associée à une augmentation de l'activation de régions préfrontales et sensorimotrices suggérant une réorganisation cérébrale qui se fait en parallèle de l'entraînement ³¹⁵. Enfin, Smedes et collaborateurs ont observé un effet significatif de 10 minutes par jour de mobilisation passive du poignet sur la récupération de la main hémiplegique de patients AVC en phase chronique avec une augmentation significative du degré d'extension active et passive des poignets des patients ainsi qu'une augmentation de la fonctionnalité de la main entre 0 et 6 semaines post-AVC ³¹⁶.

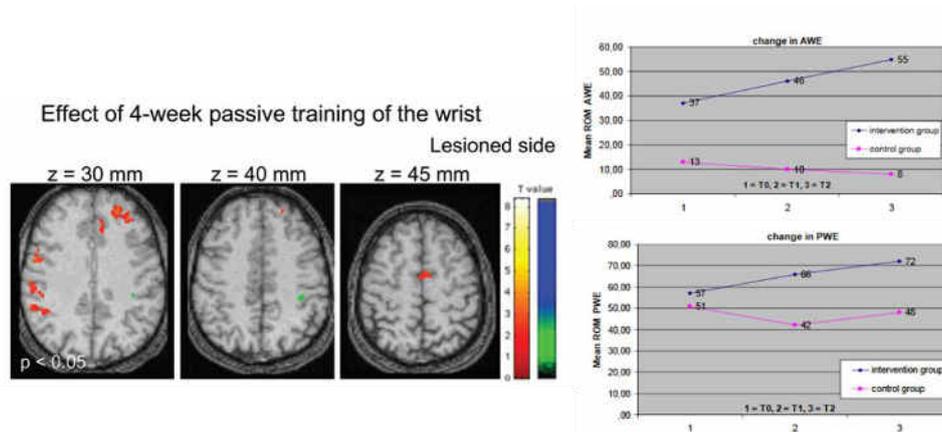


Figure 44. Effets d'un entraînement passif du poignet sur la plasticité cérébrale (à gauche) et sur la fonction motrice (à droite). Issue de ^{238,315}.

4.2.1.2. Renforcement musculaire

Le renforcement musculaire est recommandé surtout en phase chronique pour augmenter la force des muscles affectés. Des exercices de renforcement musculaire sont couramment proposés en routine clinique, exercices se traduisant par des contractions concentriques, isométriques ou excentriques du muscle ciblé auxquelles peuvent se rajouter des résistances afin d'en augmenter la difficulté. Ils ont pour objectif d'augmenter la trophicité et les performances musculaires. Des études ont pu montrer le bénéfice de cette technique pour augmenter la force musculaire. Le renforcement musculaire avec résistance progressive augmente les performances motrices et améliore ainsi la motricité résiduelle ³¹⁷.

4.2.1.3. Les stimulations électriques

Les Stimulations Electrique Périphériques musculaires (SEP) et Fonctionnelles (SEF) sont utilisées en pratique clinique afin d'augmenter la force musculaire et de faciliter le réapprentissage moteur. Les paramètres d'intensité et de fréquence utilisés dans les protocoles de stimulation sont décisifs dans l'effet observé.

Chez des sujets sains, la SEP entraîne des modifications de l'excitabilité corticale, avec entre autre une diminution du seuil moteur (MT) et une augmentation de l'amplitude du PEM qui perdurent jusqu'à une heure post-stimulation ³¹⁸. Chez des patients AVC, un protocole de SEP déclenchée par EMG sur le muscle extenseur du poignet sur 10 semaines est responsable d'une réorganisation corticale avec une re-latéralisation du cortex sensorimoteur en ipsilésionnel, associée à des améliorations fonctionnelles et de la force musculaire des patients ³¹⁹.

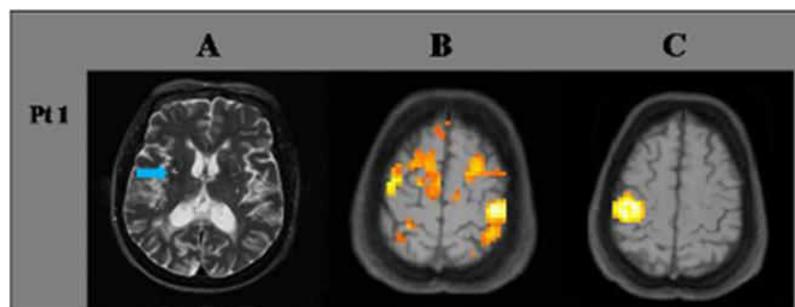


Table 2

The changes of motor function of the patients

Test	EMG-stim group		Control group		Test session, p-value	Test session × group, p-value
	Pre-test	Post-test	Pre-test	Post-test		
BBT (blocks)	21.14 ± 4.09	31.86 ± 4.77	22.71 ± 3.87	23.00 ± 3.24	0	0
Strength (kg)	1.09 ± 0.28	1.93 ± 0.37	1.51 ± 0.19	1.51 ± 0.18	0	0
Accuracy index (%)	33.42 ± 6.99	55.11 ± 7.47	34.57 ± 5.54	38.57 ± 6.58	0	0
Delay in onset (s)	0.49 ± 0.13	0.27 ± 0.11	0.46 ± 0.12	0.41 ± 0.17	0	0.01
Delay in offset (s)	0.77 ± 0.15	0.44 ± 0.12	0.90 ± 0.43	0.83 ± 0.47	0	0

Figure 45. Exemple pour un patient de réorganisation cérébrale induite par la SEP (A : T2 avec site de la lésion ; B : avant ; C : après SEP) et mise en évidence des améliorations motrices cliniques à l'échelle du groupe. Issue et modifiée de ³¹⁹.*

La SEF est une technique qui utilise un courant électrique pour permettre une contraction musculaire. Elle est appliquée grâce à des électrodes placées sur la peau pour stimuler un nerf ou sur le corps musculaire ³²⁰. Une thérapie de SEF associée à un entraînement tâche-spécifique de 5 mois a été évaluée et comparée avec une SEP et une thérapie par contractions musculaires volontaires chez des patients hémiplésiques chroniques après AVC ³²¹. Il a été démontré une augmentation de la perfusion corticale cérébrale mesurée en fNIRS plus importante dans le groupe FES avec une re-latéralisation de l'activation du cortex sensorimoteur (S1M1) du côté ipsilésionnel. Cette réorganisation corticale est associée à une amélioration fonctionnelle de la main. Cette technique a aussi montré son bénéfice dans l'amélioration de la dextérité, de l'augmentation de la force musculaire et de l'étendue du mouvement ainsi que la réduction de la spasticité à la phase chronique post-AVC ³²²⁻³²⁴.

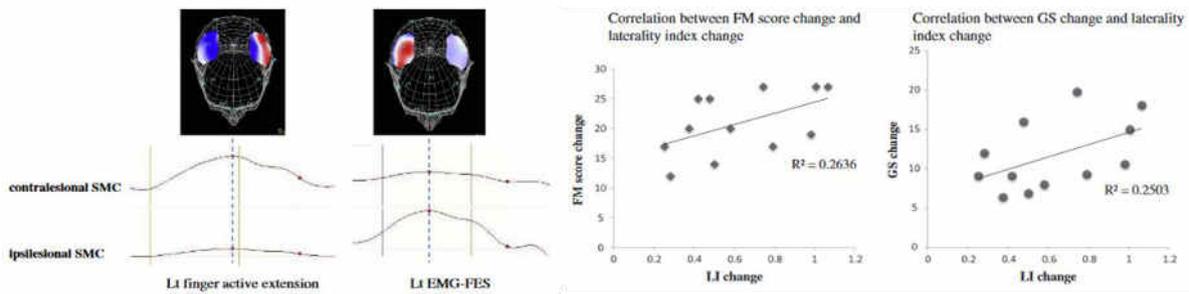


Figure 46. Changements observés à la suite d'une SEF sur la réorganisation de l'activation corticale (à gauche), corrélés avec l'amélioration fonctionnelle (à droite). Issue et modifiée de ³²²⁻³²⁴.

Cette technique serait potentiellement responsable de changements adaptatifs au niveau de la connectivité cérébrale. Associé à un effort moteur volontaire, elle permettrait d'engendrer des modifications synaptiques au niveau de la corne spinale et promouvoir la restauration fonctionnelle.

Une méta-analyse récente conclut sur le bénéfice de l'intégration de ce type stimulations électriques dans le réapprentissage moteur ; bénéfice d'autant plus grand lorsqu'associé à des entraînements moteurs à la phase subaiguë de l'AVC ³²⁵.

4.2.1.4. Le réapprentissage moteur

Les thérapies basées sur le réapprentissage et l'entraînement moteur sont elles aussi couramment utilisées en pratique clinique courante. Après la survenue d'une lésion cérébrale, ce type d'intervention peut booster la récupération grâce à des capacités de réapprentissage d'activité motrice spécifique qui restent intactes ³²⁶. De nombreuses autres techniques de rééducation après un AVC sont basées sur ce concept de réapprentissage moteur ³²⁷.

De nombreuses études chez l'animal montrent une récupération de la dextérité manuelle et de la précision de la prise après lésion du cortex moteur primaire grâce à des entraînements moteurs intensifs chez le primate macaque par exemple ³²⁸.

Pascual-Leone et collaborateurs ont pu évaluer l'effet d'un apprentissage sur la plasticité cérébrale de sujets sains ³²⁹. Il a été mis en évidence un élargissement de la représentation corticale mesurée en TMS du muscle ciblé par la tâche associé à une augmentation des performances motrices pendant l'apprentissage implicite.

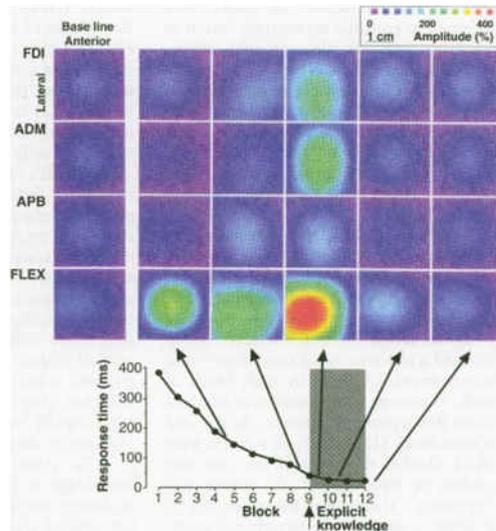


Figure 47. Exemple de résultat de l'effet d'un apprentissage moteur sur la plasticité cérébrale et les performances motrices. L'élargissement de la représentation corticale est associé à une diminution des temps de réaction lors d'une tâche de SRTT, reflétant l'apprentissage implicite. Issue de ³²⁹.

Une étude a évalué l'effet d'un apprentissage moteur sur un dispositif robotique chez des sujets sains et des patients post-AVC. Il a été ainsi observé une **augmentation des performances motrices** chez tous les sujets avec un effet plus important chez les patients ayant subi des sessions d'apprentissage en comparaison avec les patients non-entraînés. Les patients entraînés atteignaient une phase de plateau que les patients non-entraînés n'atteignaient pas ³³⁰. Une autre étude a évalué un entraînement basé sur la répétition d'un mouvement de l'index chez des patients hémiparétiques et il a été observé une **amélioration des performances motrices** associées à une réorganisation de S1M1 et du PMC ³³¹

L'apprentissage moteur a des corrélats fonctionnels chez les patients AVC. Des patients hémiparétiques chroniques à la suite d'un AVC ont été entraînés à des tâches d'apprentissage visuo-motrices mettant en jeu différents mouvements de leur main parétique. Il a été mis en évidence un effet d'apprentissage des tâches chez ces patients corrélés à une activation du cortex préfrontal dorsal (dPFC) et du cortex prémoteur dorsal (dPMC). Chez les patients qui s'améliorent sur les paramètres ciblés par la tâche sans dégradation de leurs autres capacités, il a été observé un effet d'apprentissage significativement corrélé à l'activation de S1M1, de la SMA et du dPMC bilatéral. Cette étude révèle l'**importance du dPMC** chez les patients dans leurs stratégies compensatoires ³³².

Les effets observés à la suite d'un apprentissage reflètent des changements rapides et largement distribués au niveau cérébral qui sont à la base des phénomènes de plasticité cérébrale induite par l'apprentissage. Un modèle de ces changements a été proposé chez le rat (Fig.48) ^{333,334}.

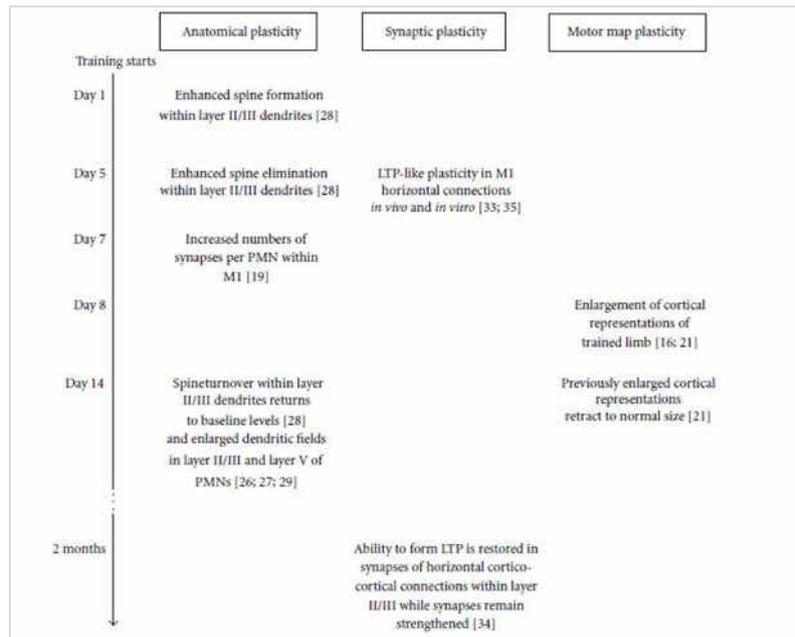


Figure 48. Représentation schématique des phénomènes de plasticité cérébrale au niveau du cortex moteur primaire chez le rat en fonction de l'apprentissage d'une tâche d'atteinte. PMN : neurones moteurs pyramidaux. Issue de 333,334.

4.2.1.5. Autres techniques de rééducation motrice

D'autres techniques ayant pour but de rééduquer la fonction motrice en pratique courante existent. Un bref récapitulatif de ces techniques et de leurs effets sont exposés dans cette partie.

Les exercices basés sur la réalisation de mouvements bilatéraux

La rééducation des membres supérieurs par mouvements bilatéraux simultanés a pour but de solliciter la motricité du membre affecté par des mouvements du membre non affecté, réalisés de façon symétrique, simultanée ou non.

Des effets fonctionnels bénéfiques ont pu être mis en évidence chez des patients hémiplegiques après AVC, avec une diminution significative des scores de la Motor Assessment Scale (MAS) plus importants que pour le groupe de patients ayant subi un entraînement unilatéral ³³⁵.

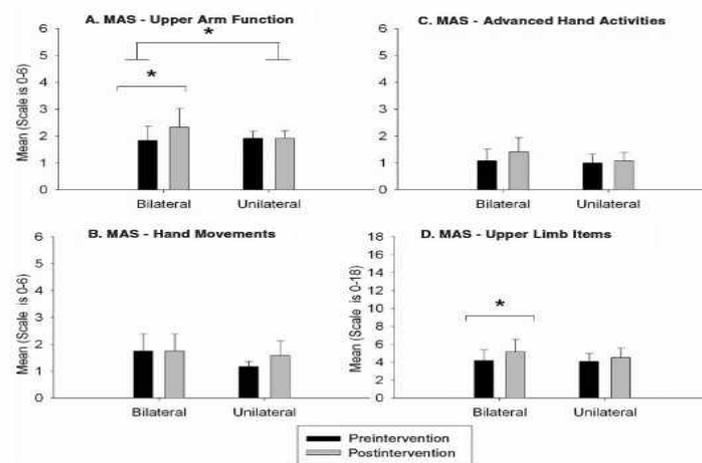


Figure 49. Effet de la réalisation de mouvements bilatéraux sur la fonctionnalité du membre supérieur. Issue de

335.

Malgré certains bénéfices démontrés par plusieurs études³³⁶, l'intérêt de cette technique dans la rééducation des membres supérieur reste à prouver de manière plus robuste³¹⁴.

Les étirements

Ce type d'intervention a pour objectif de prévenir les phénomènes de rétractation musculaire et réduction des amplitudes articulaires secondaires à l'hémiplégie ou la spasticité post-AVC.

Une étude a été menée en 2001 afin d'évaluer les effets d'une session unique de 30 minutes d'étirement musculaire prolongé du triceps sural spastique de patients victimes d'AVC. Il a été observé une augmentation significative de l'étendue du mouvement de la cheville après la session associée à une diminution de l'excitabilité motoneuronale du muscle ciblé évaluée par le ratio réflexe H/M³³⁷. Les effets d'un appareil permettant un étirement passif du poignet parétique spastique ont été testés chez des patients AVC chroniques ; plusieurs sessions ont été administrées sur 4 semaines³³⁸. Une réduction de la spasticité associée à une amélioration fonctionnelle a pu être observée chez ces patients démontrant l'intérêt de cette technique surtout chez les patients ayant développé des symptômes de spasticité.

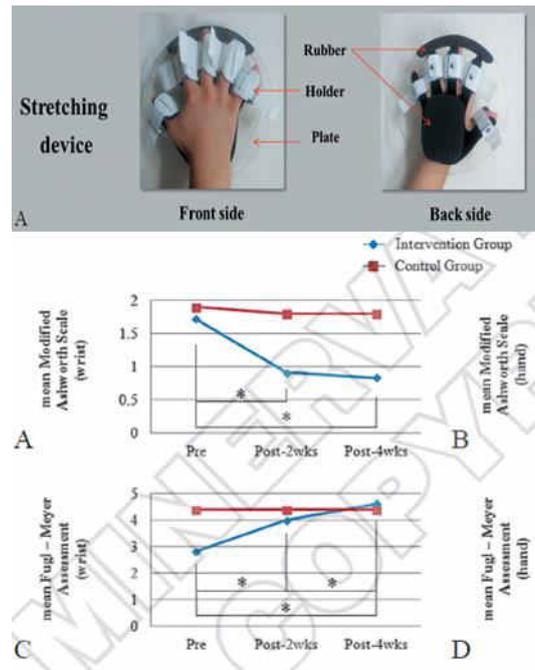


Figure 50. Dispositif d'étirement utilisé dans l'étude ³³⁸ et ses effets sur l'amélioration de la spasticité (score MAS) et de la fonction motrice (score FMS).

Une revue récente a permis de conclure sur l'effet de ce type de rééducation. Les étirements améliorent la mobilité articulaire, la capacité à se déplacer des patients victimes de pathologies neurologiques mais par contre augmentent la douleur. Aucune étude n'a encore évalué ses effets sur la participation des patients ³³⁹.

Les programmes d'auto-rééducation

Aux Etats-Unis, en phase chronique, lorsque la récupération commence à atteindre un « plateau », les équipes de soins préconisent le retour au domicile du patient victime d'AVC ³⁴⁰. Les heures de rééducation sont diminuées par rapport à la période d'hospitalisation. Etant donné que des améliorations peuvent encore se produire à la phase chronique, des programmes d'auto-rééducation ont pu être développés afin de faire se maintenir et de poursuivre les bénéfices fonctionnels de la rééducation ³⁴¹.

De nombreux livrets contenant des programmes d'auto-rééducation existent maintenant et sont destinés aux patients victimes d'AVC. Ces programmes sont là pour aider le patient à identifier ses difficultés, à les comprendre afin de choisir au mieux les exercices adaptés à ses déficits. Ils contiennent des séries d'exercices variés à réaliser par le patient au quotidien. Ce sont des livrets qui sont en général complets et qui ciblent plusieurs fonctions : la marche, la fonction du membre supérieur, les activités du quotidien.

MEMBRE SUPÉRIEUR BRAS	
Étirements	
• BRAS POSÉ DEVANT	11
• BRAS POSÉ SUR LE CÔTÉ	12
• LEVER LES BRAS	13
• TENDRE LE COUDE /1	14
• TENDRE LE COUDE /2	15
• TOURNER L'AVANT-BRAS	16
• TENDRE LE POIGNET	17
• TENDRE LES DOIGTS	18
• TENDRE LE POUCE	19
Renforcement Musculaire	
• LEVER L'OBJET	20
• TENDRE LE COUDE	21
• LEVER LE POIGNET	22
• OUVRIR LA MAIN	23
MEMBRE INFÉRIEUR JAMBE	
Étirements	
• S'ASSEOIR SUR LES TALONS	39
• TENDRE LA JAMBE	40
• ÉTIRER LE MOLLET /1	41
• ÉTIRER LE MOLLET /2	42
Renforcement Musculaire	
• ÉCARTER LA JAMBE	43
• TENDRE LA JAMBE EN ARRIÈRE	44
• LEVER LE GENOU	45
• TENDRE LE GENOU	46
• PLIER LE GENOU	47
• MONTER SUR LA POINTE	48
DES PIEDS	
• LEVER LA POINTE DE PIED	49
Exercices Fonctionnels	
• TRACER UN TRAIT	24
• DÉPLACER UNE BOUTEILLE	25
• TRANSFÉRER UNE BOUTEILLE	26
• TOURNER UNE BOUTEILLE	27
• UTILISER UNE CUILLÈRE	28
• SE COIFFER	29
• TENIR UNE BOUTEILLE	30
• OUVRIR UNE BOUTEILLE	31
• TENIR UN VERRE	32
• OUVRIR UN ROBINET	33
• ÉCRIRE	34
• TOURNER LES PAGES	35
• LANCER UN BALLON	36
AVEC LES MAINS	
• LANCER UN BALLON AVEC	37
LES MAINS A QUELQU'UN	
Exercices Fonctionnels	
• SE LEVER / S'ASSEOIR	50
• TENIR SUR UNE JAMBE /1	51
• TENIR SUR UNE JAMBE /2	52
• TENIR SUR UNE JAMBE /3	53
• ENJAMBER LES OBSTACLES /1	54
• ENJAMBER LES OBSTACLES /2	55
• MARCHER EN SLALOM	56
• ESCALIERS /1	57
• ESCALIERS /2	58
• ESCALIERS /3	59
• RAMASSER DES OBJETS AU SOL	60
• LANCER UN BALLON AUX PIEDS	61
• LANCER UN BALLON AUX	62
PIEDS A QUELQU'UN	

Figure 51. Exemple d'un livret d'auto-rééducation proposant différents exercices ciblant le membre supérieur et inférieur. Développé par la fondation de Garches.

Des études ont pu mettre en évidence les bénéfices de tels programmes dans la récupération motrice et notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients^{342,343}. D'autres études restent nécessaires afin de valider l'efficacité de ce type de programme et d'identifier les caractéristiques des programmes efficaces afin de les systématiser.

Parmi les thérapies motrices existantes, aucune n'a montré pour l'instant son effet de supériorité par rapport à l'autre dans la récupération fonctionnelle et la récupération de la mobilité après un AVC³⁴⁴. De plus, des conclusions définitives sur l'efficacité de nombreuses d'entre elles reste à établir³¹⁴.

4.2.2. La rééducation « fonctionnelle »

La rééducation fonctionnelle consiste en des entraînements orientés vers une tâche, basés sur la répétition. Elle consiste à faire réaliser au patient des exercices reflétant des activités de la vie quotidienne et ainsi faire travailler sa coordination, sa dextérité, son équilibre ... etc.

Il existe de nombreuses techniques de rééducation fonctionnelle, notamment celles ciblant le membre inférieur comme les techniques de rééducation de l'équilibre, de la posture, de la marche et des transferts assis-debout. De nombreuses études ont démontré l'effet bénéfique de ce type de rééducation sur la récupération fonctionnelle^{345,346}. Une étude a mis en évidence les effets d'un programme de rééducation fonctionnelle sur 4 semaines sur l'amélioration de la stabilité posturale des patients hémiparétiques inclus dans l'étude³⁴⁷.

Nous nous concentrerons dans cette partie sur une technique de rééducation fonctionnelle ciblant le membre supérieur : la thérapie contrainte.

4.2.2.1. La thérapie contrainte

La thérapie par le mouvement induit par la contrainte (CIMT) ou thérapie contrainte est une technique de rééducation fonctionnelle qui pousse à l'utilisation intensive du membre supérieur parétique ou hémiplégique en contraignant les mouvements du membre supérieur non-affecté. C'est une période pendant laquelle, le patient doit réaliser des sessions d'exercices où il utilise exclusivement le membre affecté ³⁴⁸. Différents programmes de thérapie contrainte existent qui varient en termes de durée des sessions et du nombre d'exercices à réaliser. Une version moins intensive a été développée ultérieurement (modified CIMT, mCIMT) ¹⁰¹.

Cette thérapie a démontré son efficacité en terme d'amélioration des performances motrices du membre affecté, notamment chez des patients en phase chronique par l'augmentation de l'utilisation du membre parétique dans les activités de la vie quotidienne ^{120,183,349,350}. C'est l'une des premières interventions à avoir permis de remettre en question la phase de plateau de la récupération qui était jusqu'à là bien établie et acceptée ¹¹¹. Les mécanismes à l'origine de l'efficacité de cette technique semblent être la « réactivation » de la partie du corps paralysé grâce-aux feedbacks somatosensoriels induits par la sur-sollicitation de ce dernier. Ces feedbacks induisant des phénomènes de réorganisation d'aires cérébrales périlésionnelles démontrés par des études en MEG et en IRMf ³⁵¹.

Des effets sur la plasticité cérébrale ont pu être démontrés. En effet, une augmentation de la représentation corticale des muscles de la main affectée a pu être mise en évidence après des sessions de thérapie contrainte ³⁵¹ ainsi qu'une augmentation de l'amplitude PEM indiquant une augmentation de l'excitabilité corticale de l'hémisphère affecté après CIMT et un déplacement du centre de gravité de la carte corticale indiquant le recrutement de zones adjacente à la région normalement impliquée ³⁵². Ces effets bénéfiques sur la plasticité cérébrale ont pu être corrélés dans cette étude avec l'amélioration motrice observée (Fig.52).

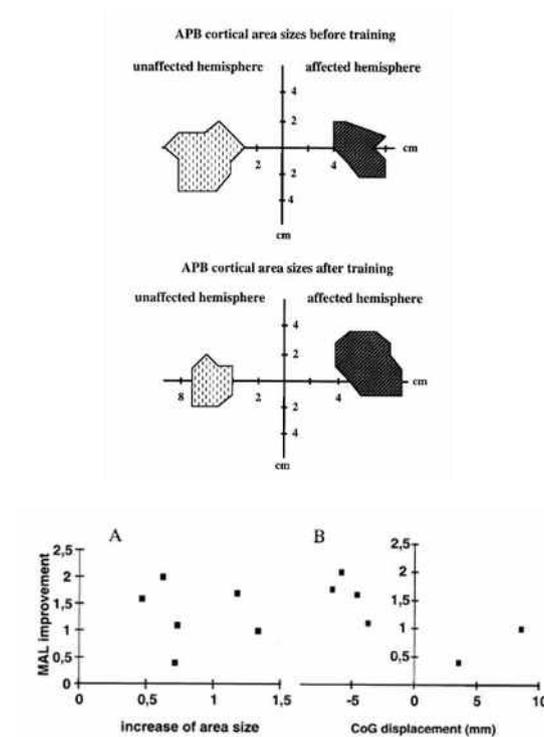


Figure 52. Effets d'une thérapie contrainte sur la plasticité cérébrale (augmentation de la représentation corticale au niveau de l'hémisphère affecté) et ses corrélations avec l'amélioration de la fonction motrice (évaluée par la Motor Activity log, MAL). Issue et modifiée de ³⁵².

Une étude multimodale a mis en évidence l'efficacité à un an de l'AVC de cette thérapie. Könönen et collaborateurs ont évalué les effets d'une thérapie contrainte sur une durée de 2 semaines chez des patients chroniques après AVC ¹¹². Il a été observé une augmentation de l'activation de régions du cortex sensorimoteur et à une diminution des temps de conduction corticospinale mesurée en TMS associés à une amélioration des capacités de contrôle moteur (augmentation du score du Wolf Motor function Test, WMFT).

Ainsi, cette technique en augmentant l'utilisation du membre affecté, permet de limiter les effets des mécanismes de « non-utilisation acquise » qui se mettent en place après l'AVC. La CIMT n'est pas préconisée aux stades très précoces (< 2 semaines). En effet, cette dernière est efficace si administrée au minimum un mois post-AVC. La majorité des études sur la thérapie contrainte évaluent ses effets en phase chronique. D'autres études démontrent aussi l'efficacité de sessions intensives et modérées à la phase aiguë et subaiguë en suggérant un bénéfice plus grand de la CIMT à faible intensité aux phases précoces ³⁵³.

4.3. Les traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques peuvent être utilisés en tant que thérapie adjuvante dans la rééducation des patients victimes d'AVC. Plusieurs études ont démontré leurs effets sur la

modulation de la plasticité cérébrale et la récupération chez l'animal et chez l'Homme ^{12,354}. Ces traitements ont été surtout testés sur le système moteur après lésion cérébrale et leur efficacité est basée sur leur potentiel de neuromodulation des systèmes de neurotransmetteurs et l'activité des canaux ioniques et donc sur les mécanismes de LTP/LTD ³³.

Des molécules se fixant au niveau de certains récepteurs, notamment glutamatergiques vont avoir un rôle direct de déclenchement des phénomènes de plasticité cérébrale alors que les molécules de type neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, adrénaline ...) vont avoir plutôt un rôle de neuromodulation de ces mécanismes.

Dans les paragraphes suivants, un bref descriptif de certains traitements et de leurs effets est réalisé. Les molécules sont classées en fonction du système qu'elles ciblent.

4.3.1. Les traitements adrénérgiques

Les amphétamines

De nombreuses évidences existent chez l'animal en faveur d'un effet bénéfique de ce type de molécules adrénérgiques psychostimulantes. Il a été démontré que l'administration d'amphétamines à des rats cérébro-lésés entraînés à des tâches spécifiques dans un environnement enrichi entraînait une augmentation de leurs performances par rapport à des groupes contrôles ³⁵⁵. Ces rats achevaient une récupération complète à 8 semaines. La récupération de ces animaux était associée à des mécanismes de 'sprouting' axonal de l'hémisphère controlésionnel dans les régions dé-afférentées.

Chez le sujet sain, il a été démontré un effet potentialisateur de la D-amphétamine sur l'augmentation des effets d'un entraînement moteur sur la plasticité cérébrale ³⁵⁶. Cette molécule est ainsi capable d'induire une facilitation de l'excitabilité corticale (augmentation de l'amplitude des PEM) en comparaison avec un traitement placebo. Mais lorsqu'associée à une stimulation cérébrale non-invasive de type rTMS, elle en supprime les effets ³⁵⁷. Les effets des amphétamines peuvent cependant également être dus aux effets de la noradrénaline, la dopamine et de la sérotonine dont elle stimule la production.

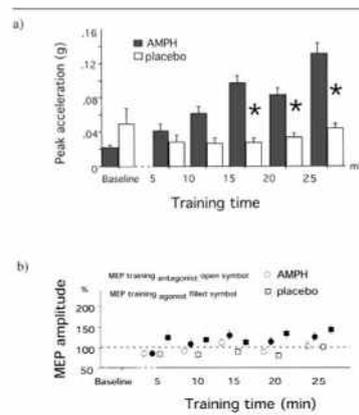


Figure 53. Effets de l'administration de D-Amphétamine à des sujets sains sur les performances motrices au cours de l'apprentissage (a) et sur l'excitabilité corticale mesurée par TMS. Issue de ³⁵⁶.

Chez les patients victimes d'AVC, il a été montré que la dextroamphétamine associée à une rééducation conventionnelle augmenterait la récupération motrice de patients hémiparétiques après un AVC ^{358,359}. D'autres essais cliniques ont été réalisés chez cette population de patients et les résultats restent contradictoires ³⁶⁰. Une méta-analyse Cochrane assez récente n'arrive pas à conclure sur les effets bénéfiques ou non de cette molécule étant donné le faible nombre d'essais randomisés existants ³⁶¹.

Le méthylphénidate

C'est une autre molécule de type adrénergique qui a été testée dans la récupération motrice après AVC. Chez le sujet sain, il a été démontré que cette molécule est responsable de l'augmentation de la force de préhension associée à une augmentation de connectivité fonctionnelle entre l'aire motrice de la main et le cortex insulaire et une diminution de connectivité entre le cortex insulaire et le cortex orbito-frontal ³⁶². Il a été observé aussi une augmentation de la connectivité fonctionnelle du thalamus et du striatum dorsal avec le cortex moteur primaire et des régions du circuit de la mémoire ³⁶³.

Chez le patient AVC, cette molécule a été montrée comme étant responsable d'une hyperactivation du cortex moteur associée à une amélioration des performances motrices de la main parétique chez des patients hémiparétiques après AVC (Fig. 54) ³⁶⁴.

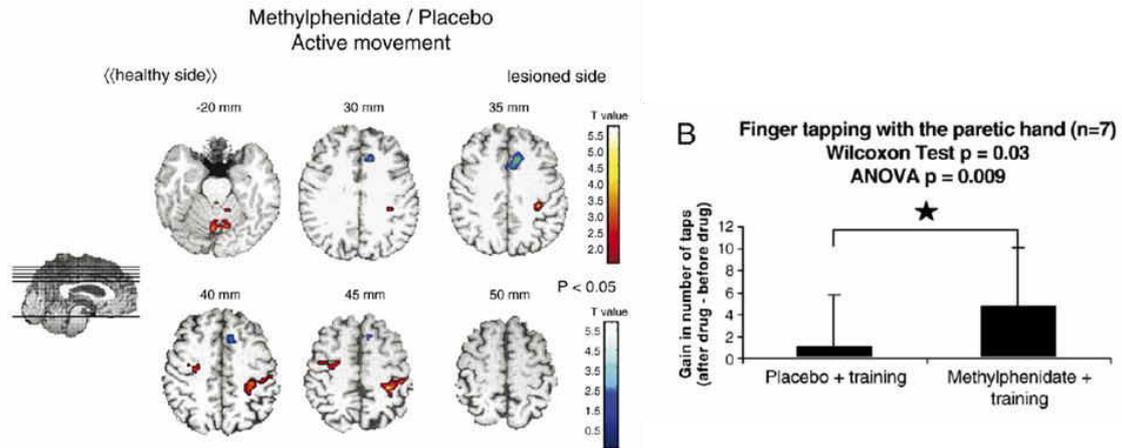


Figure 54. Effets de l'administration de méthylphénidate chez des patients sur l'activation cérébrale et les performances motrices. Issue et modifiée de ³⁶⁴.

Ainsi, ces études démontrent un effet modulateur de l'activation, de la connectivité cérébrale et des performances chez les sujets sains mais également chez des patients victimes d'AVC. Malgré ces évidences, ces molécules restent encore au stade de la recherche.

4.3.2. Les traitements cholinergiques

Il existe des évidences en faveur d'un effet des molécules cholinergiques sur la récupération post-lésionnelle. Les anticholinergiques réduisent la quantité d'acétylcholine permettant un retour à un état de repos des neurones cholinergiques mais seraient délétères pour la récupération fonctionnelle post-AVC ³⁵⁴.

Néanmoins, ils ont été testés et ne semblent pas en tout cas être nocifs pour la récupération post-AVC ³⁶⁵. Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase par exemple, tels que le donepezil a été étudié dans la récupération motrice post-AVC et semble induire des améliorations de la fonction motrice du membre inférieur ³⁶⁶ mais également du membre supérieur lorsqu'associée à la thérapie contrainte ³⁶⁷.

4.3.3. Les traitements dopaminergiques

La dopamine est une molécule connue pour son rôle dans le système de récompense, de la motivation et de la mémoire.

Des études ont démontré l'impact positif de la lévodopa (agoniste de la dopamine) sur les performances en mémoire motrice après un entraînement moteur chez le sujet sain ³⁶⁸.

Chez le patient AVC, il a été démontré un effet bénéfique et supérieur d'un traitement lévodopa associé à de la thérapie conventionnelle en comparaison avec la thérapie seule sur la récupération motrice de patients en phase subaiguë ³⁶⁹. En phase chronique, un effet potentialisateur de l'apprentissage moteur procédural a pu être démontré ³³.

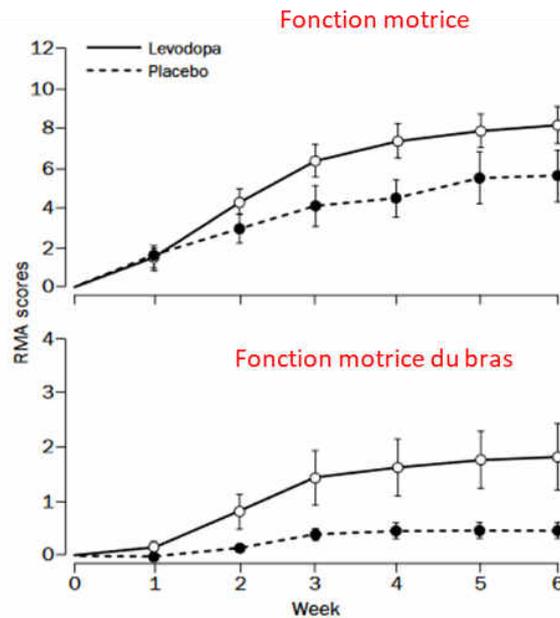


Figure 55. Effet de l'administration d'une dose unique de Lévodopa associée à la thérapie conventionnelle sur la récupération motrice évaluée par l'échelle du Rivermead Motor Assessment (RMA). Issue et modifiée de ³⁶⁹.

Une autre étude ne retrouve pas d'effet sur les performances motrices et l'excitabilité corticale chez les patients en phase chronique ³⁷⁰. Malgré cette étude, cette molécule semble avoir quand même un potentiel d'induction de phénomènes de type LTP-Like et de plasticité dépendante de l'apprentissage, effet qui peut être encore plus potentialisé si associée à des thérapies ayant les mêmes mécanismes d'action tels que les dispositifs robotiques ³⁷¹.

4.3.4. Les traitements glutamatergiques

Comme décrit dans le chapitre précédent, le glutamate est considéré comme le neurotransmetteur principal médiant les phénomènes de LTP/LTD.

Ainsi, il a été observé que la mémantine et le dextrométhorphan, antagonistes des récepteurs NMDA, suppriment l'effet de plasticité cérébrale de type LTP normalement induit par la iTBS (Stimulation Theta Burst de type intermittente) ³⁷² et par la Laser-PAS, une technique associant une stimulation douloureuse périphérique à une stimulation cérébrale de type TMS au niveau de M1 ³⁷³. Malgré ces effets, il a été postulé un effet délétère sur la survie neuronale et la neuroprotection en post-AVC ³⁷⁴.

La D-cycloserine, un agoniste des récepteurs NMDA semble elle, induire une potentialisation des phénomènes de LTP induits par un protocole de type tDCS anodal. Un effet bénéfique sur les fonctions sensorielles et cognitives d'un modèle rat d'AVC ischémique a pu être démontré ³⁷⁵.

4.3.5. Les traitements sérotoninergiques

La sérotonine est connue pour son rôle neuromodulateur mais également dans le contrôle de la température corporelle, du rythme circadien, de l'anxiété et du stress. Plus récemment, des effets sur la motricité ont pu être mis en évidence ^{376,377}.

Des molécules inhibitrices de la recapture de la sérotonine (IRS), en plus de leur rôle dans la réduction de la dépression post-AVC ont démontré des effets sur la plasticité cérébrale et la récupération motrice post-AVC ³⁷⁸.

La paroxétine, un ISRS, a été testée chez des sujets sains lors d'une tâche motrice en IRMf ³⁷⁹. Il a été ainsi observé une modulation cérébrale dose-dépendante du réseau moteur induite par le médicament, notamment une hyperactivation de S1M1, de la SMA et une hypoactivation du cervelet et des ganglions de la base. Cette hyperactivation est associée à une augmentation des performances motrices lorsqu'administrée en dose chronique ³⁸⁰. Il a été également démontré une augmentation de l'excitabilité corticospinale suite à l'administration de cette molécule ³⁸⁰.

La fluoxétine, un autre ISRS, a démontré son efficacité dans la récupération fonctionnelle de patients hémiplésiques moteurs purs à la phase subaiguë post-AVC ³⁸¹. En dose unique, la fluoxétine est capable de moduler l'activation du réseau moteur chez ces patients et d'améliorer les performances motrices de la main affectée.

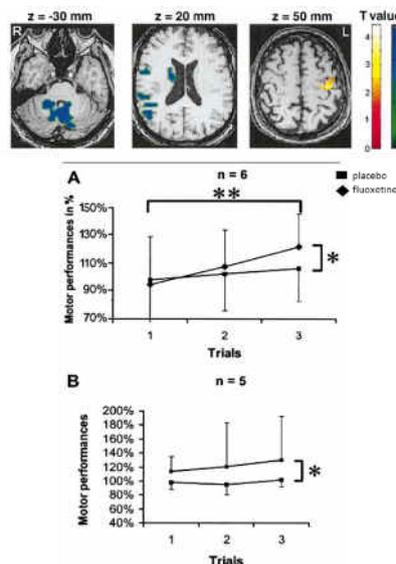


Figure 56. Effets de l'administration d'une dose unique de Fluoxétine sur l'activation cérébrale et sur les performances motrices lors de la tâche de 'finger tapping'. Issue et modifiée de ³⁸¹.

Dans l'étude FLAME, il a été montré que l'administration précoce de ce médicament associée à une thérapie conventionnelle augmentait la récupération motrice des patients AVC ³⁸². Cet effet serait dû à l'effet modulateur de la sérotonine sur la plasticité neuronale spontanée qui se met en place après la survenue de la lésion ischémique.

Les ISRS sont également responsables d'une modulation de la connectivité cérébrale. Chez des sujets sains, un ISRS administré en dose unique, est responsable d'une diminution étendue de la connectivité corticale et sous-corticale ³⁸³. La sertraline, induit de la même façon, une diminution généralisée de la connectivité fonctionnelle des régions du DMN, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur (Pcu/pCC) avec les régions des réseaux visuel, exécutif ainsi que sensorimoteur ³⁸⁴. Cette étude démontre encore une fois la modulation étendue que peut induire une molécule sérotoninergique avec un rôle important du complexe Pcu/pCC.

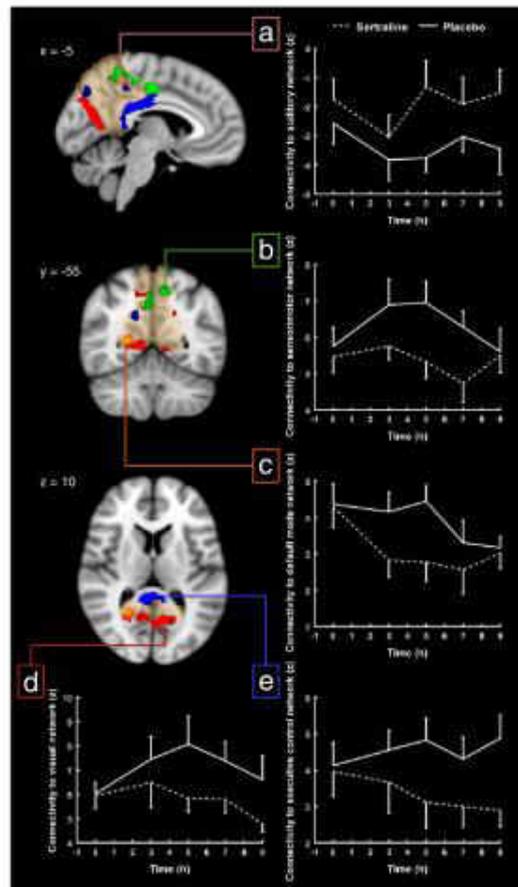


Figure 57. Effet d'une administration en dose unique de sertraline sur la connectivité fonctionnelle du précuneus/cortex cingulaire postérieur avec les réseaux : auditif (a) ; sensorimoteur (b) ; le DMN (c) ; visuel (d) et le réseau exécutif (e). Issue de ³⁸⁴.

Des effets de ces ISRS sur les mécanismes de plasticité cérébrale induite par les différentes techniques de stimulation cérébrale non-invasives ont été également décrits ³⁸⁵. Le citalopram induit une prolongation de l'effet LTP induit par la tDCS anodale et convertit l'effet LTD en LTP après une tDCS cathodale ³⁸⁶. Des résultats similaires sont retrouvés sur les effets du PAS ³⁸⁷.

4.3.6. Autres traitements pharmacologiques

Les traitements GABAergiques

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majoritaire du système nerveux central et du cervelet. Ce neurotransmetteur est connu pour son rôle dans la mémoire et dans l'apprentissage moteur ³⁸⁸. Des effets délétères de molécules de type agoniste des récepteurs au GABA ont été observés sur la plasticité cérébrale et la récupération motrice chez le modèle animal post-AVC, notamment les benzodiazépines telles que le diazepam et le lorazepam ³⁵⁴. Les agonistes inverses de types de NAMs (negative allosteric modulators), qui ciblent la sous-unité $\alpha 5$ du récepteur GABA_A, permettraient quant à eux de contrecarrer l'inhibition périlésionnelle et l'hypoexcitabilité observée en phase aiguë après un AVC ³⁸⁹.

Un étude a montré que le diazepam et tiagabine réduisent les effets LTP normalement induits par le PAS chez le sujet sain ³⁹⁰. Le Baclofène, un agoniste des récepteurs GABA_B, utilisé dans le traitement dans la spasticité post-AVC a un effet supprimeur de l'effet LTP-like du PAS ³⁹¹. Le midazolam, un agoniste des récepteurs GABA_A semble avoir des effets délétères sur le fonctions motrice et langagière de patients en phase chronique ³⁶⁵.

Une revue Cochrane récente a étudié les preuves existantes dans la littérature concernant l'efficacité et la sécurité liée aux traitements de type agonistes des récepteurs GABAergiques dans l'AVC. Elle conclut sur l'absence de différence avec des traitements placebo et l'existence d'effets secondaires mettant en garde sur son utilisation à la phase aiguë post-AVC ³⁹². Une étude réalisée en 2015 retrouve une neurotransmission GABAergique significativement plus faible au niveau de M1 chez les patients victimes d'AVC en comparaison avec des sujets sains ³⁹³. Les changements de taux de GABA au niveau cérébral après thérapie contrainte ont été corrélés avec les améliorations de la fonction motrice évaluée par le Wolf Motor Function Test (WMFT) ³⁹³. Cette étude relance ainsi le débat sur le potentiel bénéfique de ce type de traitements.

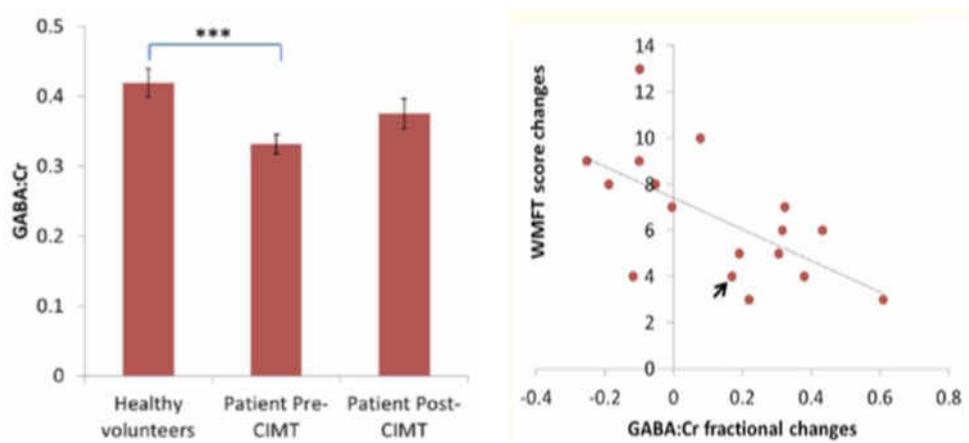


Figure 58. Taux de GABA au niveau du cortex moteur primaire et corrélation avec les performances motrices post thérapie contrainte.

La toxine botulique

Ce complexe protéique est utilisé dans le traitement de la spasticité post-AVC. La neurotoxine libérée est capturée dans les terminaisons synaptiques, où elle inhibe la

libération d'acétylcholine qui provoque la paralysie des fibres musculaires. L'efficacité de ce médicament dans la réduction de la spasticité a été largement prouvée^{172,394,395}.

Plus récemment, des effets modulateurs de l'activation cérébrale ont été observés chez les patients à la phase chronique post-AVC avec une latéralisation et une re-focalisation de l'activation au niveau de régions sensorimotrices controlatérale à la main imaginée en mouvement et une diminution de l'activation du complexe Pcu/pCC²⁴¹ et de régions fronto-pariétales, notamment le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC)¹⁰² après des injections de toxine. Cette normalisation du pattern d'activation a été associée à une amélioration de la fonction motrice²⁴⁰.

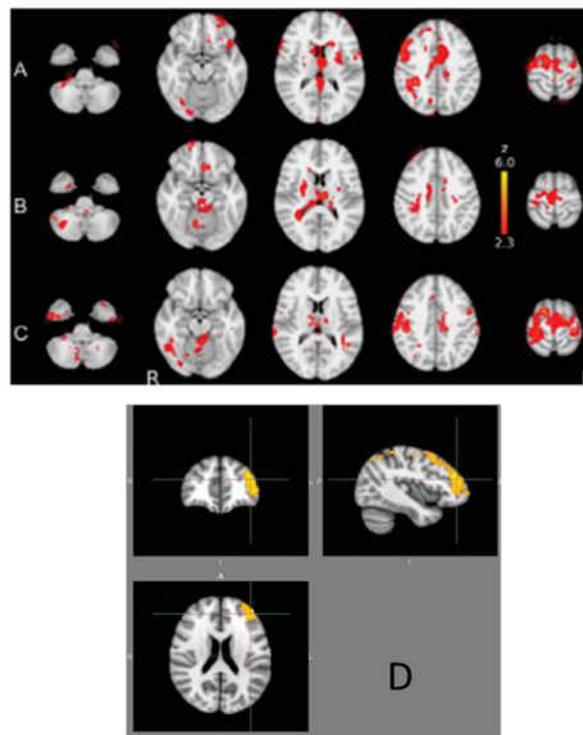


Figure 59. Effets d'injections de toxine sur l'activation cérébrale de patients en phase chronique de l'AVC. (A) : avant injections de toxine. (B) après injections de toxine, où on observe une latéralisation et refocalisation de l'activation. (C) : lorsque la toxine n'a plus d'effet clinique. (D) : diminution de l'activation du dlPFC après injections de toxine. Issues et modifiées de (Šenkárová et al., 2010) et¹⁰².

Malgré des effets démontrés de réorganisation cérébrale, l'efficacité de la toxine botulique dans la récupération motrice après un AVC reste à démontrer sur de plus larges échantillons.

Malgré le potentiel de tous ces traitements pharmacologiques dans la rééducation motrice post-AVC, aucun d'eux n'est prescrit dans cette indication étant donné le manque de preuve suffisante d'effets bénéfiques. Des résultats assez encourageants concernent la *fluoxétine* et la *toxine botulique*, pour lesquelles de plus larges essais cliniques contrôlés et randomisés sont nécessaires pour prouver leur efficacité et permettre ainsi leur prescription systématique.

4.4. Les techniques innovantes

4.4.1. La Thérapie Miroir

Cette thérapie utilise un miroir placé dans le plan sagittal du patient afin qu'il puisse voir sa main ou son bras non-affecté comme si c'était le membre affecté.

Cette stratégie thérapeutique a démontré son efficacité dans le traitement de la douleur liée au membre fantôme chez les amputés et dans la récupération fonctionnelle de patients chroniques post-AVC. L'efficacité de cette dernière est supposée reposer sur le traitement et l'effet cérébral de 'feedbacks' visuels et proprioceptifs, avec l'activation du réseau des neurones miroirs (Mirror Neuron System, MNS) ³⁹⁶.

Les corrélats neuronaux de la thérapie miroir ont été étudiés chez des patients AVC. L'illusion en miroir induit une augmentation de l'activation du précuneus (Pcu) et du cortex cingulaire postérieur (pCC), régions impliquées dans la conscience de soi et dans l'attention spatiale (Fig. 60). Il n'a pas été observé d'activation de régions appartenant au MNS. Ce résultat refléterait selon les auteurs une augmentation de la conscience du membre affecté qui permettrait de diminuer les phénomènes de « non-utilisation acquise » ³⁹⁷. Une autre étude retrouve dans la condition avec miroir l'activation de régions visuelles (Gyrus Temporal Supérieur et Gyrus Occipital Supérieur), régions impliquées dans le traitement de mouvements biologiques. De même, ils n'observent pas d'activation des régions clés appartenant au MNS ³⁹⁸. Ces deux études remettent ainsi en question le rôle du MNS dans l'efficacité de cette thérapie.

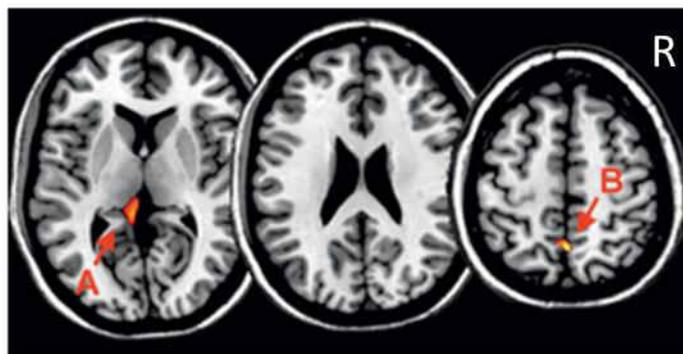


Figure 60. Profil d'activation lors de l'illusion en miroir après un AVC. Issue de ³⁹⁷.

Il a été observé qu'une rééducation basée sur de la thérapie miroir était responsable d'une amélioration de la fonction motrice du membre supérieur (évaluée par le FMS et BBT) avec une amélioration des capacités de coordination et une amélioration des activités quotidiennes (évaluée par la FIM, Functional Independence Measure) chez des patients chroniques post-AVC dans le groupe expérimental en comparaison avec le groupe contrôle ³⁹⁹. Une revue de la littérature récente confirme ces résultats et révèle des preuves modérées en faveur de ces effets ainsi que dans la réduction des déficits moteurs après un AVC. Par

contre, il n'y a pas beaucoup d'évidences concernant son efficacité sur la douleur et la négligence spatiale ⁴⁰⁰.

Ainsi, une réorganisation cérébrale d'un réseau étendu semble être à la base de l'efficacité de la thérapie miroir ⁴⁰¹. Ce réseau implique des régions occipitales, frontales dorsales, des régions du cortex sensorimoteur et du MNS (S1M1, PMC, Cervelet). Cette réorganisation étendue au sein de l'hémisphère affecté et faisant appel à des régions cérébrales de l'hémisphère non affecté, permettrait l'amélioration fonctionnelle observée à la suite de la thérapie. Un modèle a pu être proposé dans cette revue, expliquant les mécanismes à la base de l'efficacité de cette intervention.

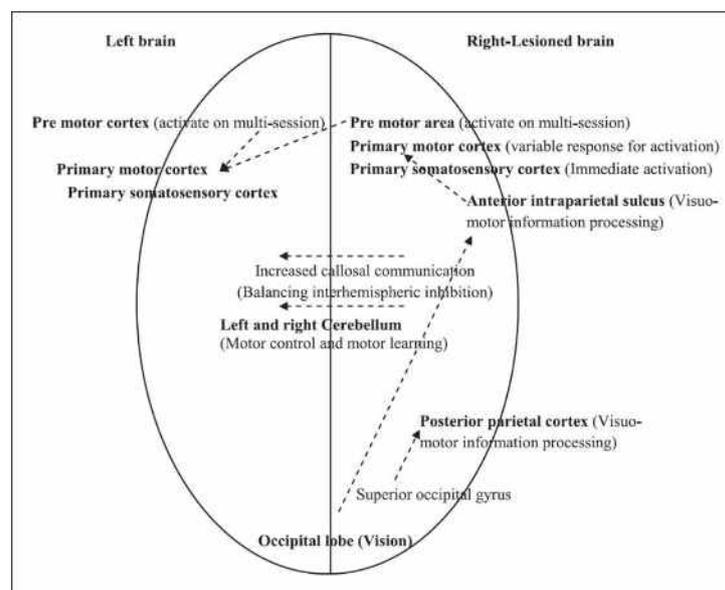


Figure 61. Modèle représentant les mécanismes cérébraux à la base de l'efficacité de la thérapie miroir dans l'AVC. L'exemple qui est pris est le mouvement de la main droite non affectée qui sera perçue comme un mouvement de sa main parétique. Issue de ⁴⁰¹.

4.4.2. La Thérapie basée sur l'Observation de l'Action (TAO)

La thérapie basée sur l'observation de l'action (Action Observation Treatment, AOT) est une approche thérapeutique récente qui repose sur des mécanismes miroirs. En effet, l'observation d'une action réalisée par d'autres personnes active chez la personne qui observe, les mêmes structures cérébrales que celles activées lors de l'exécution réelle du mouvement. Ces régions cérébrales motrices sont recrutées comme si la personne réalisait en temps réel le mouvement ⁴⁰²⁻⁴⁰⁴. Cette technique a tout son intérêt notamment chez des patients avec des parésies sévères, qui ne peuvent pas encore effectuer de mouvements.

L'observation passive d'une action pourrait être utilisée comme facilitatrice de la réorganisation corticale et de la récupération post-AVC en augmentant les performances, celles-ci étant spécifique du muscle sollicité lors du mouvement observé ⁴⁰⁵.

C'est une thérapie qui a montré son efficacité sur la facilitation des apprentissages et l'augmentation des performances d'habilités spécifiques chez les sujets sains mais également chez les patients victimes d'AVC ⁴⁰⁶. Des effets facilitateurs de l'excitabilité corticale ont pu être mis en évidence avec une facilitation du PEM et une diminution de l'inhibition et de la facilitation intra-corticales, spécifique du muscle impliquée dans le mouvement observé ⁴⁰⁷.

Une étude a montré qu'une AOT sur 4 semaines entraînait chez des patients hémiparétiques chroniques post-AVC, une **amélioration fonctionnelle durable** (persistant à 8 semaines) et que celle-ci était plus importante en comparaison avec le groupe de patients contrôle. Cette amélioration était associée à une **augmentation de l'activation** de vPMC bilatéral, du gyrus temporal supérieur (STG bilatéral), de la SMA et du gyrus supramarginal (SMG) controlatéral, régions connues pour appartenir au MNS ⁴⁰⁸.

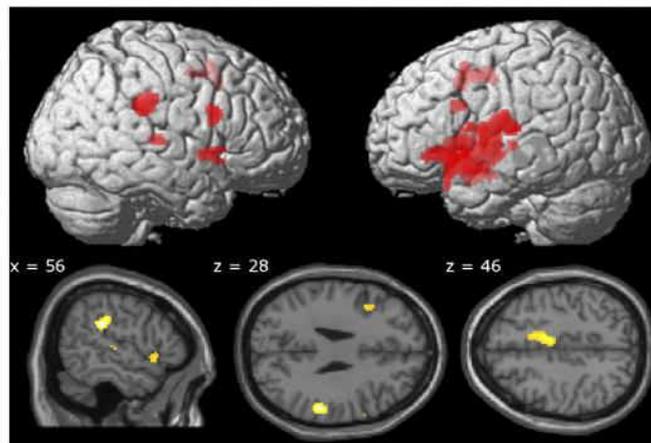


Figure 62. Effet d'une thérapie par action observation sur l'activation cérébrale lors d'une tâche de manipulation d'objets par la main parétique de patients AVC. Issue de ³⁹⁸.

Cette technique a montré un effet préventif non retrouvé avec l'imagerie motrice sur la dépression corticomotrice après immobilisation. En effet, dans cette dernière étude, il a été observé un rétrécissement de la représentation corticale du muscle FDI mesurée en TMS après immobilisation qui est compensée uniquement avec l'AOT ⁴⁰⁹. Cette étude révèle l'existence d'un mécanisme visuo-moteur différent du mécanisme de simulation de l'action qui aurait un effet facilitateur sur la plasticité cérébrale.

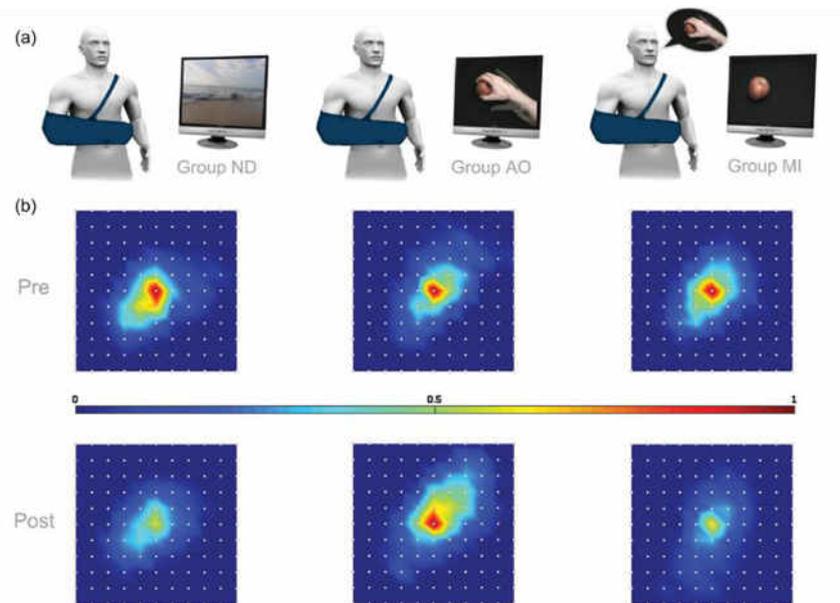


Figure 63. Représentation corticale avant (Pre) et après (Post) immobilisation dans les différents groupes de traitement. L'AOT est la seule thérapie compensatrice de la diminution de la représentation corticale induite par l'immobilisation. Issue de ⁴⁰⁹.

En général, l'AOT est souvent associé à l'imitation. Des sessions d'à peine une demi-heure sont mises en place par les thérapeutes, constituées de période d'observation des actions à réaliser suivie d'une période d'exécution des actions observées ⁴⁰². L'association de l'observation d'une action avec une perspective à la première personne et des exercices d'imagerie motrice semble plus efficace pour recruter des réseaux moteurs ⁴¹⁰.

Il a été observé que l'AOT n'active pas tellement les zones sensorimotrices pures mais plutôt la voie visuelle dorsale et les régions du MNS ^{83,411}. Il a été aussi observé l'activation de régions pariétales (Superior Parietal Lobule, SPL) et du dPMC lors de l'observation d'un mouvement biologique en comparaison avec un mouvement non biologique ; ces deux régions sont substrats de l'encodage du mouvement de pointage et leur réponse à la vitesse de mouvement n'est retrouvée que lorsque le mouvement observé est réalisé par un effecteur biologique ⁴¹². Enfin, une étude a montré une activation somatotopique de régions prémotrice et pariétale lors de l'observation de mouvement de la bouche, de la main et du pied similaire à celle retrouvée pour le cortex moteur primaire. Il y aurait ainsi une représentation somatotopique du mouvement observé dans le PMC. Dans le cas où l'action impliquerait un objet, cette représentation serait également retrouvée dans le cortex pariétal ⁴¹³. Ainsi, l'efficacité de cette technique reposerait sur la réactivation de régions motrices appartenant au MNS facilitant ainsi les phénomènes de réorganisation cérébrale à la base de la récupération motrice post-lésionnelle.

Malgré des effets démontrés sur les performances motrices et sur la réorganisation corticale, les caractéristiques (le temps alloué à l'observation, l'observation d'une vidéo ou d'un acteur -le thérapeute-, la perspective d'observation) optimales de cette thérapie restent encore à établir.

4.4.3. L'Imagerie Motrice (IM)

L'imagerie motrice peut être définie comme la capacité à construire une représentation mentale d'une séquence motrice sans production concomitante du mouvement. C'est un processus qui se construit selon différentes modalités, *sensorielles, visuelles et kinesthésiques* majoritairement. On peut imaginer un mouvement selon différentes perspectives, *interne à la première personne*, en visualisant la scène comme si on était soi-même en train de réaliser le mouvement ou *externe à la troisième personne*, en se visualisant ou en visualisant une autre personne en train de réaliser le mouvement ^{414,415}.

Ainsi, au cours de l'IM, un sujet s'imagine en train de réaliser une action. Ce qui peut paraître difficile à faire au début mais il a été montré que les capacités à imaginer un mouvement augmentait au fur et à mesure de l'entraînement ⁴¹⁶. Malgré des capacités d'IM préservées après AVC ^{417,418}, les patients avec des lésions au niveau de l'hémisphère droit semblent avoir des capacités de congruence temporelle diminuées, avec des temps plus longs pour imaginer un mouvement en comparaison avec des patients avec des lésions à gauche et des sujets contrôles, pouvant être dus à des déficits de mémoire de travail plus importants ⁴¹⁹.

C'est une technique qui a été beaucoup étudiée chez le sujet sain ^{420,421} et avec succès au cours d'entraînements sportifs ⁴²². Des études ont démontré son efficacité dans l'amélioration de l'équilibre chez les personnes âgées ⁴²³ et plus récemment, des effets sur la récupération de patients post-AVC ont été largement démontrés ^{104,424,425}. L'intérêt vient du fait que c'est une pratique non invasive, indolore, sûre et sans aucun coût financier, qui est simple à administrer et qui peut être auto-administrée.

Des études ont montré qu'au cours d'exercices d'IM, les mêmes représentations cérébrales motrices que celles activées lors de l'exécution ou de l'observation de l'action sont activées (Fig.64) ⁴²⁶. Elle faciliterait la préparation du mouvement et sa planification par augmentation des niveaux d'activation du système moteur à l'origine de l'exécution. Il a été démontré une similarité des régions sensorimotrices activées lors de l'exécution, le mouvement passif et l'imagerie mentale d'un mouvement de la main ^{83,427-429}.

Une méta-analyse a permis de mettre en évidence la carte cérébrale des régions impliquées lors de l'IM et retrouve un recrutement étendu du réseau fronto-pariétal, ainsi que l'activation de régions sous-corticales et du cervelet ⁴²⁹. L'activation de M1 reste plus variable. Certains paramètres de réalisation peuvent influencer les régions activées lors de l'IM ; Notamment, la partie du corps imaginé, la modalité utilisée ainsi que la nature des tâches à imaginer vont avoir une influence sur la carte cérébrale obtenue.

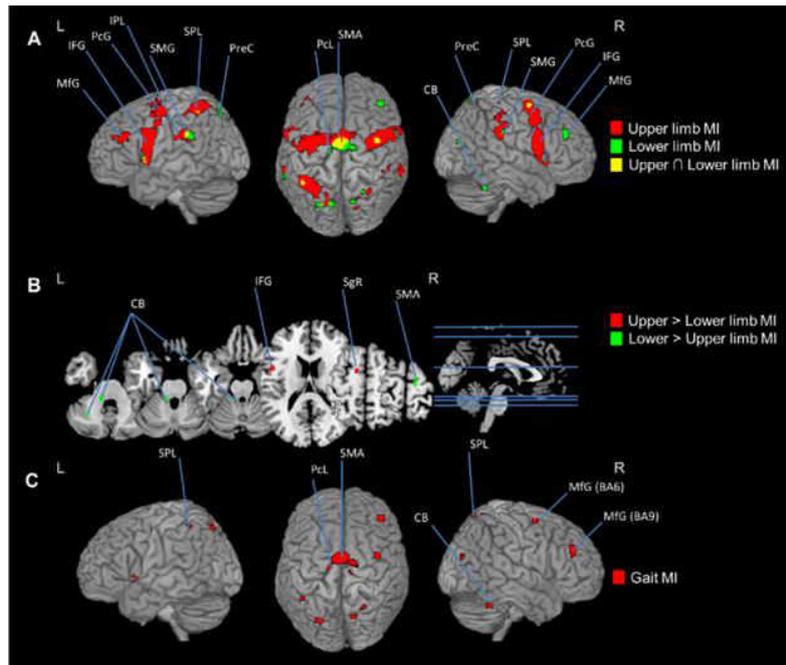


Figure 64. Régions activées lors de l'imagerie motrice de mouvement avec les membres supérieur et inférieur. Issue de 429.

Chez les patients AVC, le pattern d'activation cérébrale obtenu lors de l'IM (activation du cortex sensorimoteur et de régions prémotrices, du gyrus frontal inférieur et du lobule pariétal supérieur) est celui qui se rapproche le plus de celui obtenu lors de l'exécution ⁸³.

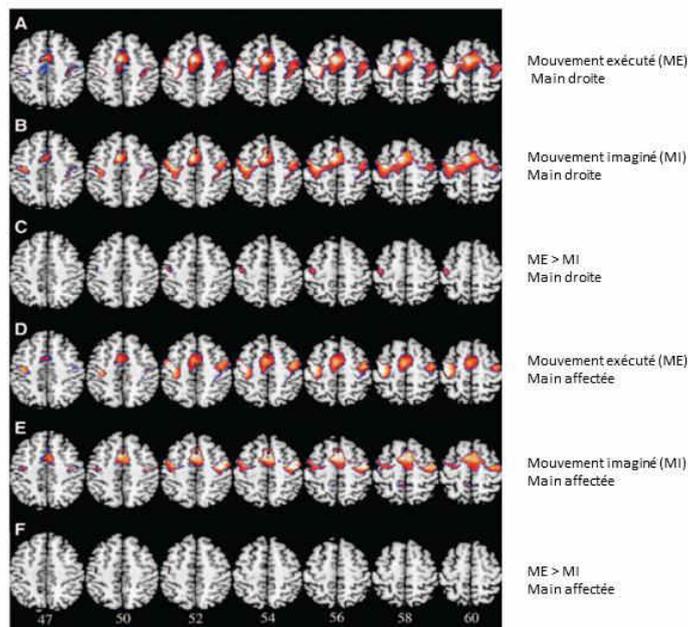


Figure 65. Figure représentant les régions cérébrales activées lors de mouvement exécuté (A,D) et mouvements imaginés (B,E) de la main non affectée droite de sujets sains et de la main affectée des patients AVC et la comparaison des deux types de mouvements (C,F). Figure représentant la similarité des régions cérébrales activées lors des deux types de mouvement. Issue de ⁸³.

La réalisation d'exercices d'IM en parallèle de l'exécution réelle du mouvement active de façon plus importante les régions sensorimotrices en plus du recrutement de régions cérébrales additionnelles telles que le lobule pariétal inférieur (Inferior Parietal Lobule, IPL) et le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), indiquant une modulation de l'activation cérébrale plus importante lors de l'association des deux types d'exercices ⁴³⁰

Des analyses en connectivité cérébrale ont été réalisées afin d'étudier la réorganisation des réseaux cérébraux lors de l'imagerie motrice chez les patients victimes d'AVC ⁴³¹⁻⁴³⁵. En comparaison avec des sujets contrôles, les patients AVC ont une connectivité fonctionnelle effective plus forte au sein du réseau cortical moteur lors de l'IM et une plus forte connectivité effective au sein de l'hémisphère controlésionnel suggérant que l'IM augmente les interactions corticocorticales internes pouvant être à l'origine d'une récupération motrice fonctionnelle de ces patients ⁴³².

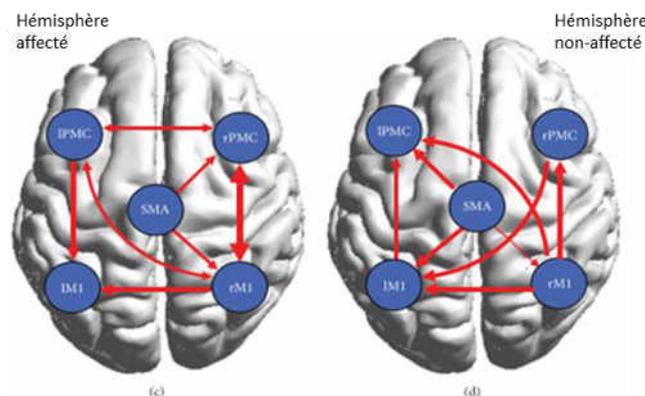


Figure 66. Profil de connectivité fonctionnelle lors du mouvement exécuté (c) et le mouvement imaginé (d) chez les patients victimes d'AVC. L'épaisseur des lignes est proportionnelle à la force des connexions. Issue et modifiée de ⁴³².

Des effets de protocoles d'IM ont pu être mis en évidence sur la plasticité cérébrale et sur la récupération post-lésion. La réalisation d'exercice d'IM d'abduction des doigts est responsable de l'augmentation de la représentation corticale du muscle Abductor Digiti Minimi (ADM) dans les deux hémisphères corrigeant ainsi l'asymétrie inter-hémisphérique existante en post-AVC ³⁰. L'augmentation d'excitabilité corticale de l'hémisphère affecté est similaire à celle obtenue après une contraction volontaire des doigts.

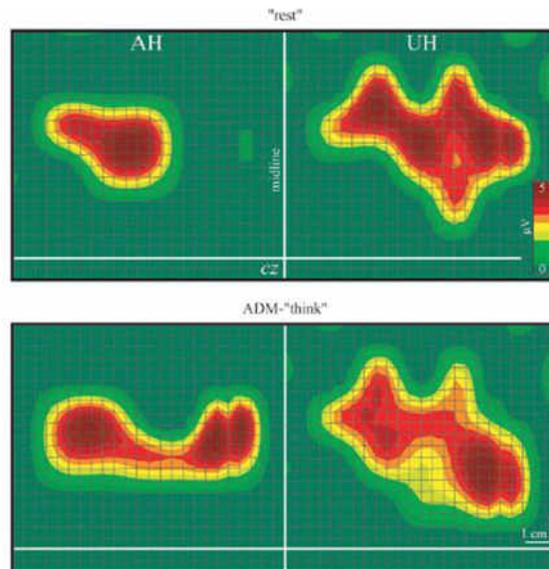


Figure 67. Mise en évidence par cartographie TMS de la facilitation corticale induite par l'imagerie motrice (condition ADM-'think') dans l'hémisphère affecté (AH) et l'hémisphère non affecté (UH). Issue de ³⁰.

Il a été aussi démontré qu'un entraînement de 4 semaines basé sur des exercices d'IM est capable d'induire une réorganisation corticale chez des patients à la phase chronique. Ces changements ont été corrélés à l'amélioration motrice observée et évaluée par l'échelle du FMS.

De nombreuses études ont pu démontrer l'efficacité de l'IM dans l'amélioration des performances et la facilitation des apprentissages ^{29,436}. Une étude réalisée en 2004 démontre les capacités d'un programme d'imagerie mentale d'exercices d'activités quotidiennes à promouvoir le réapprentissage chez les patients victimes d'AVC à la phase aiguë. Ces capacités sont maintenues et transférées efficacement à d'autres habiletés jusqu'à un mois après le programme ⁴³⁷. Un entraînement de 4 semaines avec des sessions quotidiennes de 30 minutes d'IM de différentes tâches entraîne une amélioration de la fonction motrice de patients AVC, avec une amélioration spécifique de la fonctionnalité de l'épaule et du poignet (sous-items de l'échelle FMS) ⁴²⁵.

L'apprentissage moteur induit par un entraînement mental semble être dû à des mécanismes de plasticité cérébrale. Il a été démontré qu'un entraînement moteur par imagerie mentale augmentait les performances motrices de sujets entraînés (Fig. 68A : augmentation de la vitesse d'exécution du mouvement) et que cette augmentation corrèle positivement avec les capacités d'imagerie des sujets. L'entraînement induit également des phénomènes de neuroplasticité. Il provoque une inversion de l'effet normalement induit à savoir une plasticité de type LTP en une plasticité de type LTD (Fig. 68B : diminution de l'amplitude du PEM normalement observée) similaire à celle retrouvée après un entraînement physique ; alors qu'il n'a pas d'effet sur l'effet du PAS₁₀ (Fig. 68C). Cette différence d'effet peut être expliquée par la différence de modulation de M1 au cours des deux types d'entraînements ²⁹⁹.

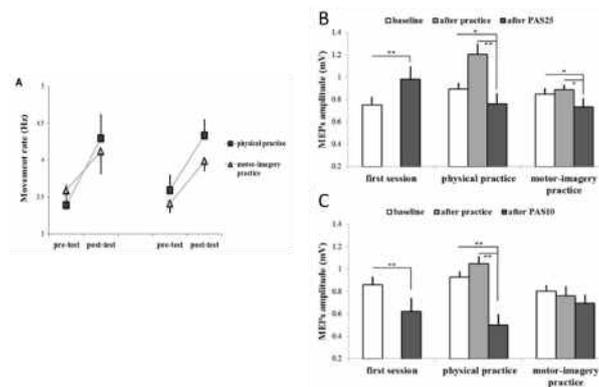


Figure 68. Effets d'un entraînement moteur par imagerie motrice sur les performances motrices (A) et la plasticité cérébrale induite par la PAS (B, sur les phénomènes de LTP et C, sur les phénomènes de LTD). Issue de ²⁹⁹.

L'apprentissage moteur induit par un entraînement mental est cependant moindre en comparaison avec un entraînement physique. Ceci peut être aussi expliqué par le fait que les signaux issus de la représentation mentale du mouvement sont moins précis et fidèle que ceux générés lors de l'exécution réelle du mouvement ²⁹⁹. En effet, l'activation de M1 plus faible pendant l'IM pourrait être expliquée par le fait que pour empêcher l'exécution réelle du mouvement lors de l'IM, il pourrait y avoir une diminution voire une absence de désinhibition des influences inhibitrices issues d'autres régions cérébrale ⁴³⁸.

Des effets facilitateurs de l'excitabilité corticale ont pu être observés lors de l'association d'exercices d'IM à une stimulation électrique périphérique fonctionnelle similaires à ceux observés après contraction musculaire volontaire ³¹. Cette étude révèle le potentiel bénéfique d'un tel type d'association sur la plasticité cérébrale et la récupération motrice post-AVC.

4.4.4. La Réalité Virtuelle (RV)

Les thérapies de réalité virtuelle sont des approches qui sont basées sur des interactions homme-machine qui impliquent des stimulations multimodales (sensorielles, visuelles, auditives et/ou tactiles) en temps réel dans un environnement où a été construit tout un scénario. Ce dernier sollicite et stimule de nombreux canaux sensoriels.

Les thérapies basées sur la réalité virtuelle sont de plus en plus utilisées depuis quelques années pour augmenter les habilités motrices et les capacités cognitives chez les personnes avec des restrictions de participation et d'activité comme à la suite d'un AVC. Ce sont des techniques qui sont sans danger, motivantes et qui sont bien acceptées par les sujets ^{439,440}. L'immersion dans l'EV (environnement virtuel) est d'autant plus importante que les stimuli multimodaux correspondent à la réalité.

Ce type de rééducation se base sur un effet 'bottom-up', c'est-à-dire moduler l'activité d'aires sensorimotrices par des stimulations périphériques et ainsi aider à la réorganisation cérébrale. Les principes de cette rééducation par ce type de technologie sont basés sur les

mécanismes de neuroplasticité dépendante de l'expérience et sur l'apprentissage moteur, également indissociables des concepts de motivation, salience, attention et répétition.

Les EV sont des environnements enrichis qui stimulent la participation du patient et son implication. Cet enrichissement semble promouvoir les fonctions sensorimotrices et l'apprentissage après AVC. Les feedbacks sont tout aussi importants dans ce genre d'environnement qu'ils soient de nature interne (informations perceptuelles et sensorielles) ou externe (par l'utilisation de 'feedbacks' (FB) de performances ou résultats ou encore l'utilisation de FB augmentés) ; ils facilitent l'apprentissage des habilités chez les sujets sains mais également chez les patients ⁴⁴¹. La manipulation des FB visuels d'une main considérée comme à soi, en mouvement semble faciliter l'activation de régions motrices chez des sujets sains et des patients AVC ⁴⁴², La répétition ne semble pas être un concept primordial pour ce type d'interventions. Les stimuli auditifs et surtout la rythmicité des stimuli semblent être un élément clé de l'efficacité des techniques de réalité virtuelle, de même que les stimuli visuels qui améliorent les performances des sujets ⁴⁴³.

Des effets sur la réorganisation cérébrale induite par les entraînements par réalité virtuelle ont pu être observés. Ils permettent la ré-acquisition des habilités motrices après lésion cérébrale. Il a été observé une diminution de l'activation de cortex moteur controlésionnel et une augmentation de l'activation du cortex moteur ipsilésionnel après des interventions ciblant les membres inférieur ^{444,445} et supérieur ⁴⁴⁶ chez des patients AVC en phase chronique. Cette réorganisation était associée à une amélioration fonctionnelle. Des changements de connectivité fonctionnelle ont été également observés à la suite de ce type d'entraînements ⁹².

L'efficacité d'une thérapie intensive basée sur la RV pendant 3 semaines a été également démontrée sur la fonction motrice de 8 patients hémiparétiques chroniques. Ces effets persistaient jusqu'à une semaine post-intervention et étaient corrélés à des scores plus élevés au Jebsen Test of Hand function ¹²⁸. Un système de RV tactile a été développé et testé sur 8 semaines chez des patients AVC. Son efficacité est démontrée et est reflétée par une amélioration fonctionnelle motrice fine de ces patients post-intervention ⁴⁴⁷.

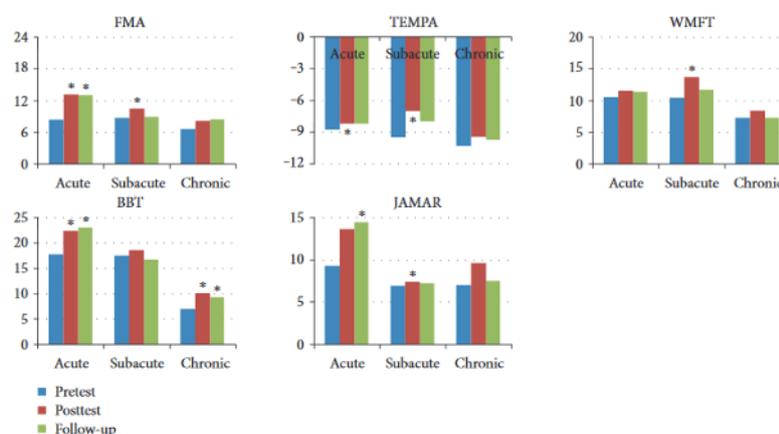


Figure 69. Effets d'une thérapie par RV sur la fonction motrice de patients à différents stades de leur AVC. Issue de ⁴⁴⁷.

De façon générale, il n'y a pas de grande différence en terme de résultats sur la récupération motrice lors de la comparaison entre thérapies par réalité virtuelle et thérapie conventionnelle. Malgré une tendance à un effet de supériorité, les études décrivant des améliorations sont réalisées avec des patients aux déficits légers.

Il n'existe pas à ce jour de protocoles de réalité virtuelle standardisés pour la rééducation post-AVC. Différentes interventions ont produit différents effets en terme de réorganisation cérébrale et d'efficacité clinique qui rendent difficilement généralisables les effets obtenus⁴⁴³. De plus, la complexité technique de cette technologie et l'utilisation d'environnements complexes aux multiples stimuli rendent difficile l'étude des mécanismes qui sous-tendent leur efficacité et limitent leur utilisation en pratique courante. Cependant, le bénéfice potentiel de ce type d'interventions n'est pas à négliger et des recherches sont en cours pour développer ces technologies et évaluer leur efficacité.

4.4.5. La Rééducation Assistée par Robot

Comme présenté dans le chapitre précédent, les robots de rééducation en étant associés à la rééducation conventionnelle, permettent d'améliorer l'état du patient, de diminuer son temps de rééducation tout en fournissant une évaluation objective en temps réel de ses performances^{17,197,206}. Ces dispositifs sont en général très bien tolérés et acceptés par les patients. Leur utilisation a connu une augmentation exponentielle ces vingt dernières années^{179,259}.

Ces machines robotisées ont été développées pour permettre des mouvements non contraints du membre supérieur à travers la répétition d'exercices spécifiques, parfois des entraînements intenses à l'aide d'exercices orientés vers un but précis. Leur efficacité a été démontrée dans l'entraînement et la rééducation de la marche^{199,448}.

De plus en plus, ils démontrent leur intérêt en rééducation puisque responsables d'une amélioration de la récupération post-AVC lorsqu'associés à une rééducation conventionnelle^{205,211,449,450}. Le robot Bi-Manu-Track, qui permet un entraînement passif et actif du bras et du poignet de façon bilatérale a démontré un effet significatif sur la réduction de la spasticité et la douleur de patients AVC chroniques sévères⁴⁴⁹.

Ces robots ont beaucoup été testés en phase chronique, à la période post-AVC où la récupération est ralentie, ces outils arrivent quand même à prouver leur utilité puisque responsables de modulation de phénomènes de plasticité cérébrale et d'améliorations des capacités motrices.

Un effet d'un entraînement de 8 semaines avec l'Armeo®Spring sur la plasticité cérébrale a pu être démontré chez des patients inclus à 2 mois de leur AVC. Une augmentation significative sur la plasticité cérébrale évaluée par la technique du PAS a pu être observée avec une diminution de l'inhibition inter-hémisphérique. Ces effets sur la plasticité cérébrale

dépendent de l'état d'excitabilité basale et sont faits en parallèle d'améliorations cliniques évaluées par les scores de FIM (Functional Independence Measure), de FMS et par des mesures cinématiques d'amplitudes de rotation de l'épaule et de flexion/extension du coude 302.

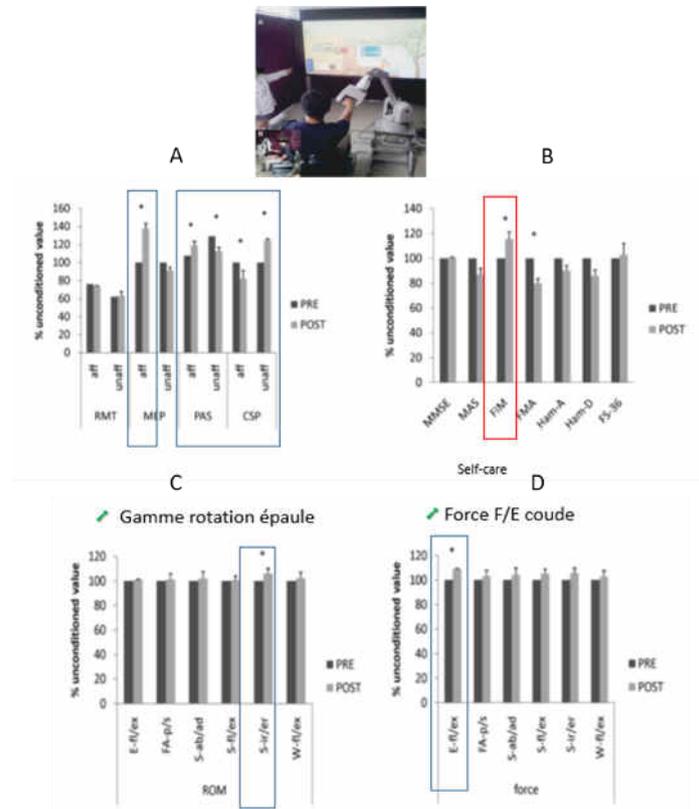


Figure 70. Effets d'un entraînement de 8 semaines de patients hémiplegiques chroniques sur des paramètres électrophysiologiques (A) et cliniques (B,C,D). Issue de 302.

Frisoli et al. ont testé l'efficacité sur la fonction motrice d'un exosquelette robotisé doté d'un système de compensation chez des patients chroniques après un AVC sur une tâche de pointage de cible 206. Une amélioration significative du temps d'exécution, de la finesse du mouvement (Fig. 71A), des scores cliniques (FMS) a été observée et se maintient à 5 mois (Fig. 71C). Ces résultats décrivent des améliorations qui sont transférés efficacement aux activités quotidiennes (Fig. 71B, ADL tasks).

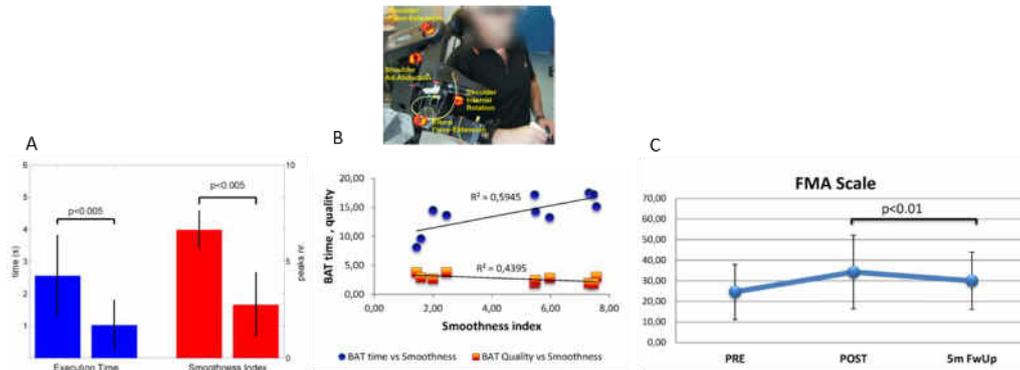


Figure 71. Effets d'un entraînement robotique sur différents paramètres évaluant le membre supérieur après AVC. Issue de 206.

D'autres études évaluant l'efficacité de différents dispositifs robotiques ont été publiées. 23 patients en phase chronique avec des déficits légers à modérés ont été entraînés à l'aide d'exercices avec l'Armeo@Spring¹²⁶. Un effet significatif d'amélioration a pu être observé sur l'ensemble des échelles utilisées évaluant la fonction, la structure et l'activité. Cet exosquelette démontre son efficacité surtout dans le transfert aux activités de la vie quotidienne. Un effet significatif d'un entraînement sur trois semaines à l'aide de deux dispositifs robotiques (un ciblant le coude et l'autre le poignet) associé à une rééducation conventionnelle quotidienne de 45 minutes a pu être mis en évidence chez des patients en phase chronique. En effet, ils ont observé une augmentation significative des scores aux échelles cliniques (FMS), de la force produite et des mesures cinématiques pour le premier et une augmentation significative des scores cliniques et de l'étendue de déplacement pour le deuxième. Ces robots permettraient ainsi une récupération progressive de la fonction du membre supérieur d'abord au niveau proximal puis à un niveau plus distal²⁰⁵.

Malgré l'efficacité prouvée dans certaines études, les thérapies assistées par robots ont surtout démontré un effet bénéfique lorsqu'associées à la physiothérapie conventionnelle ou d'autres interventions à la phase subaiguë. L'effet de supériorité par rapport à ces techniques reste encore à démontrer. Les revues actuelles de la littérature sont en faveur de l'utilisation de la thérapie assistée par robot pour améliorer la fonction motrice après AVC mais plus en tant qu'intervention adjuvante et complémentaire de la physiothérapie conventionnelle. Les développements futurs permettraient peut-être de mettre en évidence un effet de supériorité par rapport aux thérapies existantes^{17,199}.

4.4.6. Les Stimulations Cérébrales Non-Invasives (SCNI)

Ces techniques, en plus d'être utilisées comme outils d'évaluation (cf partie précédente), permettent également de moduler l'excitabilité corticale et de potentialiser les phénomènes de plasticité cérébrale. De nombreuses études démontrant ces capacités ont été publiées^{265,451,452}.

Il existe différents types de SCNI ; celles-ci utilisant un courant galvanique continu comme la tDCS (transcranial Direct Current Stimulation, stimulation transcrânienne par courant continu) ou un courant magnétique comme la rTMS (repetitive Transcranial Magnétique Stimulation ou Stimulation magnétique transcrânienne répétitive) ou encore la PAS (Paired Associative Stimulation ou stimulation associée couplée). Différents protocoles de neuromodulation ont été développés, différant en termes de paramètres de stimulation utilisés (Intensité de stimulation, durée du protocole, fréquence de stimulation, nombre de sessions proposées).

Selon qu'elles soient appliquées de manière simultanée ou consécutive à une autre approche (électrophysiologiques ou de neuroimagerie), les SCNI sont dites « on-line » ou « off-line ». Dans le premier cas, elles sont utilisées pour quantifier, interférer et moduler les différents processus cérébraux. Dans le deuxième, le principe sera de faciliter ou d'inhiber de manière plus ou moins persistante les mécanismes de LTP/LTD au niveau du cortex stimulé ⁴⁵³.

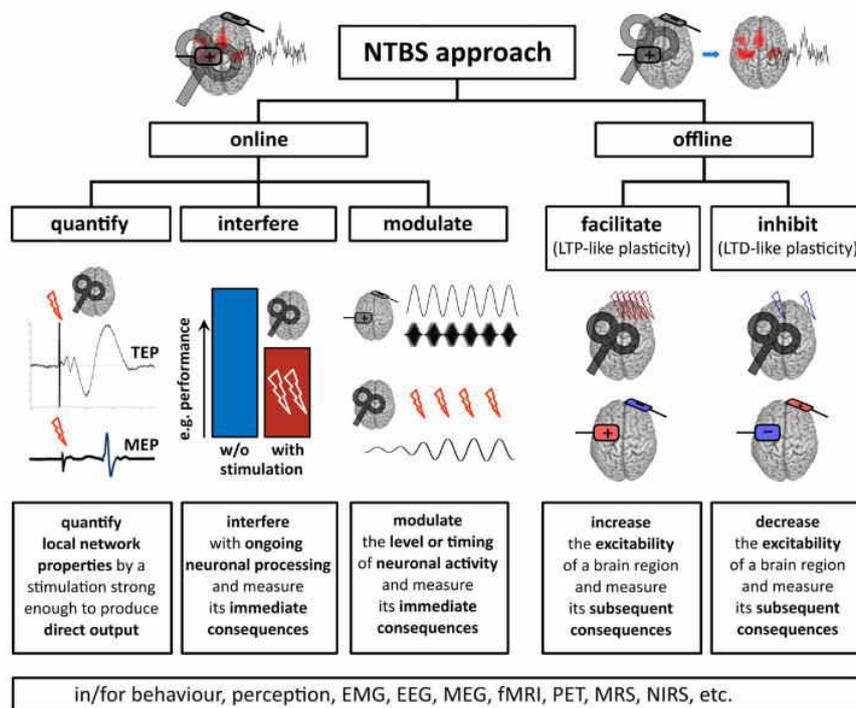


Figure 72. Les principales approches expérimentales utilisant les SCNI et leurs utilisations. Issue de ⁴⁵³.

Comme dans la partie précédente, nous nous concentrerons sur les SCNI utilisant un courant magnétique, la rTMS et la PAS et un bref descriptif sera fait sur les effets d'autres techniques de neuromodulation.

4.4.6.1. La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (rTMS)

Dans les années 90, il a été montré qu'appliquée de manière répétée, la TMS était capable de modifier l'excitabilité corticale. Ainsi, des stimulations magnétiques à haute fréquence (≥ 5 Hz) sont capables d'induire une augmentation de l'excitabilité corticale ⁴⁵⁴, on parle alors de

facilitation alors que des stimulations basse fréquence (≤ 1 Hz) sont responsables d'une diminution de cette dernière ⁴⁵⁵, on parle d'inhibition. Etant donné ces effets, de nombreux protocoles de stimulations de type rTMS ont pu être développés et ont démontré un potentiel de neuromodulation, notamment dans la rééducation post-AVC ^{23,456}.

La rTMS dans la rééducation post-AVC peut ainsi permettre de réduire le déséquilibre inter-hémisphérique en inhibant l'hémisphère non-affecté ou en 'boostant' l'excitabilité de l'hémisphère affecté et donc la récupération du membre atteint.

Des études ont pu démontrer que l'inhibition du cortex moteur controlésionnel par rTMS pouvait induire l'amélioration des performances motrices de la main affectée de patients à la phase subaiguë d'un AVC sous-cortical (Fig. 73C : augmentation des performances cinématiques lors de mouvements des doigts et de saisie). Cet effet est associé à la diminution de l'hyperactivité de régions controlésionnelles dont M1 (Fig. 73B) ⁴⁵⁷.

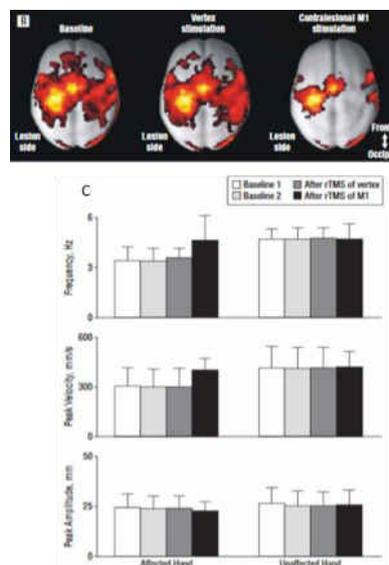


Figure 73. Effets d'une session de rTMS inhibitrice du M1 controlésionnel sur l'activation cérébrale (B) et les performances motrices de patients à la phase subaiguë d'un AVC. Issue de ⁴⁵⁷.

Cet effet est également observé à la phase chronique avec une diminution de l'excitabilité corticale mesurée en TMS associée à une augmentation des performances motrices ; cette dernière étant corrélée à une diminution de l'inhibition transcaleuse ⁴⁵⁸.

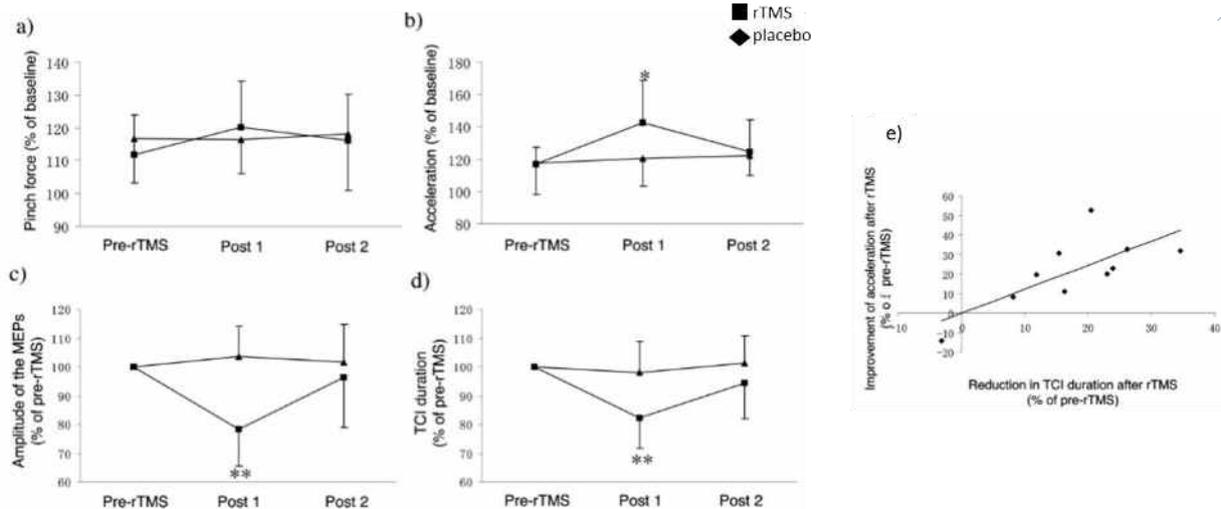


Figure 74. Effets de la rTMS à la phase chronique de l'AVC sur les performances motrices (a,b) ; l'excitabilité corticale (c,d) et la corrélation existante entre l'augmentation des performances motrices et la diminution de l'inhibition transcaleuse (TCI). Issue de ⁴⁵⁸.

La rTMS peut cibler des régions cérébrales autres que M1 controlésionnel. Une rTMS facilitatrice au niveau de M1 ipsilésionnel entraîne une amélioration fonctionnelle associée à une diminution de l'hyperactivité controlésionnelle ⁴⁵⁹. Cette observation a été faite uniquement chez les patients avec une lésion sous-corticale. Wang et collaborateurs ont comparé les effets d'une rTMS inhibitrice ciblant M1 ou le cortex prémoteur dorsal (dPMC) controlésionnels sur la fonction motrice post-AVC. La stimulation de M1 donne des résultats similaires à ceux présentés précédemment. Concernant le dPMC, les effets de sa stimulation dépendent de la sévérité du déficit moteur des patients, avec un effet bénéfique lorsque les patients sont très déficitaires et un effet potentiellement délétère chez les patients moins affectés ⁴⁶⁰.

La rTMS inhibitrice au niveau de M1 controlésionnel diminue son excitabilité corticale chez les patients chroniques en post-AVC, améliore les performances cinématiques et la coordination lors d'une tâche complexe d'atteinte d'objets. Cette étude révèle l'implication plus importante de cortex moteur controlésionnel lors de la réalisation de tâche complexe par des patients AVC ⁴⁶¹.

La rTMS a été testée surtout en phase chronique mais il a été prouvé que cette dernière était plus efficace chez les patients jeunes ⁴⁶² et en cas d'AVC sous-cortical ⁴⁶³.

Cette technique a été aussi utilisée pour traiter d'autres symptômes, notamment la spasticité en phase chronique post-AVC. L'association d'une thérapie conventionnelle avec 10 sessions de rTMS inhibitrice ciblant le M1 controlésionnel est responsable d'une diminution significative de la spasticité évaluée par l'échelle d'Ashworth ⁴⁶⁴. Un protocole de rééducation sur 2 semaines consistant en l'association d'injections de toxine botulique au niveau des muscles spastiques, d'une thérapie rééducative intensive et rTMS basse fréquence, a montré son efficacité dans la réduction de la spasticité et l'amélioration de la fonction motrice évaluée par la FMS ⁴⁶⁵. Ces effets persistaient à 4 semaines post-intervention.

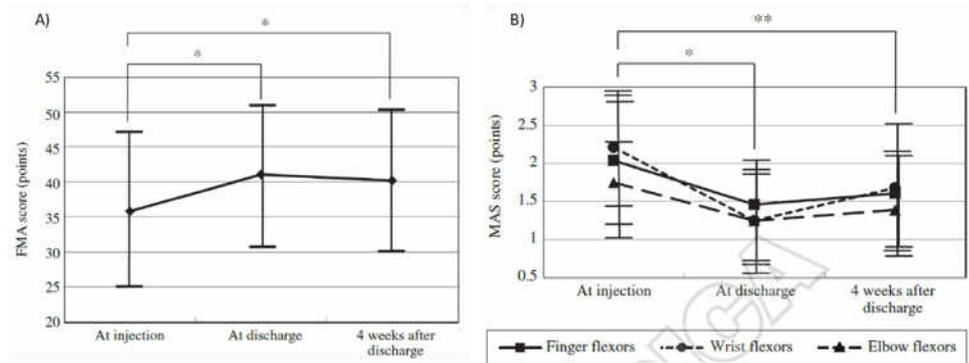


Figure 75. Effets d'une thérapie combinant des injections de toxine, une rTMS basse fréquence et une rééducation intensive sur la fonction motrice (A) et la spasticité (B) de patients en phase chronique d'un AVC. Issue de ⁴⁶⁵.

Beaucoup d'études ne retrouvent pas de corrélation entre les effets observés de la rTMS sur l'excitabilité corticale et les résultats moteurs ^{457,460}, ce qui pousse à se poser la question sur la relation existante entre les changements électrophysiologiques qui se déroulent après les stimulations et les effets sur les performances motrices.

La majorité des articles étudiant les effets de la rTMS montrent un vrai potentiel dans l'amélioration de la fonction motrice post-AVC. Malgré ça, certains essais négatifs existent et une revue Cochrane de 2013 ne permet pas de conclure de façon définitive sur l'efficacité de cette technique de stimulation ⁴⁶⁶. Ce résultat peut être dû à la différence existante entre les études en terme de paramètres TMS utilisés dans les protocoles de stimulation et le biais pouvant exister sur l'absence de publication des essais négatifs ¹¹.

4.4.6.2. La Paired Associative Stimulation (PAS)

La PAS repose sur le postulat de Hebb (1949) et le principe de plasticité synaptique associative comme décrit dans le chapitre précédent.

Stephan & collaborateurs ont démontré pour la première fois en 2000, que le couplage d'un seul stimulus électrique appliqué au niveau d'un nerf périphérique (le nerf médian) avec un pulse TMS en regard de l'aire corticale du muscle (Fig.37) était responsable d'un changement rapide (en moins de 30 minutes), durable (60 minutes), réversible et topographiquement spécifique de l'excitabilité des cortex moteur et sensoriel ^{293,294}.

Depuis, plusieurs études ont confirmé les effets de cette technique de SCNI sur l'excitabilité corticale ^{26,293,294,303}. L'effet du PAS serait augmenté chez les sujets pratiquant une activité physique régulière en comparaison avec des sujets sédentaires ³². De même, une contraction locale isométrique du muscle ipsilatéral en parallèle d'une PAS au niveau du muscle fléchisseur radial du carpe (FCR) a été montré comme augmentant l'étendue et la spécificité des changements d'excitabilité corticale induits par la PAS ainsi qu'une diminution de la variabilité des effets observés ⁴⁶⁷.

Ces résultats ont été confirmés plus tard par notre équipe, qui a évalué l'effet d'une session unique de PAS appliquée au muscle extenseur radial du carpe (ECR) sur l'excitabilité corticale de 17 sujets sains ainsi que 2 patients, 5 mois après leur AVC (Fig.76). Les résultats ont démontré une augmentation rapide, durable, réversible et topographiquement spécifique de l'excitabilité corticale ainsi qu'une diminution du seuil moteur au repos (rMT) du muscle étudié suggérant un effet sur l'excitabilité membranaire à ajouter au mécanisme LTP-Like connu de cette technique ²⁶. Ses effets ont été retrouvés chez des patients victimes d'AVC sous-cortical, à 5 mois également à 12 mois de leur AVC ²⁵. Par contre aucune différence significative en termes de fonction motrice n'a été observée.

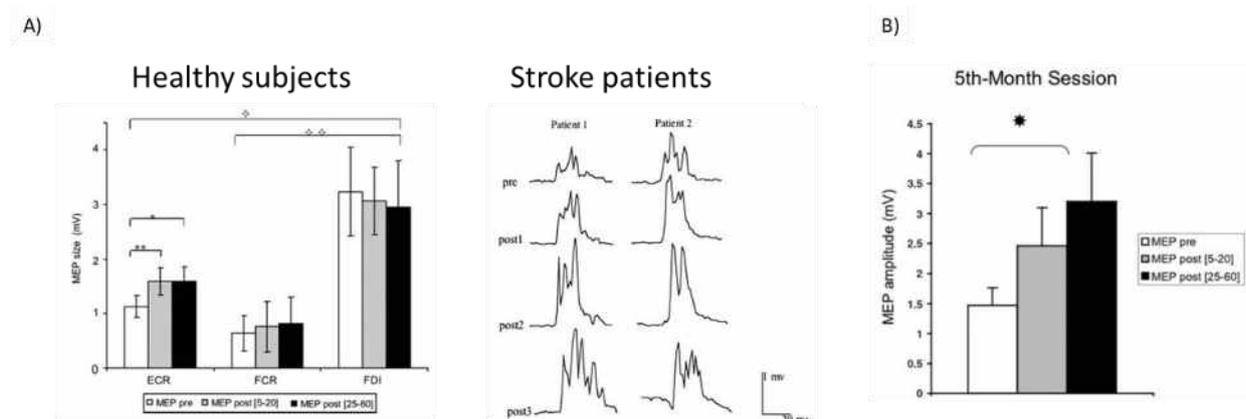


Figure 76. Effet d'une session unique de 'Paired Associative Stimulation' chez des sujets sains et des patients post-AVC. Issue et adaptée de ^{25,26}.

Suite à ces résultats, un protocole évaluant l'effet de sessions répétées de la PAS sur l'excitabilité corticospinale de patients victimes d'AVC a été mis en place ²⁷. CIPASS, est un protocole randomisé, en double aveugle, contre-placebo qui a évalué chez 24 patients l'effet de 5 jours de stimulations de type PAS appliquée au muscle ECR sur l'excitabilité corticale évaluée par la variation de surface de PEM ainsi que sur le déficit moteur évalué par l'échelle du Fugl-Meyer du membre supérieur. Aucune différence d'excitabilité corticale ou de variation de la fonction motrice n'a pu être mise en évidence en comparaison avec la technique placebo. Les patients ayant le plus facilité sont ceux qui avaient un faible niveau d'excitabilité corticale (fig.77). Cet essai négatif reflète la variabilité de l'effet du PAS et l'absence de sa généralisation à une population. Cette étude ainsi que d'autres démontrent la variabilité inter- et intra-individuelle de réponse à cette technique ^{303,304,468} et démontrent la nécessité de distinguer les patients répondeurs et des non-répondeurs ainsi que leurs caractéristiques afin de pouvoir mieux cibler les patients à terme.

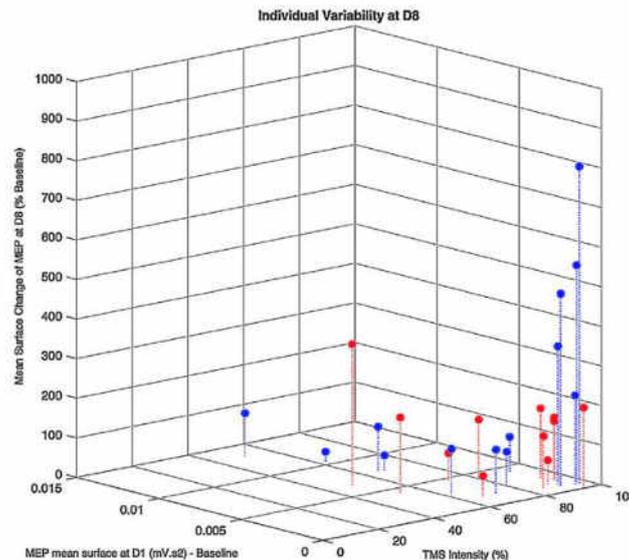


Figure 77. Figure représentant la variabilité inter-individuelle de la variation de surface des PEM évaluée au jour 8, en prenant en considération la surface du PEM au jour 1 et les intensités de stimulation TMS utilisées pendant la PAS. Issue de ²⁷.

Une méta-analyse récente a confirmé les effets potentialisateurs sur l'excitabilité corticale de sujets sains ²⁹¹. Ces effets sont considérés comme stables, reproductibles et durables (jusqu'à 90 minutes). Une autres étude n'a pas été en mesure de confirmer ces résultats et n'a pas mis en évidence de paramètres pouvant réduire la variabilité des effets observés après des interventions de type PAS ⁴⁶⁹.

Plus récemment, une technique de PAS inter-hémisphérique, cortico-corticale (ihPAS) a été développée afin de moduler la connectivité inter-hémisphérique exagérée et donc anormale et promouvoir la plasticité cérébrale et la récupération fonctionnelle après un AVC en phase chronique ⁸¹. Cette technique reposant sur un mécanisme type 'STDP-like' permettrait de cibler de façon plus spécifique et précise la balance inter-hémiphérique post-AVC. Les résultats de cette étude sont attendus et permettraient de connaître le potentiel thérapeutique de cette technique.

4.4.6.3. Autres protocoles de SCNI

La stimulation type theta burst (TBS)

La TBS est un type de rTMS. Elle consiste à délivrer des trains de stimulation de type rTMS de 50 Hz de façon répétée à une fréquence de 5 Hz. Délivrée de manière intermittente, celle-ci entraîne des effets facilitateurs de l'excitabilité corticale, on parle d'iTBS. Délivrée de manière continue, celle-ci entraîne une inhibition, on parle alors de cTBS. Cette technique a été développée pour contrebalancer le déséquilibre inter-hémisphérique qui se produit en post-AVC et a montré des effets bénéfiques sur la récupération ^{11,23}.

Testée chez des patients en phase chronique, l'iTBS appliquée au niveau de l'hémisphère ipsilésionnel entraîne une diminution des temps de réaction associée à une augmentation de

l'amplitude des PEM et de l'aire sous la courbe en intensité mesurés par TMS ⁴⁷⁰. Chez des patients victimes d'AVC sous-corticaux, un entraînement moteur après iTBS de M1 ipsilésionnel améliore la cinétique de préhension et est associée à une augmentation de l'excitabilité de M1. Cependant, Il a été observé que l'entraînement post-cTBS de M1 controlésionnel entraînait une diminution des scores moteurs associée à une diminution de l'excitabilité corticale ipsilésionnelle ⁴⁷¹. Un essai randomisé contre-placebo ne retrouve pas cet effet sur la fonction motrice de patients chroniques ⁴⁷².

Il a été démontré une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle entre M1 ipsilésionnel et les aires motrices bilatérales après stimulation du M1 ipsilésionnel de patients en phase aiguë de l'AVC avec une stimulation facilitatrice TBS intermittente sur 5 jours consécutifs ⁴⁷³. Cette augmentation de connectivité fonctionnelle au sein du réseau moteur a été associée à une augmentation de la force de préhension de ces patients. Le mécanisme à l'origine de ces bénéfices pourrait être la levée du diaschisis qui peut être facilitée par La TBS.

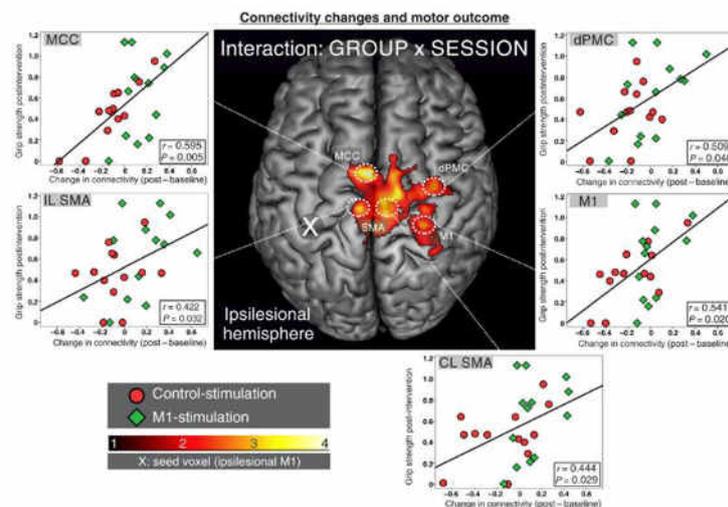


Figure 78. Changements de connectivité fonctionnelle au sein du réseau moteur associés à des améliorations fonctionnelles observées après stimulation facilitatrice de M1 ipsilésionnel par iTBS. Issue de ⁴⁷³.

Malgré des effets bénéfiques potentiels démontrés, aucune conclusion n'a été tirée sur l'utilisation de cette technique en routine clinique.

La stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS)

La tDCS consiste en l'application pendant une certaine durée, d'un courant électrique de faible intensité (1 à 2 milliampères) entre deux électrodes (une active, en regard de l'aire à stimuler et une de référence) placées sur le scalp. La tDCS utilisant une anode entraîne une augmentation de l'excitabilité corticale alors celle utilisant une cathode entraîne une diminution de cette dernière ⁴⁷⁴. Les mécanismes à la base de l'efficacité de cette technique seraient des modifications de l'efficacité synaptique par des phénomènes de plasticité cérébrale de type LTP/LTD-like ^{209,456}.

Un bénéfice a pu être observé lors de l'association de la tDCS avec un robot de rééducation sur la dextérité et la régularité du mouvement de patients chroniques post-AVC⁴⁷⁵. En session unique, une tDCS anodale de M1 ipsilésionnel entraîne chez des patients chroniques, une augmentation durable de l'excitabilité corticale associée à une amélioration des performances motrices⁴⁷⁶. Les mêmes effets ont été observés dans le cas de sessions de tDCS anodique associée à des stimulations périphériques nerveuses, répétées sur 5 jours chez des patients en phase aiguë⁴⁷⁷ et dans le cas de sessions de tDCS anodique et cathodique répétées pendant un mois chez des patients chroniques victimes d'AVC sous-corticaux⁴⁷⁸.

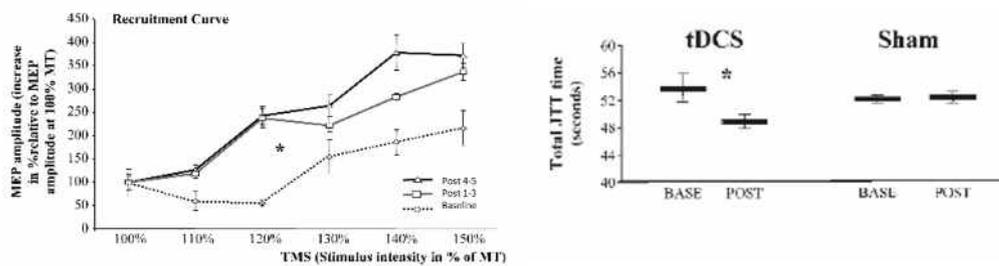


Figure 79. Effets d'une tDCS anodale au niveau de M1 ipsilésionnel sur l'excitabilité corticale évalués par la courbe en intensité (à gauche) et sur la fonction motrice évaluée par le Jebsen-Taylor Hand Function Test (JTT). Issue de⁴⁷⁶.

Une méta-analyse récente retrouve un effet de supériorité de cette technique par rapport à une stimulation placebo sur la récupération motrice post-AVC⁴⁷⁹. Cette efficacité a été retrouvée dose-dépendante et fonction de différents paramètres notamment de l'intensité de stimulation et de la densité du courant utilisé. Une autre méta-analyse conclut sur le fait que le tDCS cathodale est le traitement le plus prometteur pour améliorer les capacités à réaliser des activités quotidiennes⁴⁸⁰.



PARTIE II
PROBLÉMATIQUES
ET
OBJECTIFS

De nombreuses questions restent posées à la suite de cette partie sur l'état de l'art concernant l'évaluation et la rééducation de patients victimes d'AVC.

Malgré les résultats prometteurs qui existent sur les techniques de rééducation innovantes citées ci-dessus et leurs potentiels « neuromodulateur », beaucoup reste à faire pour pouvoir les intégrer en routine clinique. Notamment, de mettre en évidence des effets cérébraux, en parallèle d'effets comportementaux moteurs. De plus, le choix de la mesure adaptée pour évaluer ces effets nécessite de prendre en considération plein de facteurs, notamment les propriétés psychométriques des mesures, leur éventuel effet plafond/plancher ainsi que la sensibilité des mesures à de faibles changements.

Dans les chapitres suivants, je vais présenter les différents protocoles sur lesquels j'ai pu travailler au cours de ma thèse. Chacun des protocoles a permis de tester un outil d'évaluation spécifique et/ou une technique de rééducation « innovante » dont l'efficacité reste à prouver.

L'objectif de l'étude 1 était de mettre en évidence chez des sujets sains grâce à l'IRMf, le potentiel neuromodulateur cérébral de stimuli simples représentant des mains réelles et virtuelles en mouvement. Toujours chez des sujets sains et par des analyses en IRMf au repos, l'objectif de l'étude 4, était d'étudier le potentiel d'une molécule pharmacologique de type Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN) à moduler l'activité et la connectivité cérébrale des participants inclus.

Concernant l'étude 2, l'objectif était d'évaluer l'éventuel intérêt thérapeutique de l'association d'exercices d'imagerie motrice de mouvements d'extension du poignet parétique à une SCNI type PAS chez des patients hémiplegiques à la suite d'un AVC, en utilisant notamment des mesures goniométriques d'amplitudes articulaires. Et, étant donné les recommandations récentes¹²² sur l'utilisation de mesures cinématiques robotiques pour une évaluation plus objective de patients avec des déficits moteurs, l'étude 3 s'est concentrée sur l'étude de l'effet d'apprentissage et des propriétés psychométrique de paramètres cinématiques obtenue avec l'orthèse de rééducation Armeo@Spring.

Enfin, l'objectif de l'étude 6 était de mettre en évidence les corrélats neuronaux, électrophysiologiques et cliniques de la spasticité développée par des patients victimes d'AVC à la phase subaiguë. Ceci dans le but ultérieur de comparer l'effet sur la récupération motrice de deux pharmacologiques anti-spastiques - la toxine botulique de type A et le Baclofène - sur la récupération motrice de ces patients. Cette dernière a été précédée par une étude plus méthodologiques (étude 5), utilisant les images IRM obtenues avec les patients de l'étude 6. L'objectif était d'évaluer l'effets de différentes stratégies de traitement d'images sur les résultats obtenus. Ceci dans le but d'orienter les analyses ultérieures lorsqu'on a affaire à ce type de population, présentant des lésions cérébrales.



PARTIE III
PROTOCOLES
À
L'ÉTUDE

5. Etude 1 : Protocole de Réalité Virtuelle

Etude en IRMf de l'effet de l'Action, Observation et Imitation d'une main virtuelle en mouvement sur l'activation cérébrale de sujets sains.

5.1. Introduction

Parmi les techniques de rééducation existantes et innovantes, celles basées sur la théorie de la simulation sont prometteuses ⁴²⁶. Les paradigmes de Réalité Virtuelle (RV) se sont considérablement développés depuis quelques années. Les systèmes proposent un Environnement Virtuel (EV) réaliste, interactif et motivant qui procure des sensations de réalité et d'agentivité chez le sujet ^{445,481-483}. Les stimulations multisensorielles présentées sont responsables de la modulation de l'activité de régions cérébrales multiples et peuvent permettre d'induire une réorganisation corticale et des changements d'excitabilité corticale de nombreux réseaux cérébraux ^{439,484,485}.

Les thérapies rééducatives basées sur l'observation de l'action et l'imitation peuvent utiliser ce type d'environnements et reposent sur des mécanismes miroirs ⁴⁰²⁻⁴⁰⁴. Il a été montré que lorsqu'on observe une action ou qu'on l'imité, des régions cérébrales qui appartiennent au système de neurones miroirs (*Mirror Neuron System, MNS*) sont activées. Système initialement découvert chez le macaque ⁴⁸⁶ et qui est constitué chez l'Homme de neurones appartenant entre autre, au *cortex prémoteur ventral (ventral Premotor Cortex, vPMC)*, à la *Pars opercularis (BA44)* et au *lobule pariétal inférieur (Inferior Parietal Lobule, IPL)* ⁴⁸⁷. Les neurones de ces régions sont actifs lors de l'exécution d'une action mais également lors de l'observation de cette action réalisée par une tiers personne ^{488,489}. Ainsi, ce système semble être impliqué dans les traitements cérébraux relatifs à soi et aux autres. Rôle également assuré par des régions appartenant au *réseau de Mode par Défaut (Default Mode Network, DMN)*. Notamment, le *complexe Precuneus / Cortex Cingulaire postérieur (Precuneus / posterior Cingulate Cortex, Pcu/pCC complex)* qui en est un nœud important et est connu pour ses rôles dans les traitements cognitifs internes et dans la cognition sociale ⁴⁹⁰⁻⁴⁹³. Cependant, leur rôle dans d'autres fonctions notamment sensorimotrices restent encore assez mal connus. Ce complexe semble avoir une forte connectivité avec des régions appartenant au *réseau de l'action/observation (Action Observation Network, AON)* et au réseau *MNS* ^{494,495}. Il a été démontré récemment l'implication des structures du *DMN* dans le traitement des paramètres cinématiques d'un mouvement biologique humain ⁴⁹⁶ et une hyperactivation du *complexe Pcu/pCC* lors d'un apprentissage par imitation ⁴⁸⁵. Un pattern différentiel de connectivité

fonctionnelle semble exister au sein de ce complexe^{494,497,498}. Par exemple, la partie dorsale correspondant plus au *Pcu*, semble être impliquée dans les comportements guidés spatialement alors que la partie ventrale correspondant plus au *pCC*, semble intervenir dans les processus relatifs à soi et le rappel de mémoire épisodique^{499,500}.

Les feedbacks ainsi que les caractéristiques des stimuli et paramètres cinématiques du mouvement présentés dans ce type de thérapie permettent la compréhension de l'action et sa mentalisation et sont importants dans les apprentissages par imitation et observation de l'action. C'est pour ces raisons, que de plus en plus, des thérapies virtuelles basées sur l'observation de l'action et l'imitation d'actions sont développées et utilisées dans la rééducation post-AVC^{481,501}. Ces techniques ont tout leur intérêt, notamment chez des patients avec des parésies sévères qui sont encore dans l'incapacité de réaliser certains mouvements.

Malgré le nombre important d'études en neuroimagerie sur les techniques de RV, très peu se sont intéressées aux effets des stimuli qui y sont présentés. Leurs substrats neuronaux ainsi que le rôle des structures médiales appartenant au DMN restent mal documentées. Les mouvements des mains étant des éléments essentiels pour l'indépendance d'un patient après une lésion cérébrale comme après un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), nous avons développé dans cette étude un paradigme de stimulation présentant des mains virtuelles et réelles en mouvement. L'objectif était d'identifier les structures cérébrales responsables du traitement de ces stimuli visuels simples, d'étudier et de comparer leurs effets sur l'activation cérébrale de sujets sains en IRMf et enfin de clarifier le rôle de certaines régions cérébrales appartenant au MNS, AON et DMN lors de ce type de paradigme. Ceci a été fait dans le but de développer ultérieurement une thérapie de RV utilisant ces stimuli, pour la rééducation motrice de patients AVC.

5.2. Matériels & Méthodes

5.2.1. Participants

11 sujets sains droitiers (dont 5 femmes, âge moyen = 26.5 ± 4.3 ans) ont participé à cette étude. Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'éventuels troubles neurologiques ou orthopédiques et ou, de troubles visuels ne permettant pas de voir les stimuli visuels à l'écran ainsi que ceux habituels, relatifs à un examen d'IRMf (claustrophobie, présence de clips chirurgicaux, stimulateurs et valves cardiaques, implants ... etc.). Tous les participants étaient naïfs quant à l'exposition et l'utilisation d'EV. Ils ont été informés des modalités de déroulement de l'examen et ont accepté d'y participer en signant un formulaire de consentement en accord avec la déclaration de Helsinki. Cette étude ayant reçu un avis favorable de la part du comité institutionnel d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II).

5.2.2. Matériel expérimental

Les sujets recrutés ont ainsi passé un examen d'IRMf utilisant un paradigme développé en partenariat avec l'Institut de Recherche Informatique de Toulouse (IRIT). Avant chaque examen, les instructions ont été données aux sujets, qui ont été préalablement familiarisés avec le dispositif.

Les stimuli visuels ont été construits avec le logiciel *Presentation* (*Neurobehavioral Systems Software, USA*). Chaque stimulus était constitué de 10 photos qui apparaissent successivement toutes les 200 ms et présentant un mouvement d'extension de poignet d'une durée de 2 secondes. Les séquences étaient séparées par une image d'écran vide d'une durée de 1 s, permettant ainsi la séparation des mouvements présentés. Ces stimuli représentaient soit des mains réelles (Real Hand, RH) ou virtuelles (Virtual Hand, VH), droites et gauches en mouvement (Fig. 80 B et C). Ces dernières étant construites de manière grossièrement anthropomorphique. Ils étaient présentés aux sujets grâce à des lunettes IRM compatibles (NordicNeuroLab's VisualSystem, Norvège) (Fig. 80A). Chaque stimulus était présenté au sujet dans un champ visuel central égocentré de $\pm 15^\circ$. Ces lunettes ont permis une présentation facile, en haute résolution (1920 * 1200), avec un champ visuel de 60° dans l'IRM. Les sujets ont été invités à focaliser leur attention sur la main affichée ainsi qu'à l'amplitude de ses mouvements. Les lunettes étaient connectées à un ordinateur portable, localisé à côté de la console IRM et synchronisé avec le déclencheur du signal IRM sur lequel le paradigme de stimulation a été installé.

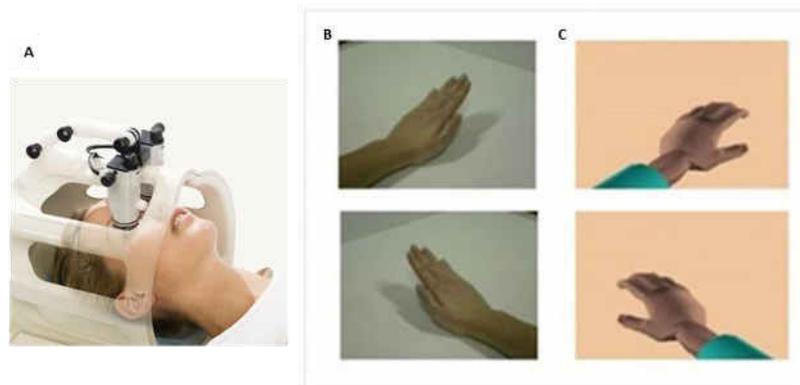


Figure 80. Représentation du matériel expérimental. (A) : lunettes IRM compatibles utilisées. (B) : Stimuli visuels représentant une Main Réelle (RH) gauche et droite à la phase d'extension. (C) : Stimuli visuels représentant une Main Virtuelle (VH) gauche et droite à la phase de repos.

5.2.3. Protocole expérimental

Les sujets étaient allongés dans l'IRM. Les instructions relatives à la tâche et les stimuli ont été présentés grâce aux lunettes et au casque IRM compatibles. Quatre conditions expérimentales ont pu être testées chez ces sujets.

- Une condition d'observation d'une main réelle en mouvement (OBS-RH) ou le participant doit observer le mouvement d'extension d'une main appartenant à quelqu'un d'autre.
- Une condition d'observation d'une main virtuelle en mouvement (OBS-VH) ou le sujet doit observer les mouvements d'une main virtuelle.
- La condition d'exécution (EXE) consistait à faire réaliser au sujet un mouvement d'extension de son propre poignet, d'une durée de 3 secondes (phase d'extension de 2 sec. et de repos de 1 sec.), d'amplitude maximale, à une fréquence de 0.33 Hz donnée grâce à des stimuli auditifs de type « bip » transmis à travers le casque pendant qu'il fixait une croix à l'écran. Le sujet commençait le mouvement lorsque l'expérimentateur disait « GO » et s'arrêtait lorsqu'il disait « STOP ».
- Dans la condition d'imitation (IMI), le participant devait en simultané, réalisé et observé le mouvement d'extension de la VH affiché à l'écran.
- Une condition contrôle pour les quatre autres, consistait à fixer une croix située au centre de l'écran.

Les runs fonctionnels d'acquisition consistaient en la succession de 8 blocs de 30 secondes chacun (Fig. 81); alternant entre des blocs de repos (R), où le participant devait reposer sa main et observer la croix de fixation et des blocs de tâche (A), où il devait réaliser l'une des tâches citées précédemment. Chaque run avait ainsi une durée de 4 min. 8 runs fonctionnels ont pu ainsi être testés, un pour chaque condition expérimentale, répété 2 fois, avec la main droite et la main gauche. L'ordre des runs était randomisé entre les participants.

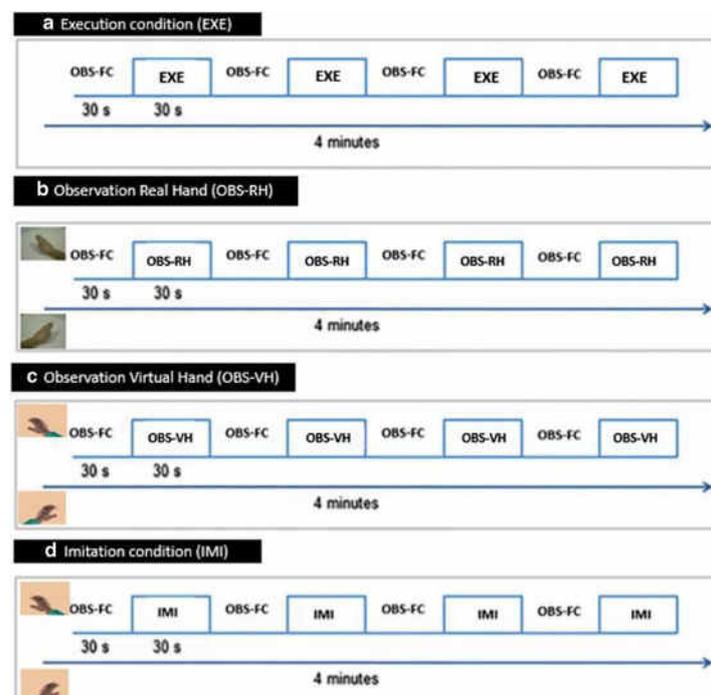


Figure 81. Exemple du déroulé des runs fonctionnels pour chaque condition expérimentale pour un participant.

5.2.4. Acquisition des données

Les images ont été acquises avec un scanner IRM siemens à 1.5 Tesla (*Siemens Vision, Erlangen, Allemagne*) équipé de la technologie d'acquisition de séquences echo-planar (EPI). Des images T1 pondérées (3D MPRAGE), 3D haute résolution ont été acquises pour chaque sujet (TR = 15 ms, TE = 7 ms, TI = 300 ms; angle de flip à 12°; temps entre inversions consécutives = 2462 ms; 30 * 30 cm de FOV; matrice de 256 * 256, taille de voxel = 1.17 * 1.17 * 1.17 mm³; 128 coupes). Les images fonctionnelles ont été acquises en utilisant des séquences EPI pondérées en T2* en écho de gradient. 16 images axiales contiguës, parallèles au plan inter-commissural ont été obtenues (TR = 3000 ms; TE = 60 ms; FA = 90°; 240 * 240 de FOV ; matrice de 64 * 64 ; 3.125 mm de résolution dans le plan; épaisseur de coupe à 5 mm). 80 volumes ont été ainsi acquis par run fonctionnel couvrant l'ensemble du cerveau jusqu'au début du cervelet.

5.2.5. Analyses statistiques

Les images fonctionnelles ont été traitées avec le logiciel *SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome department of Cognitive Neurology, Angleterre)* fonctionnant sous Matlab. Les étapes standard de prétraitement ont été réalisées (réalignement des images fonctionnelles sur la 1^{ère} image ; co-registation avec le T1 ; normalisation spatiale sur le modèle de cerveau normalisé MNI et lissage spatial en utilisant un filtre Gaussien de 7-7-10). Au niveau individuel, un modèle général linéaire (GLM) a été appliqué afin d'obtenir le profil d'activation cérébral spécifique à chaque condition (contraste tâche versus repos). Etant donné le faible nombre de sujets, une analyse non paramétrique a été préférée. Les contrastes obtenus ont été utilisés dans des modèles de second niveau permettant l'analyse de groupe à l'aide du logiciel non paramétrique *SnPM13 (SnPM13, <http://warwick.ac.uk/snpm>)*. Des pseudo t-tests ont été réalisés afin d'obtenir les cartes cérébrales spécifiques à chaque condition. Des comparaisons entre conditions au sein du groupe ont été effectuées par la réalisation de pseudo t-tests appariés. Enfin, une ANOVA a été réalisée entre les trois conditions principales (EXE ; OBS-VH ; IMI) afin d'étudier la modulation cérébrale induite par ces trois processus. Un seuil statistique à $p < 0.05$ corrigé pour les comparaisons multiples par la méthode du Family Wise Corrected (FWE) a été appliqué. Des tests post-hoc de Tukey et des d Cohen ont été appliqués sur les données extraites des pics d'activation afin de vérifier l'étendue de l'effet.

5.3. Résultats

Les résultats obtenus ne montrent pas de différence significative entre les conditions impliquant la main droite et celles impliquant la main gauche à part pour l'activation du cortex sensorimoteur (S1M1) controlatéral à la main en mouvement. Pour cette raison, nous

les avons moyenné afin d'augmenter le signal issu de région bilatéralement activées. Les coordonnées détaillées des activations peuvent être retrouvés dans les tableaux de l'étude 1 en annexe 1.

5.3.1. Activations et désactivations cérébrales observées dans les différentes conditions expérimentales (Fig. 82, tableau 1 et 2)

Exécution d'un mouvement d'extension (EXE)

L'exécution d'un mouvement d'extension du poignet induit un pattern d'activation bilatérale de régions sensorimotrices. En effet, on observe l'activation de *S1M1*, du *cortex prémoteur dorsal (dPMC)*, de *cortex prémoteur ventral (vPMC)*, de *régions pariétales, cingulaires, insulaires et frontales*.

On observe lors de l'exécution du mouvement, la désactivation du complexe *Pcu/pCC* (BA7, BA31) ainsi que des régions du *gyrus para-hippocampique et du gyrus temporal moyen* (BA21).

Observation de mouvements d'une main réelle (OBS-RH) et d'une main virtuelle (OBS-VH)

L'observation passive de mouvements d'extension d'une main réelle appartenant à une tiers personne (OBS-RH) active de façon significative des régions de *la voie visuelle dorsale* notamment, le *cortex visuel primaire (V1, BA17)*, le *cortex visuel secondaire (V2, BA18)*, le *cortex visuel associatif (V5/EBA, BA19/37)*. L'observation d'une main virtuelle en mouvement (OBS-VH) induit l'activation de régions cérébrales similaires à celles induites par l'observation une main réelle. Dans les deux conditions, on observe la dominance des activations dans l'hémisphère droit.

Le *complexe Pcu/pCC* est retrouvé désactivé dans les deux conditions.

Aucune différence significative n'est retrouvée en termes d'activation ou de désactivation lors de la comparaison des patterns d'activations induits par l'observation des deux types de main en mouvement.

Imitation d'une main virtuelle en mouvement (IMI)

L'imitation d'un mouvement d'extension réalisé par une main virtuelle affichée à l'écran entraîne l'activation de régions majoritairement situées dans l'hémisphère droit. Notamment, on observe l'activation de régions sensorimotrices, le *PMC (BA6)*, les *lobules pariétal inférieur et supérieur (IPL, BA40 ; SPL, BA7)* et des *régions de la voie visuelle dorsale (BA17, 18, 19, 37)* ainsi que l'activation du *précuneus dorsal (dPcu)*.

Cette tâche induit une désactivation significative mais faible du *complexe Pcu/pCC*.

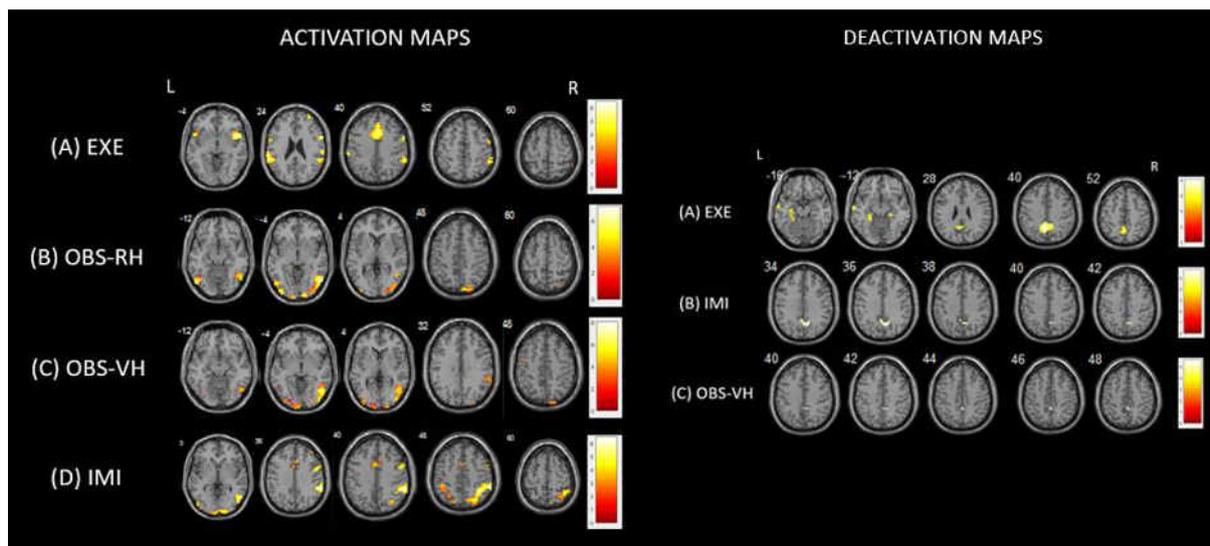


Figure 82. Patterns d'activation (à gauche) et de désactivation (à droite) observés dans les différentes conditions. EXE : exécution d'un mouvement d'extension. OBS-RH : observation mouvements d'une main réelle. OBS-VH : observation de mouvements d'une main virtuelle. IMI : imitation de mouvements d'une main virtuelle.

5.3.2. Modulation cérébrale induite par les différents processus

L'ANOVA réalisée entre les trois conditions principales (EXE – OBS-VH et IMI) résulte en la mise en évidence significative de différentes régions cérébrales. Notamment, sont différemment activés selon les conditions, le complexe *Pcu/pCC* (BA7, BA23, 31), de l'*IPL* (BA40), le *gyrus cingulaire moyen* (*midCC*, BA24, 32) ainsi que des régions de la *voie visuelle dorsale*, du *gyrus temporal* et des *gyri frontaux* (BA6, le *dPMC* et *vPMC*) (Fig.83, tableau 3 en annexe 1).

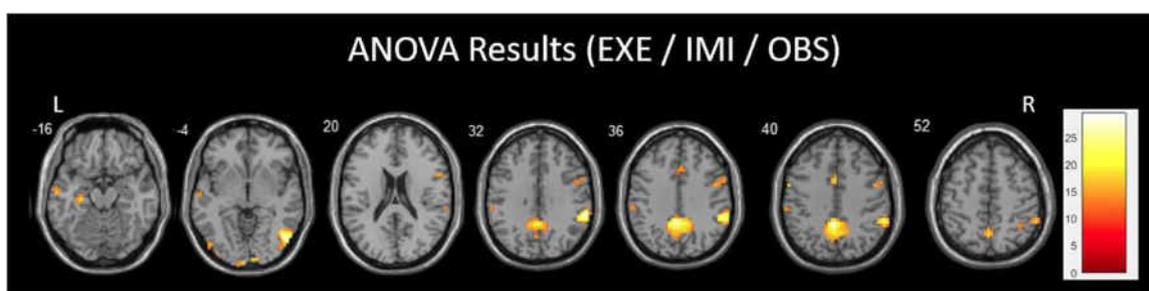


Figure 83. Carte d'activation résultante de l'Anova à partir des données obtenues avec les 3 conditions principales : EXE, IMI et OBS-VH.

Afin d'étudier cette modulation de façon plus précise, les signaux ont été extraits des pics d'activations pour chacune des régions activées et ont été représentés à l'aide de graphes (Fig.84). On observe ainsi différents patterns de modulation en fonction de la tâche réalisée. Ainsi, les régions connues pour leur appartenance au réseau moteur notamment le *midCC* et le *dPMC* sont plus activées dans les conditions EXE et IMI en comparaison avec la condition OBS. L'*EBA*, région de la *voie visuelle dorsale* est plus activée dans les conditions OBS et IMI qu'en condition EXE. Le *vPMC*, région appartenant au *MNS* est plus activée lors de l'IMI que lors de l'EXE et de l'OBS. Enfin, le complexe *Pcu/pCC* semble être affecté de façon différentielle

par les différentes tâches. La partie ventrale correspondante au *pCC* (BA31) est désactivée quel que soit la condition et la partie dorsale correspondant au *Pcu dorsal antérieur* (da-Pcu) est moins désactivée dans l'IMI en comparaison avec l'OBS et de façon encore moins importante en comparaison avec la condition EXE.

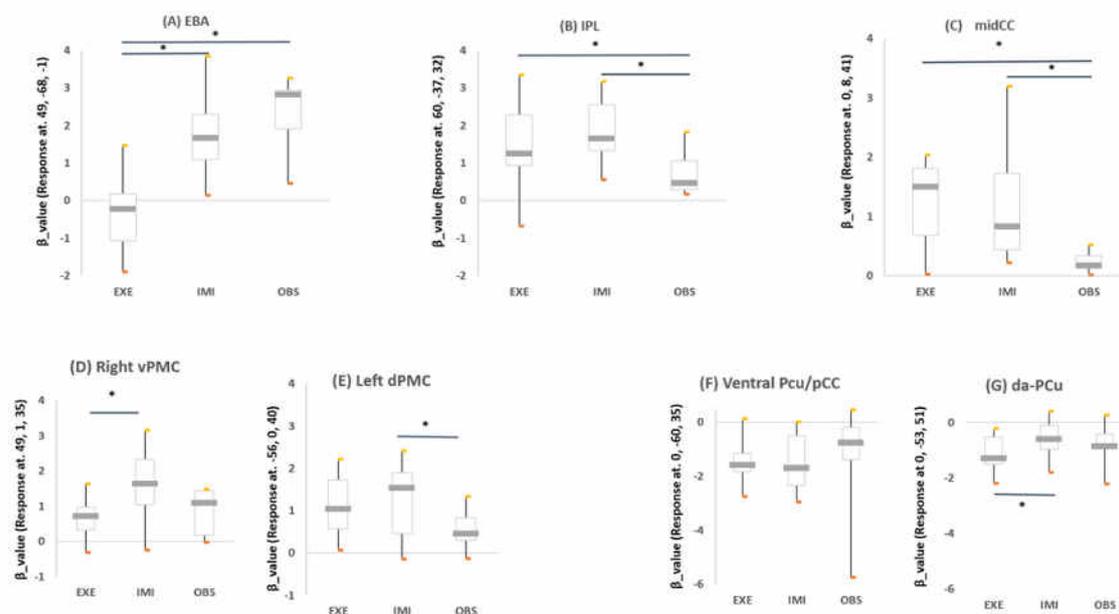


Figure 84. Graphiques représentant la modulation cérébrale induite par l'exécution (EXE), l'imitation (IMI) et l'observation (OBS) d'une main virtuelle en mouvement chez des sujets sains.

5.4. Discussion

Dans cette étude pilote, il a été possible de démontrer que l'exécution, l'observation et l'imitation de stimuli visuels simples représentant des mains en mouvement sont capables de moduler l'activité cérébrale de régions appartenant à différents réseaux, notamment le *MNS* et le *DMN*. On a pu également mettre en évidence la modulation différentielle qui peut être induite par différentes tâches motrices. Notamment, le *PMC*, plus activé et le *da-Pcu* qui est moins désactivé dans la condition d'imitation en comparaison avec les deux autres. La partie ventrale du complexe *Pcu/pCC* était désactivée quelle que soit la tâche révélant son importance dans les processus relatifs au soi.

Pertinence du paradigme de réalité virtuelle (RV) utilisé

Les patterns d'activations retrouvés dans les différentes conditions (activation de l'*AON*, du *MNS*) viennent confirmer une fois de plus la littérature existante concernant ce type de tâche et leur réalisation dans des Environnements Virtuels (EV) ^{411,413,487,501}. L'imitation d'une main virtuelle en mouvement active un large réseau de régions cérébrales impliquant des régions visuelles mais aussi motrices. En effet, on observe l'activation du *PMC*, de l'*IPL*, de la région *intra-pariétale*, du *SPL* et d'*aires temporo-occipitales*. Ces résultats confirment ceux d'études

comparant des stimuli réels et virtuels et celles étudiant les corrélats cérébraux des interactions avec les dispositifs virtuels ^{481,502}.

Peu d'études se sont intéressées à l'effet des stimuli isolés, couramment utilisés dans les EV, sur l'activation cérébrale. Dans une étude en TEP, il a été observé que le degré de réalisme d'une main virtuelle avait des effets négligeables sur l'activation cérébrale ⁵⁰³. Nos résultats viennent confirmer cette idée puisqu'on n'observe pas de différence significative d'activation entre les conditions d'observation d'une main réelle et d'une main virtuelle grossièrement dessinée pour ressembler à une main réelle. L'*EBA* (*Extrastriate Body Area*) est une région occipitale connue pour son rôle dans la discrimination visuelle de parties du corps et qui intervient également dans le codage des aspects dynamiques du mouvement ^{488,504}. L'*EBA* est retrouvée activée dans les deux conditions d'observations, ce qui peut faire penser que les participants ont identifié les mouvements de la main virtuelle comme ceux d'une main réelle et révèle leur bonne adhérence au protocole de RV proposé.

Ces résultats démontrent la pertinence d'utiliser ce type de stimuli (une main virtuelle) et des tâches d'observation et d'imitation dans des paradigmes de RV. Ces paradigmes ont tout leur intérêt dans la rééducation motrice de patients post-AVC étant donné leurs effets étendus sur l'activation cérébrale.

Latéralisation à droite des activations

Malgré la mise en commun des cartes d'activation issues des tâches impliquant la main droite et celles impliquant la main gauche, il a été quand même observé une latéralisation de l'activation cérébrale à droite. Notamment dans les conditions d'imitation et d'observation pour l'*EBA*, *V2*, le *PMC* et les régions pariétales. Cette latéralisation peut s'expliquer par les demandes attentionnelles des tâches à réaliser ⁵⁰⁵, qui se produirait indépendamment de la dominance manuelle des sujets et de manière fréquente dans certaines régions du cortex extrastrié notamment l'*EBA* et la *FFA* (*Fusiform Face Area*) ⁵⁰⁶. Cette observation a été également faite pour des régions du *MNS* lors de la reconnaissance des visages propres ⁵⁰⁷.

L'absence de différence dans l'activation de l'*EBA* et de sa latéralisation entre les conditions impliquant les mains réelles et virtuelles utilisées dans notre étude sont en faveur du fait que la main virtuelle a pu être traitée comme un stimulus réel familier par les sujets exposés à la scène virtuelle dans la condition d'imitation.

Le vPMC : un nœud clé du MNS lors de processus d'imitation

Le *PMC* est connu pour son rôle dans la planification d'actions et notamment celles déclenchées et guidées par des stimuli sensoriels ⁴¹³ avec une partie dorsale (le *dPMC*), impliquée surtout dans le traitement des informations spatiales requises pour des mouvements de bras alors que sa partie ventrale (*vPMC*), appartenant au *MNS*, est connue pour son rôle dans l'exploration manuelle et dans la représentation de notre corps et son appartenance ⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰. Nos résultats démontrent l'activation du *PMC* dans des tâches d'imitation révélant son implication lors de l'imitation d'une action réalisée par une main réelle ou virtuelle, et indépendamment de la présence d'objets préhensibles dans le paradigme. Il semble exister une modulation différentielle de ces deux sous-régions en fonction de la demande de la tâche à réaliser (Fig. 84 d et e). En effet, le *dPMC* est activé de la

même manière lors de l'exécution et l'imitation de mouvement d'extension du poignet confirmant son rôle moteur de cartographie de l'action présentée. Le *vPMC droit* est lui, plus activé dans la condition d'imitation. Le même profil est retrouvé pour l'*IPL*, région également connue pour son appartenance au *MNS* et pour sa connectivité structurelle (dominante à droite) avec le *vPMC* ⁵¹⁰. Ces deux régions du *MNS* peuvent ainsi être impliquées dans le traitement et l'intégration multimodale de l'action présentée, essentiel pour l'expérience de propriété corporelle. De plus, il a été observé une activation altérée des régions du *MNS* et un déficit des capacités d'imitation d'une tâche simple de mouvement de doigts chez un patient lésé au niveau du *vPMC* ⁵¹¹. Une chirurgie ciblant cette structure a été responsable de la réactivation des régions appartenant au *MNS* associée à une récupération motrice complète du patient. Cette étude confirme le rôle important du *vPMC* lors des processus d'imitation et l'importance de thérapeutique ciblant cette structure cérébrale pour les patients avec des déficits moteurs.

Le complexe Pcu/pCC : un nœud clé du DMN lors de processus d'imitation

Le *DMN* a beaucoup été étudié et ses rôles dans des processus associés au soi ont été souvent décrits ^{512,513}. L'implication de ses structures dans des processus plus moteurs reste moins documentée. On a pu démontrer dans cette étude l'engagement différentiel du complexe *Pcu/pCC*, une structure médiale appartenant au *DMN*, dans différentes tâches impliquant l'interaction avec des mains virtuelles et réelles dans des EV. En effet, une dissociation fonctionnelle a pu être observée entre la partie dorsale de ce complexe (le *precuneus dorsal antérieur*, le *da-Pcu*), qui est moins désactivé au cours de l'imitation en comparaison avec les autres conditions, et sa partie ventrale (le *ventral pCC*) qui reste désactivée quelle que soit la tâche à réaliser par le sujet. Ces résultats viennent confirmer une littérature croissante sur une ségrégation fonctionnelle mais aussi structurelle au sein de ce complexe ^{247,494,497,500}.

La partie dorsale de ce complexe semble impliquée dans le traitement des demandes attentionnelles, spatiales et de mémoire de travail lors d'une tâche de n-back ⁵¹⁴. Sa connectivité fonctionnelle importante avec le cortex moteur primaire (M1) et l'EBA ⁴⁹⁸ serait le reflet de son rôle dans le guidage visuel de mouvements de la main ⁵¹⁵, dans la latéralisation d'une action et lors de la transition de l'état de repos à la réalisation d'un mouvement ^{411,516}. Au cours d'une tâche cognitive, il semblerait exister de nombreuses transitions entre les états des réseaux et une réorganisation continue qui s'adapterait en fonction des demandes de la tâche ^{492,517}. Une étude a démontré une moindre désactivation du cortex pariétal médial chez des participants qui ont de bonnes performances à la réalisation d'une tâche bimodale en comparaison avec des sujets qui ont seulement de bonnes performances lors de la réalisation d'une tâche unique ⁵¹⁸. La tâche d'imitation proposée dans notre étude est une double tâche, alliant l'observation du mouvement à sa réalisation. La moindre désactivation du *da-Pcu* observée peut être due à un double rôle visuo-moteur et dans la réallocation des ressources pour la réalisation correcte d'une tâche double considérée comme plus complexe.

La partie ventrale du complexe est, elle, connue pour son rôle dans les processus de conscience au cours du « repos » étant donné qu'elle se désactive lors de l'engagement du sujet dans une tâche. Nos résultats corroborent cette vision, puisque le *pCC ventral* est

désactivé quelle que soit la tâche étudiée. La tendance à la désactivation moins importante de cette région observée lors de la condition OBS pourrait s'expliquer par le fait que la faible demande en ressource d'une tâche d'observation laisserait plus de place à des états de conscience, d'attention dirigée vers soi et de rappel de mémoire épisodique ^{492,499}. Une autre hypothèse à ce résultat pourrait être le fait que le système doit maintenir un niveau d'activation critique et de quota métabolique cérébral et que celui-ci serait régulé en fonction de la demande de la tâche ⁴⁹².

Ainsi, en résumé et basés sur les résultats obtenus dans notre étude, il semblerait exister une certaine coordination d'activité entre des nœuds importants appartenant au *MNS*, au *DMN* et à l'*AON* ^{495,496} au cours de tâche d'exécution, d'observation et d'imitation d'une action. Le *MNS* et le *DMN* ayant un rôle dans les processus de représentation du soi et dans le traitement de relations avec les autres ⁵⁰⁷. Ces interactions dynamiques (représentées dans un modèle en Fig. 85) seraient cruciales lors de la gestion de relations sociales, comme lors de processus d'imitation, avec le *DMN*, qui serait impliqué dans le traitement des informations relatives au soi, et le *MNS* et l'*AON* généreraient les représentations cérébrales induites par la perception d'une action pertinente réalisée par une tierce personne. Le complexe *Pcu/pCC* aurait un rôle dans la coordination de ces interactions dynamiques existantes entre les réseaux ⁴⁹⁵.

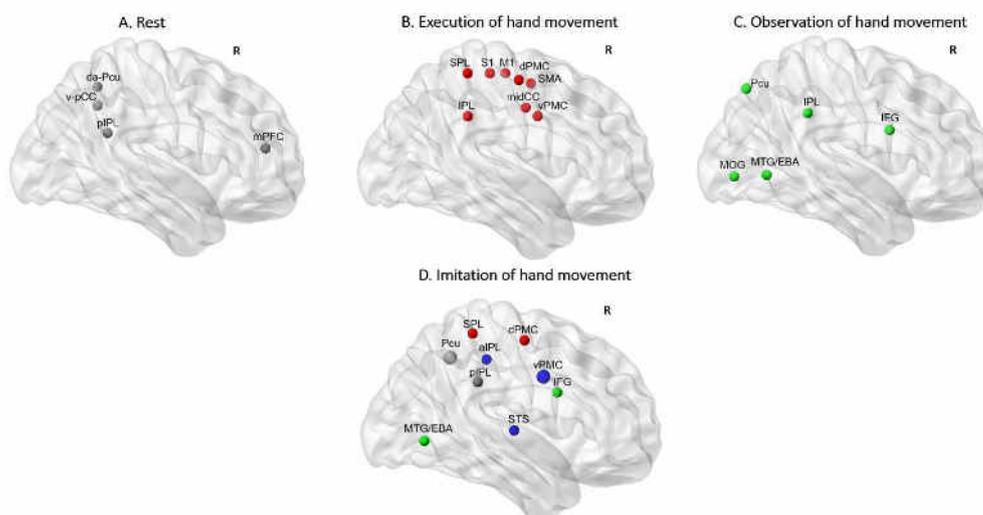


Figure 85. Schéma illustrant les différentes régions cérébrales impliquées dans les différentes tâches testées chez le sujet sain. (a) Au repos : nœuds du DMN ; (b) lors de l'exécution : nœuds appartenant au réseau moteur ; (c) au cours de l'observation : nœuds de l'AON ; (d) au cours de l'imitation : interactions entre des nœuds appartenant aux différents réseaux avec des nœuds appartenant au MNS.

5.5. Conclusion et perspectives

Cette étude pilote nous a permis de démontrer que des stimuli visuels simples représentant des mains en mouvement, utilisés dans un environnement virtuel étaient capables de moduler l'activité de régions cérébrales appartenant au *MNS*, à l'*AON* et au *DMN* ainsi que des régions appartenant au *réseau moteur*, tels que le *dPMc* et l'*IPL*, qui ont un rôle dans la réalisation de mouvements guidés visuellement. La simplicité du mouvement à réaliser et du

stimulus utilisé font de ce paradigme de RV un protocole adapté à des patients avec des déficits moteurs. Ce type de thérapie aurait entre autre pour but d'induire une modulation de régions cérébrales qui sont importantes dans la récupération de ces patients.

Ces résultats nous ont permis de développer un paradigme de RV proposant une séance de rééducation motrice de l'extension du poignet et des doigts à des patients victimes d'AVC et utilisant ces stimuli dans un EV plus complexe (Fig. 86). Le protocole étant constitué d'un dispositif expérimental utilisant les mouvements en temps réel du patient, enregistrés grâce à des capteurs goniométriques (Fig. 86b) reliés à un ordinateur (Fig.86a), pour faire bouger des mains virtuelles affichées à l'écran. En plus de ces dernières, la scène virtuelle thérapeutique affiche un kinésithérapeute virtuel qui donne les instructions et qui motive le patient au fur et à mesure de la séance ainsi que les amplitudes articulaires en degré qu'effectue le patient et qu'on peut manipuler (Logiciel développé par l'IRIT). Différentes conditions ont pu être testées. Condition « audio » ou le patient n'avait pas de feedback visuel ; feedback « réel », ou les amplitudes affichées étaient celles réellement effectuées par le patient et feedback « amélioré » ou l'amplitude articulaire affichée à l'écran était supérieure de 100% à celle réalisée par le patient.

Le but de cette étude était de connaître les effets sur l'activation cérébrale et les performances motrices de patients victimes d'AVC, de trois sessions de rééducation virtuelle utilisant les trois types de feedbacks cités ci-dessus.

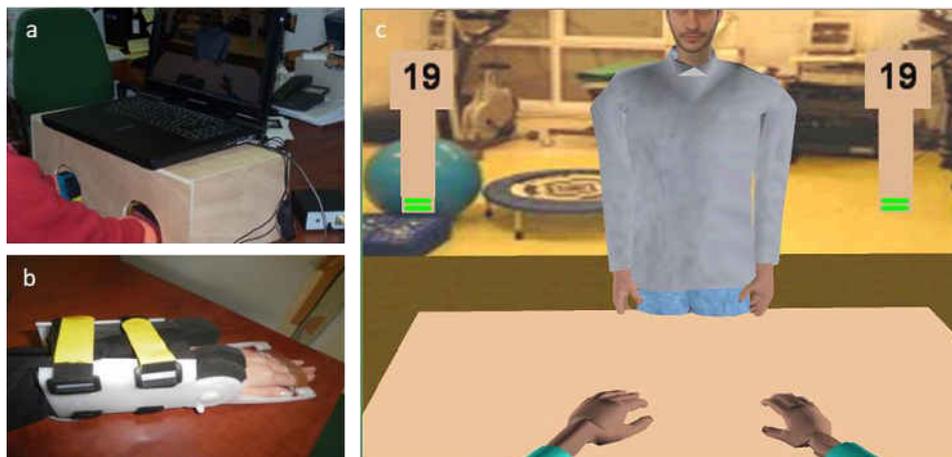


Figure 86. Figure illustrant le dispositif expérimental du paradigme de Réalité Virtuelle proposé pour la rééducation motrice de patients post-AVC.

Des résultats préliminaires ont pu être obtenus, notamment la mise en évidence d'un effet de la thérapie avec feedback amplifié sur les performances motrices mais uniquement chez les 3 patients les plus déficitaires. Ce résultat pouvant être expliqué par une motivation à s'améliorer plus importante de ces patients. L'étude ayant été réalisée avec un nombre trop faible de patients (n=7), n'a pas donné de résultats concluants ; une des perspectives est de re-tester ce protocole de RV chez un plus grand nombre de patients, plus déficitaires et à une phase plus précoce post-AVC.



6. Etude 2 : Protocole MIPAS

Etude des effets électrophysiologiques et moteurs de l'association d'exercices d'imagerie motrice à des sessions de stimulations cérébrales de type PAS chez l'hémiplégique après AVC.

6.1. Introduction

Parmi les patients qui gardent des déficits moteurs sévères après un AVC, environ 80% conserveront un déficit de la préhension^{5,519}. Ce déficit, de nature plurifactorielle dépend du déficit moteur proximal et distal du membre supérieur mais également des déficits non moteurs associés⁵²⁰.

Les techniques de stimulation cérébrale non invasive (SCNI) sont utilisées surtout en recherche comme adjuvant thérapeutique, en association aux techniques de rééducation conventionnelle (mobilisations passives, entraînement moteur actif répété, thérapie induite par la contrainte...) dans le but de moduler la plasticité cérébrale^{265,452,521}.

Comme décrit dans les chapitres précédents, la PAS₂₅ est une technique de SCNI qui permet de reproduire le mécanisme d'un apprentissage moteur associatif physiologique et qui en comparaison avec la TMS semble renforcer les connexions cortico-spinales spécifiques du muscle ciblé³². Des effets facilitateurs durables, réversibles et topographiquement spécifiques d'un protocole de PAS₂₅ ont pu être mis en évidence chez des patients hémiplégiques après AVC ischémique sous-cortical à 5 et 12 mois de l'AVC²⁵. Un protocole randomisé contre-placebo, consistant en des sessions répétées de PAS₂₅ n'a pas été en mesure de mettre en évidence de différence significative en terme d'excitabilité corticospinale ou d'amélioration de la fonction motrice (score FMS) chez une population plus hétérogène de patients²⁷. La grande variabilité des effets du PAS observée est mise en cause dans cette étude ainsi qu'une évaluation clinique réalisée avec l'échelle FMS, considérée comme peu adaptée pour mettre en évidence des changements fins.

L'Imagerie Motrice (IM), méthode simple, reproductible et accessible à tous les patients quel que soit leur déficit moteur⁵²² permet d'améliorer les performances motrices en induisant une facilitation de la plasticité cérébrale et une réorganisation corticale en impliquant les aires motrices secondaires⁵²³. Ces effets restent cependant moins importants que ceux obtenus après un entraînement moteur^{91,299}.

La PAS₂₅ semble être plus efficace en association à une tâche motrice, qui jouerait un rôle d'amorçage synaptique sur le réseau neuronal ciblé³² et diminuerait la variabilité de ses effets. De plus, des effets facilitateurs sur l'excitabilité corticale ont pu être observés lors de l'association d'exercices d'IM à une stimulation électrique périphérique fonctionnelle, effets

similaires à ceux observés après contraction musculaire volontaire³¹. Ainsi, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact électrophysiologie et moteur de l'association d'exercices d'IM de mouvements d'extension du poignet parétique à une SCNI type PAS₂₅ chez des patients hémiplegiques à la suite d'un AVC. Ceci nous permettra de démontrer l'éventuel intérêt thérapeutique d'une telle association lors de la rééducation motrice du membre supérieur et du poignet spécifiquement après un AVC.

6.2. Matériels & Méthodes

MIPAS (Motor Imagery and Paired Associative Stimulation) est un protocole de recherche biomédicale mis en place au sein du service de Médecine Physique et Réadaptation (MPR) du CHU de Ranguel. Il s'agit d'un protocole clinique, monocentrique, comparatif, en simple aveugle et 'cross-over' permettant d'évaluer pour chaque patient ayant présenté un AVC, les effets du PAS et de l'IM et de leur association.

6.2.1. Participants

25 patients (dont 9 femmes, âge moyen [SD] = 53 ans [13]) ont été inclus au cours de leur hospitalisation au sein du service MPR, après avoir été informés des modalités de déroulement de l'examen et signé un consentement éclairé en accord avec la déclaration de Helsinki. Cette étude ayant reçu un avis favorable de la part du comité institutionnel d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II) en Janvier 2013.

Les critères d'inclusion requis étaient la présence d'une lésion cérébrale vasculaire acquise, un déficit moteur du membre supérieur controlatéral à la lésion, une capacité à réaliser de l'imagerie motrice et la présence d'un PEM pour l'ECR. Les critères d'exclusion étaient un antécédent d'épilepsie et la présence d'une contre-indication à l'utilisation d'une stimulation magnétique ou à la réalisation d'une IRM. Une description plus détaillée des patients inclus est faite dans la partie (1.3.1.) dans la section résultats.

6.2.2. Procédure expérimentale

6.2.2.1. Schéma général du déroulé du protocole

Au total, le protocole *MIPAS* comportait cinq visites. Une visite de pré-inclusion, une visite d'inclusion et trois visites de stimulation au cours desquelles, trois sessions de stimulations ont été testées de façon randomisée. Une session PAS seule (PAS alone), une session associant PAS et exercices d'IM (PAS + MI) et une session d'IM seule associée à une stimulation placeboPAS (placeboPAS + MI) (Fig. 87.).

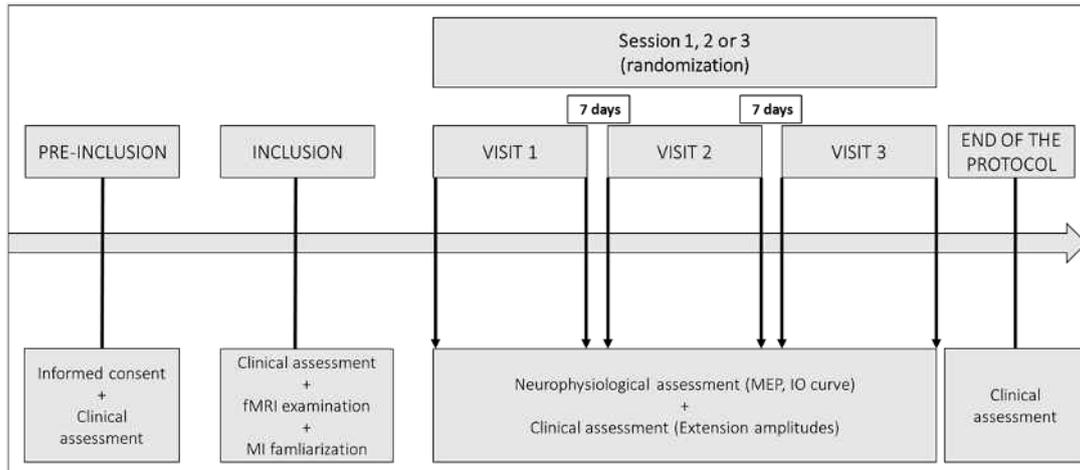


Figure 87. Schéma du design du protocole MIPAS.

Les patients recrutés ont bénéficié d'informations orales et de notices écrites concernant le protocole. Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur s'est assuré de l'éligibilité du patient au protocole (critères d'inclusion et d'exclusion cités ci-dessous). Une recherche de PEM ainsi qu'une évaluation des capacités à réaliser de l'IM a été effectuée à l'aide de la TMS et du TDMI respectivement. A la fin de cette visite, le patient a signé un consentement éclairé pour participer à l'étude.

Lors de la visite d'inclusion, un examen clinique des déficits moteurs (échelle du FMS relative au membre supérieur, FMS-UE, et mesures d'amplitudes articulaires d'extension active des poignets, EA), un questionnaire évaluant les capacités d'IM (le KVIQ) ainsi qu'un examen d'IRMf ont été effectués.

Les trois visites de stimulations se sont déroulées ensuite pendant l'hospitalisation du patient sur une durée de 3 semaines consécutives. Chaque visite se déroulant le même jour de la semaine et au même moment de la journée (en début d'après-midi). Les trois sessions de stimulation, dont l'ordre était randomisé entre chaque patient, duraient 15 minutes. Elles ont été délivrées par le médecin investigateur. La séquence de randomisation pour chaque session a été attribuée selon l'ordre d'inclusion du patient dans le protocole. Avant et après chaque intervention, une évaluation clinique des déficits (échelle du FMS et mesures d'amplitudes articulaires) ainsi qu'une évaluation électrophysiologique (mesure de surface de PEM et de courbe en intensités, CI) ont été réalisées par la personne en charge de l'évaluation.

A la fin des trois visites et donc du protocole, une dernière évaluation clinique a été réalisée avec l'administration de l'échelle du FMS-UE et des mesures d'amplitudes articulaires.

6.2.2.2. Description détaillée du déroulé et des sessions de stimulation

Installation du patient et mise en place des dispositifs de mesure et de stimulation

Le patient était installé confortablement sur un fauteuil inclinable avec ses bras au niveau des accoudoirs et la tête parfaitement calée grâce à un appui tête. La figure 88 illustre l'ensemble du matériel mis en place lors d'une séance de stimulation.

Des électrodes d'enregistrement EMG Ag-AgCl, jetables à surface adhésives ont été positionnées en regard du corps musculaire de l'ECR déficitaire au repos (contrôlé par feedback visuel tout au long de l'expérience). L'avant-bras du patient a été préalablement rasé si nécessaire et nettoyé à l'aide d'une pâte abrasive afin d'éviter toute perturbation éventuelle du signal EMG.

Les stimulations électriques ont été délivrées grâce à des électrodes assez larges (de 2 cm / 4 cm), placés au niveau de la partie proximale de l'ECR déficitaire et reliés à un stimulateur électrique. La position des électrodes devait entraîner une extension pure et franche du poignet plégique ou parétique lors d'une stimulation électrique supra-seuil. Après avoir trouvé le seuil moteur (intensité de stimulation permettant une contraction sans mouvement), l'intensité a été réglée à 1,5 fois le seuil moteur. Cette dernière ne devant être ni douloureuse ni désagréable pour le patient.

La bobine TMS en forme de 8, reliée au stimulateur TMS (MAGPRO) permettant de délivrer des stimulations magnétiques de l'ordre de 1,5 à 2 Tesla, a été placée sur le scalp du patient en regard de l'aire du poignet du muscle déficitaire (« hotspot » du muscle), identifiée grâce à des repères centimétriques et à un système de neuronavigation (Localite®).

La position du hot-spot du muscle ECR a été d'abord déterminée de façon théorique grâce à des repères anatomiques (marqué sur le bonnet placé sur la tête du patient). Elle s'appuyait également sur des données de neuronavigation utilisant les séquences IRM T1 des patients obtenues à l'inclusion. Cela a permis de s'assurer du bon positionnement de la sonde en regard de l'aire ciblée et de sa reproductibilité lors des différentes visites consécutives. Le centre de la bobine était placé sur le hot-spot avec la bobine orientée dans le sens antéro-postérieur, à 45° par rapport au plan frontal du patient et tangentiellement à la surface du crâne.

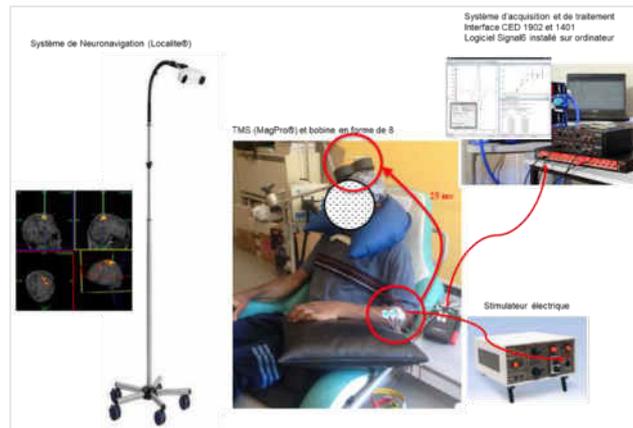


Figure 88. Figure représentative du matériel expérimental lors d'une session de stimulation.

Description des protocoles interventionnels

- *Le protocole PAS*

La session de type PAS consistait en l'association d'une stimulation électrique périphérique au niveau de la partie proximale de l'ECR déficitaire suivie 25 ms plus tard par une stimulation magnétique corticale par TMS au niveau du hotspot de l'ECR, initialement déterminé (Fig. 89).

La stimulation électrique consistait en l'application d'un train de 5 chocs de 1 ms à une fréquence de 10 Hz pendant une durée totale de 500 ms. L'intensité de stimulation électrique étant réglée à 1,5 fois le seuil moteur. La stimulation magnétique corticale consistait à appliquer une stimulation d'intensité supraliminaires (permettant d'obtenir un PEM mesurable et stable) au niveau du hot-spot du muscle ECR.

L'association des deux types de stimulations a été délivrée à une fréquence de 0,2 Hz (une association toutes les 5 secondes) pendant une durée totale de 15 minutes. Ainsi, au cours d'une session de type PAS, 180 paires de stimuli ont été délivrées.

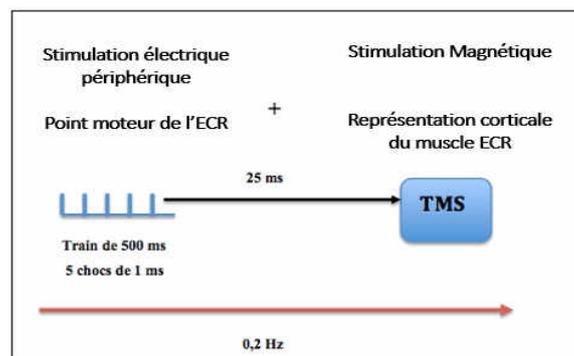


Figure 89. Schéma représentatif du déroulement d'une session PAS.

- *Le protocole Placebo-PAS*

Au cours de cette session, la stimulation électrique était la même que celle utilisée lors de la session PAS (1.5 * le seuil moteur électrique) alors que la stimulation corticale a été remplacée par une stimulation dite « sham ». En effet, la sonde produisait un bruit similaire mais sans les ondes magnétiques associées. Les modalités de stimulations restent les mêmes que lors de la session PAS sur une durée de 15 minutes.

- **Le protocole d'imagerie motrice (IM)**

Au cours des exercices d'IM, le patient devait, les yeux fermés, s'imaginer réaliser des mouvements d'extension de son poignet plégique ou parétique selon une perspective à la première personne et en utilisant des représentations visuelles et kinesthésiques. Le mouvement imaginé devait être le plus ample possible et d'une durée de 4 secondes (initiation du mouvement imaginé : 1sec, contraction musculaire maximale imaginée : 2sec, relâchement imaginé : 1sec). L'absence de contraction pendant les exercices d'IM a été contrôlée par feedbacks visuels.

Ainsi, MIPAS évaluait et comparait les effets de trois types d'interventions (Fig. 90)

- L'intervention associant la **stimulation PAS et Imagerie Motrice (PAS + IM)**, où le patient devait s'imaginer en train de réaliser un mouvement d'extension de son poignet parétique entre chaque paire de stimulation de type PAS, soit toutes les 5 secondes. Ainsi, 180 mouvements d'extension sont imaginés par le patient au cours d'une session de 15 minutes.

- L'intervention associant la **stimulation « sham » à l'Imagerie Motrice (placeboPAS + IM)**, où le patient devait imaginer un mouvement d'extension de son poignet parétique entre chaque paire de stimulation corticale placebo et de stimulation électrique de l'ECR, de faible intensité (rythmé surtout par le bruit) ; soit toutes les 5 secondes.

- L'intervention avec la stimulation **PAS seule** où il a été demandé au patient de rester calme et immobile durant toute la durée de stimulation ainsi que de focaliser son attention sur sa main stimulée.

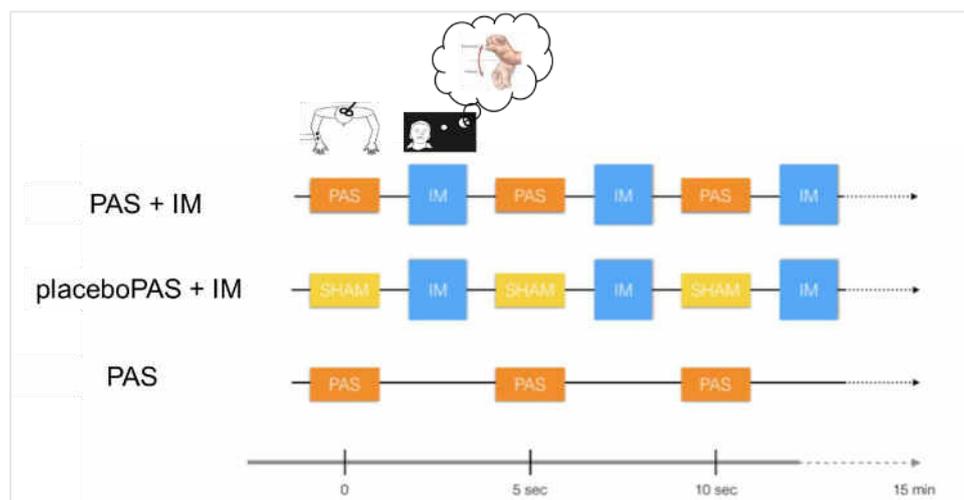


Figure 90. Représentation schématique du déroulement de chaque intervention évaluée dans le protocole MIPAS.

6.2.2.3. Procédure d'évaluation

Evaluation clinique des déficits moteurs

Cette évaluation consistait en l'administration des items de l'échelle du Fugl-Meyer relatifs au membre supérieur (upper extremity) (FMS-UE). Cette échelle permet d'évaluer le déficit moteur du membre supérieur et est composée de différentes parties évaluant chacune un segment spécifique de ce dernier ; avec entre autres l'item B, relatif au poignet et l'item D, évaluant la coordination et la vitesse. Le score total étant sur 66.

Une évaluation instrumentale du déficit moteur des poignets, à l'aide d'un goniomètre électronique (Biometrics®, Ltd) a été aussi réalisée. Elle a permis de mesurer les angles d'extension active des poignets sain, non parétique (EA_MS) et parétique (EA_MP) en degré (°) avant et après chaque intervention (à 0, 15 et 30 minutes).

Evaluation clinique des capacités d'imagerie motrice

Une première évaluation consistait à faire passer à chaque patient, un test chronométrique, le TDMI (Time-dependent screening test). Ce test permet d'évaluer la concordance temporelle entre le mouvement imaginé du membre sain et celui du membre parétique⁵²⁴. Lors de cet examen, le mouvement à imaginer consistait en une extension d'amplitude maximale du poignet sain ou parétique au rythme d'un mouvement par seconde. Ce test permettait également de familiariser le patient avec le mouvement à imaginer au cours de sessions de stimulations.

Le KVIQ (Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire) est un questionnaire constitué de 2 sous-échelles, une évaluant les capacités d'imagerie visuelle (VIQ) et l'autre évaluant les capacités d'imagerie kinesthésique (KIQ). Chacune des sous-échelles est constituée de 20 items évaluant des mouvements de la tête et du tronc mais aussi des mouvements des membres, supérieurs et inférieurs⁴¹⁶. Les différents mouvements sont cotés sur une échelle à 5 points notant la clarté de l'image (un score 5 correspondant à une « image aussi claire que dans un film ») et l'intensité de la sensation (un score de 5 reflétant « des sensations aussi intenses qu'en réalisant l'action »). Le score total et maximal pouvant être obtenu était de 170.

Examen d'IRMf

A l'inclusion, chaque patient a réalisé un examen d'IRMf à l'unité ToNIC de l'hôpital Purpan, dans le but d'obtenir le profil d'activation et de connectivité cérébrale induit par différents types de tâches motrices d'extension du poignet. Les images anatomiques en T1, ont été également utilisées pour la neuronavigation afin de s'assurer du bon positionnement de la bobine TMS au cours des séances de stimulation et de son repositionnement correct d'une session à une autre.

A leur arrivée, les patients ont été allongés dans l'IRM. Les instructions relatives à la tâche et les stimuli ont été présentés grâce à un casque IRM compatible et un écran, reflété sur un miroir placé en face de lui. Le paradigme de stimulation a été développé avec le logiciel Labview (Labview 2009 software ; National Instruments Corp., Austin, TX, USA), installé sur un

ordinateur placé dans la console IRM et synchronisé au signal de déclenchement des acquisitions IRM. Le logiciel permettait l'affichage d'un métronome à l'écran, animé par les amplitudes de mouvements effectués par le patient en temps réel, enregistrées grâce à des goniomètres IRM compatibles développés au sein de notre laboratoire. Le paradigme de stimulation permettait d'indiquer au patient quand il doit commencer le mouvement (Go) et l'arrêter (Stop).

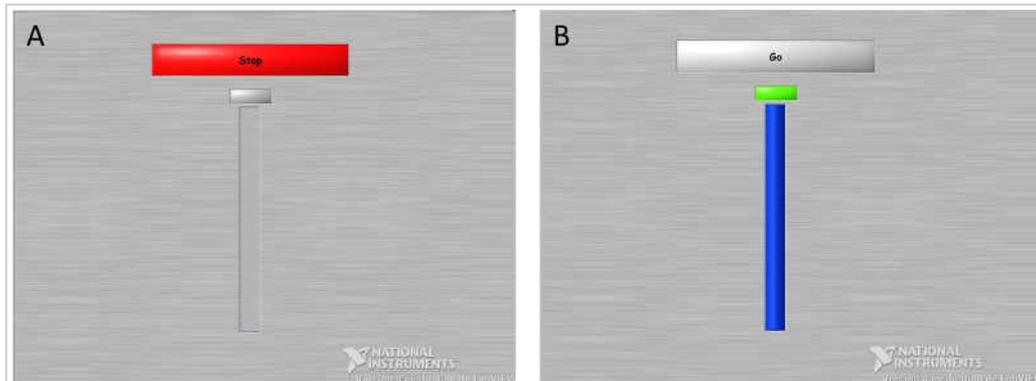


Figure 91. Représentation du paradigme de stimulation, affiché à l'écran dans l'IRM, permettant au patient de savoir quand il faut arrêter un mouvement (A. Stop) et quand le commencer (B. Go).

Différentes conditions expérimentales ont pu être testées au cours de cet examen :

- Une condition de Mouvement Passif (MP), où un expérimentateur présent dans la salle avec le patient, lui faisait réaliser des mouvements d'extension de son poignet d'amplitude maximale.
- Une condition de Mouvement Exécuté (ME) où le patient devait réaliser seul, les mouvements d'extension de son poignet.
- Une dernière condition d'Imagerie Motrice (IM), où le patient devait s'imaginer en train de réaliser ces mouvements d'extension selon une perspective à la 1^{ème} personne.

Les runs fonctionnels d'acquisition consistaient en la succession de 12 blocs sur une durée totale de 6 minutes, alternant entre 30 secondes de repos (Stop), où la main du patient était au repos et 30 secondes de tâche (Go), où le patient réalisait une des trois tâches citées précédemment. Chaque run se déroulait ainsi selon le schéma : (Stop - Go), répété 6 fois (Fig. 92). Le mouvement évalué correspondait à un mouvement d'extension maximale du poignet à une fréquence de 1 Hz. 6 runs fonctionnels ont été effectués, un pour chaque condition expérimentale, répétée 2 fois, avec la main saine (MS) et la main parétique (MP).

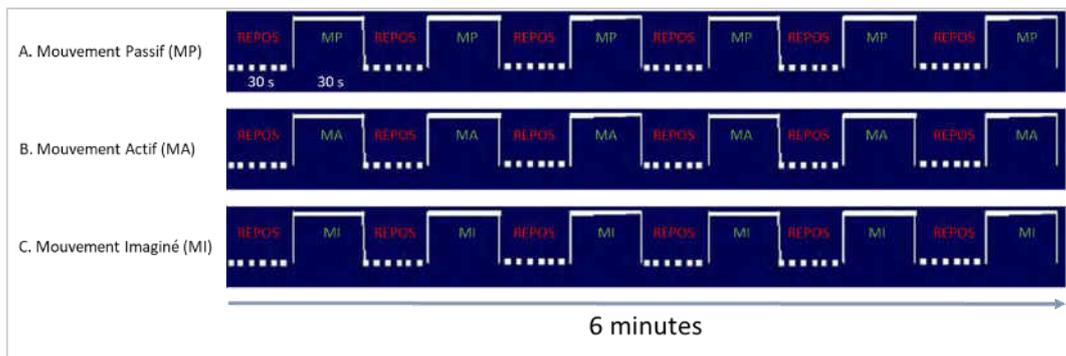


Figure 92. Schéma illustrant les paradigmes bloqués des runs fonctionnels pour chaque condition expérimentale.

Les images ont été acquises à l'aide d'un scanner IRM Philips Achieva 3T équipé d'une antenne 32 canaux (Philips Medical Systems, Best Netherlands) et de la technologie dsTream depuis Juillet 2016. Des images T1 pondérées (3D MPRAGE), haute résolution ont été d'abord acquises pour chaque patient (TR = 8 ms, TE = 3.7 ms, TI = 520 ms, angle de flip = 8°, FOV=240 mm * 240 mm, Taille de voxel = 1*1*1mm³, 170 coupes sagittales). Les images fonctionnelles ont été acquises en utilisant des séquences EPI pondérées en T2*. 34 images axiales contiguës, parallèles au plan inter-commissural ont été obtenues (TR = 2500 ms; TE = 35 ms; FA = 90°; 230 * 230 de FOV ; matrice de 96 * 96 ; taille de voxel = 2.4 * 2.4 mm²; épaisseur de coupe de 4 mm). 144 volumes ont été acquis par run fonctionnel.

Pour chaque carte cérébrale obtenue et pour chaque patient, des index d'asymétrie ou de latéralité d'activation (LI) ont été calculés. Cet index correspond au rapport entre le nombre de voxels activés au niveau de l'hémisphère ipsilésionnel (« gauche » par convention) et l'hémisphère controlésionnel (« droit ») selon la formule :

$$LI = \frac{Q_{LH} - Q_{RH}}{Q_{RH}}$$

Q_{LH} : représentant un nombre de voxels avec une intensité d'activation à $p < 0.001$ au niveau de l'hémisphère gauche (ipsilésionnel).

Q_{RH} : représentant un nombre de voxels avec une intensité d'activation à $p < 0.001$ au niveau de l'hémisphère gauche (ipsilésionnel). (controlésionnel).

Cet index renseigne sur l'étendue de latéralisation de l'activation d'une région cérébrale donnée et sur la dominance hémisphérique au cours d'une tâche donnée⁵²⁵. L'index d'asymétrie peut donc osciller entre + 1 activation purement controlatérale (sujet sain) à - 1 activation purement ipsilatérale.

Evaluation électrophysiologique

Des paramètres électrophysiologiques reflétant l'état d'excitabilité du cortex moteur primaire ont été obtenus grâce à des enregistrements électromyographiques (EMG) du muscle ECR déficitaires après stimulation TMS avant et après chaque intervention. Les enregistrements EMG de surface se sont fait en utilisant des électrodes de surface placés au niveau du corps

musculaire. Une *interface CED 1902 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Angleterre)* contrôlée par le logiciel *Signal6*, installée sur un ordinateur a été utilisée pour l'acquisition et le traitement des signaux bruts. Les signaux ont été amplifiés (*3000) et filtrés (application filtre passe bas à 1000 Hz) sur une durée de 70ms et à une fréquence d'échantillonnage à 4000 Hz. Les fichiers ont été enregistrés pour leur analyse ultérieure.

Des mesures de PEM ont été réalisées avant et après chaque session de stimulation : à 5, 15, 25 et 35 minutes post-stimulation. Du fait du faible niveau d'excitabilité chez la majorité de nos patients, nous étions dans l'impossibilité de déterminer un seuil moteur au repos (rMT) et nous avons choisi l'intensité de stimulation magnétique permettant d'obtenir un PEM mesurable et stable pour un patient donné.

Des **courbes en intensité (CI)** ont été également mesurées. Cette technique consistait à appliquer une stimulation magnétique au niveau du « hot spot » du muscle, avec des intensités croissantes exprimées en fonction du pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur (allant de 40 à 100% du MSO, Maximum Stimulator Output). Elle a permis d'établir une courbe des variations de la surface du PEM du muscle étudié en fonction de l'intensité de stimulation. Les mesures ont été réalisées avant et après chaque intervention.

Etant donné la nature polyphasique du muscle ECR, des surfaces redressées et non pas des amplitudes de PEM ont été calculées. Que cela soit pour les mesures de PEM ou de CI, 10 mesures de PEM consécutives ont été réalisées pour chaque intensité de stimulation. Chaque PEM a été centré, rectifié et sa surface mesurée en utilisant le logiciel *Signal6*. Pour chaque intensité, une moyenne des dix surfaces a été calculée résultant en une **mesure de PEM par intensité**.

*** Critère de jugement principal**

Afin de comparer et évaluer la modification d'excitabilité induite par la stimulation, une comparaison entre les trois interventions de la variation de surface du PEM c'est-à-dire la facilitation, mesurée à différents temps après la fin de chaque session a été choisie comme critère principal.

*** Critères de jugement secondaire**

Les paramètres cliniques de facilitation ont été aussi étudiés. En particulier, des comparaisons des variations d'amplitudes articulaires des poignets ont été effectuées entre les trois types de sessions.

Des comparaisons ont été également effectuées entre d'autres paramètres électrophysiologiques mesurés, notamment les mesures relatives à la courbe en intensité.

Les paramètres électrophysiologiques (surface de PEM) et moteurs (amplitudes d'extension) ont été également analysés pour chaque session individuelle. Ceci dans le but d'étudier un éventuel effet d'une intervention isolée.

L'index d'asymétrie mesuré à partir des cartes d'activation et les coefficients de corrélation mesurés à partir des cartes de connectivité fonctionnelle pour chacune des tâches motrices

ont été corrélés aux paramètres cliniques, et aussi électrophysiologiques mesurés en réponse aux trois types de protocoles de stimulation.

Des recherches de corrélats cliniques, moteurs, électrophysiologiques et cérébraux ont également effectuées à travers des analyses de corrélations.

6.2.2.4. Analyses statistiques

* Données de neuroimagerie

Les images obtenues en IRMf d'activation ont été analysées grâce-au logiciel *SPM12* (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome department of Cognitive Neurology, Angleterre*) fonctionnant sous Matlab. Les étapes standards de prétraitement ont été appliquées (correction du décalage temporel, réaligement des images fonctionnelles sur l'image moyenne ; co-registration avec le T1 ; segmentation de l'image anatomique, normalisation spatiale sur le modèle de cerveau normalisé MNI et lissage spatial en utilisant un filtre Gaussien de 4 - 4 - 8mm). Les images de patients avec des lésions à droite ont été flippées à gauche afin que toutes les lésions soient du même côté et ainsi faciliter les analyses de groupes.

Des masques de lésion qui dépeignent les limites des lésions ont été créés en utilisant le logiciel *MRICron* (Rorden and Brett, 2000; <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>). Pour chaque patient, la lésion (Volume d'intérêt, VOI) a été identifiée sur les séquences T1 et Flair pour ensuite être dessinée sur toutes les coupes sur lesquelles elle était présente sur la séquence T1. La VOI a été lissée en utilisant un filtre Gaussien de 4 mm, appliqué à un seuil de 0.1%. Les masques de lésion binaires ainsi créés ont été normalisés et utilisés pour générer une carte de superposition des lésions sur l'ensemble du groupe de patients inclus (Fig.93).

Au niveau individuel, un modèle général linéaire (GLM) a été appliqué afin d'obtenir le profil d'activation cérébral spécifique à chaque condition (contraste tâche versus repos). Etant donné la variabilité des patients en termes de caractéristiques lésionnelles, les contrastes obtenus ont été utilisés dans des modèles de second niveau permettant une analyse de groupe non paramétrique à l'aide du logiciel *SnPM13* (*SnPM13, http://warwick.ac.uk/snpm*). Des *pseudo t-tests* ont été réalisés afin d'obtenir les cartes cérébrales spécifiques à chaque condition. Un seuil statistique de pseudo-p < 0.05 corrigé pour les comparaisons multiples par la méthode du Family Wise Error (FWE) a été appliqué. Un index d'asymétrie est calculé à partir de l'intensité d'activation de différentes régions cérébrales (ROI) motrices (S1M1, PMC, SMA) pour chacune des conditions grâce à la *LI toolbox* ⁵²⁶. Des corrélations ont pu être testées en utilisant un *test de corrélation Pearson* à un seuil p = 0.05, entre les LI et les paramètres cliniques mesurés.

Des analyses de connectivité fonctionnelle ont été également réalisées en utilisant une autre toolbox fonctionnant sous Matlab, la toolbox *CONN, functional connectivity toolbox* (Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, 2012; <http://www.nitrc.org/projects/conn>). Pour chacune des six conditions, le signal de basse fréquence moyenné sur les voxels de la ROI est extrait

de différentes ROI appartenant à des atlas fournis avec le logiciel. Une étape de débruitage a permis de filtrer les signaux dans une gamme de fréquence allant de 0.008 à 0.09 Hz. Des régresseurs de non-intérêt représentant les effets dus aux mouvements du patient et au signal de la substance blanche et liquide cérébro-spinal ont été calculés en utilisant la méthode aCompCor intégrée dans le logiciel et ont été exclus de l'analyse. Une analyse 'seed-to-voxels' a été ensuite lancée. Les signaux ont été extraits de ROI appartenant au réseau moteur. Des analyses de premier niveau ont été effectuées permettant la corrélation du signal moyen issu de la 'seed' avec les signaux issus de chaque voxel de l'ensemble du cerveau. Les cartes de connectivité fonctionnelle ont été ensuite utilisées pour effectuer des analyses de groupes. Des t-tests appariés et des analyses de régression simple ont été appliqués afin d'obtenir des comparaisons entre différentes conditions et en étudier le lien avec les scores cliniques moteurs respectivement. Pour toutes les analyses effectuées avec la *CONN toolbox*, Le seuil de significativité au niveau du cluster a été fixé à $p\text{-FDR} < 0.05$ et à un seuil de $p < 0.001$ non-corrigé au niveau du voxel.

* Données cliniques

L'ensemble des analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel *Statistica (StatSoft. Inc. Version 10)*. La normalité de distribution de chaque paramètre a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk indiquant une distribution non normale pour les paramètres électrophysiologiques et normale pour les paramètres moteurs et cliniques. Les deux types d'analyses (paramétriques et non paramétriques) effectuées sur les trois types de données avec l'aide de Benoit Lepage, statisticien méthodologique, ont donné les mêmes résultats. Etant donné cette constatation et après revue de la littérature sur les statistiques utilisés dans ce type d'étude^{303,425,468,469}, nous avons décidé de présenter uniquement les résultats des tests paramétriques.

Concernant les paramètres cliniques d'évaluation des capacités d'imagerie motrice à l'aide du TDMI et du KVIQ, une ANOVA à mesure répétée à 2 facteurs (2*2 : « temps alloué pour l'imagination » et « main évaluée ») et des t-tests appariés respectivement, ont été appliqués.

Du fait de la grande variabilité des mesures obtenues avec nos patients, les paramètres électrophysiologiques et moteurs sont exprimés par des variations par rapport à la valeur « pré » correspondante, mesurée au début de chaque session de stimulation.

Ainsi, pour les PEM, les variations aux différents temps ont été exprimées en pourcentage par rapport à la mesure « pré » :

$$PEM_{Post}(\%) = \frac{PEM_{Post} - PEM_{Pre}}{PEM_{Pre}} \times 100$$

Des ANOVA à mesures répétées à deux facteurs, intervention et temps, 3*4 à 3 et 4 niveaux respectivement, ont été appliquées afin de comparer les effets facilitateurs sur l'excitabilité corticospinale, des trois interventions, évalués à différents temps avec une facteur « intervention » (PAS + IM ; PAS seule ; placebo-PAS + IM) et un effet « temps d'évaluation » (Pre puis à 5, 15, 25 et 35 minutes post-intervention).

Pour évaluer l'effet d'une intervention donnée, une ANOVA à mesures répétées a été appliquée sur les mesures de surfaces de PEM avec un facteur « temps d'évaluation » (5 niveaux : pre et à 5, 15, 25 et 35 minutes post-intervention) ; un t-test apparié a été ensuite appliqué afin d'observer la facilitation électrophysiologique induite par une intervention donnée, uniquement à 25 minutes (critère de jugement principal). Nous avons fait le choix après examen de la littérature existante, de considérer un effet électrophysiologique lorsqu'une variation de PEM $\geq \pm 30\%$ est observée.

Pour évaluer les effets des trois types d'intervention sur les CI, on a calculé les pentes des courbes, définies par la raideur de la droite de régression linéaire passant par les points entre 50 et 90 % MSO³². Les mesures de pentes ainsi que les surfaces de PEM mesurées à chaque intensité, ont été analysées par un ANOVA à mesures répétées à trois facteurs (3*2*7) avec un facteur « intervention » (PAS + IM ; PAS seule ; placebo-PAS + IM), « temps » (Pre et Post) et « intensité de stimulation » (de 40 à 100%).

Pour les mesures d'amplitudes d'Extension Active (EA), les résultats sont exprimés par des variations (différences) d'amplitudes articulaires par rapport à la mesure « pré » pour chacun des poignets:

$$\Delta E (^{\circ}) = EA_{Post} - EA_{Pre}$$

Des ANOVA répétées à 2 facteurs ont été appliquées avec un facteur « intervention » et un facteur « temps d'évaluation » (Pre puis à 5, 15 et 30 minutes post-intervention). Pour évaluer l'effet d'une intervention donnée sur les données motrices, une ANOVA à mesures répétées à un facteur a été appliquée sur les mesures d'amplitudes articulaires, avec un facteur « temps d'évaluation » (5 niveaux : pre et à 5, 15, 25 et 35 minutes post-intervention).

Des analyses exploratoires ont été effectuées par le test de Pearson pour identifier d'éventuelles corrélations entre les différents paramètres obtenus dans MIPAS et par le test de Khi-2 afin d'identifier la relation entre un paramètre donné et les facilitations observées post-intervention.

Pour l'ensemble des analyses statistiques, un seuil à $p = 0.05$ a été fixé. Dans le cas d'ANOVA significative, une correction par le test post-hoc de Tukey HSD a été effectuée.

6.3. Résultats

6.3.1. Description de la population

Parmi les 25 patients inclus, 5 d'entre eux ont présenté un hématome sous-cortical et 20 un infarctus cérébral cortical et/ou sous-cortical depuis une durée médiane de 4 mois (min - max : 1 - 105). Une carte d'étendue lésionnelle a pu être réalisée (Fig. 93). Ainsi, on observe une large distribution des lésions sur l'ensemble du cerveau avec des lésions affectant des régions corticales, sous-corticales ainsi que des zones du tronc cérébral.

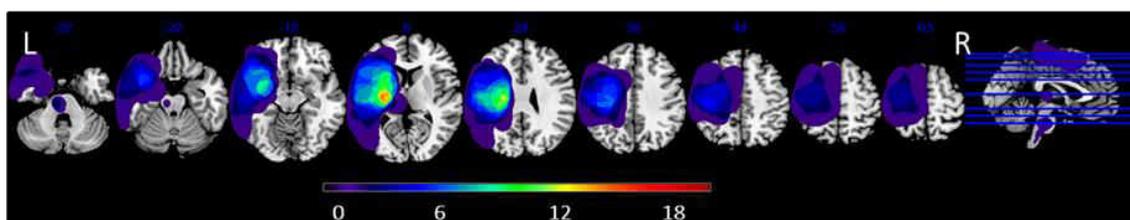


Figure 93. Carte cérébrale de superposition des lésions.

Le Score de Fugl-Meyer relatif au membre supérieur (FMS-UE) est utilisé pour évaluer le déficit moteur du membre supérieur. Le FMS-UE moyen du groupe étant égale à $27 \pm 13 / 66$ (min - max : 7 - 49). Le KVIQ (Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire) permet d'obtenir un indice de la capacité d'un individu à imaginer différents mouvements par visualisation ou kinesthésie. Le score moyen était de $117 \pm 24 / 170$ (min - max : 78 - 170).

Parmi les patients inclus, une patiente n'a pas été testée avec le TDMI pour des raisons organisationnelles, une autre n'a pas réalisé l'examen complet d'IRMf. Deux des patients n'ont pas terminé le protocole pour cause de fatigabilité et ont effectué seulement une session sur les trois.

Tous les patients ont bien toléré les différentes interventions et aucun effet secondaire n'a été rapporté au cours de l'étude.

Une description détaillée des caractéristiques de chaque patient est donnée en Tableau 1.

Tableau 1. Tableaux descriptifs de la population de patients inclus dans le

Id. patient	Age (années)	Sexe (F: femme, H: Homme)	Main Dominante (D: Droite, G: Gauche)	délat depuis AVC (mois)	Hémisphère lésé (D: Droite, G: Gauche)	Type AVC (I: Ischémique, H: Hémorragique)	Localisation AVC (C: cortical, SC: Sous-cortical, TC: Tronc cérébral)	FMS-UE (/66) [FMS-UE-B]	KVIQ_Totat (/170) [VIG - KIQ]	Images T1 Localisation de la lésion
1	27	M	D	3	G	I	C/SC	49 [7]	117 [63 - 54]	
2	32	M	D	5	G	H	C/SC	9 [0]	118 [59 - 59]	
3	52	F	D	2	G	I	C/SC	30 [4]	109 [55 - 54]	
4	46	M	D	1	D	I	C	34 [6]	127 [69 - 58]	
5	45	F	D	33	G	I	SC	40 [7]	97 [54 - 43]	
6	65	M	D	1	D	I	SC	12 [0]	130 [72 - 58]	
7	50	M	D	3	G	I	SC	9 [0]	80 [40 - 40]	
8	65	M	D	2	G	H	SC	32 [4]	86 [52 - 34]	
9	53	F	D	3	D	I	C/SC	12 [0]	78 [39 - 39]	
10	64	M	D	8	D	I	C/SC	12 [0]	88 [52 - 36]	
11	54	F	D	5	G	I	SC	16 [0]	147 [80 - 67]	
12	60	F	D	14	D	H	SC	16 [0]	132 [68 - 64]	
13	45	M	D	1	G	I	C	45 [6]	151 [79 - 72]	
14	29	F	D	6	G	I	C	27 [0]	114 [59 - 55]	
15	55	M	D	105	D	H	SC	35 [5]	148 [85 - 63]	
16	58	M	D	5	D	H	SC	36 [3]	140 [72 - 68]	
17	70	M	D	5	G	I	TC	39 [4]	170 [85 - 85]	
18	70	M	D	6	D	I	SC	16 [0]	95 [59 - 36]	
19	36	F	G	2	D	I	C/SC	40 [6]	110 [68 - 42]	
20	67	F	D	2	G	I	SC	17 [3]	115 [64 - 51]	
21	74	M	D	1	D	I	SC	29 [4]	135 [68 - 67]	
22	43	F	D	4	D	I	C/SC	7 [0]	100 [85 - 23]	
23	53	M	D	9	D	I	C/SC	22 [0]	108 [58 - 50]	
24	55	M	D	6	G	I	TC	37 [6]	125 [66 - 59]	
25	59	M	D	4	D	I	SC	48 [6]	100 [51 - 59]	

6.3.2. Capacités d'imagerie motrice

Résultats au TDMI

Le TDMI évalue le nombre de mouvements imaginé sur trois périodes de temps : 15, 25 et 45 secondes. Le mouvement à imaginer par les patients était un mouvement d'extension des mains saine et parétique.

La figure 1 (en annexe 2) illustre le nombre de mouvement imaginé de la main saine (MS) et de la main parétique (MP) au cours des trois périodes de temps pour les patients individuels. La figure 94 représente les moyennes sur l'ensemble de la population. On observe pour les patients évalués, une augmentation significative du nombre de mouvements imaginé avec l'augmentation du temps alloué pour l'imagination ($F_{2,46} = 96.5$, $p < 0.001$, $\text{partial } \eta^2 = 0.81$) et un effet du membre évalué ainsi qu'une interaction côté \times durée. Une analyse post-hoc par le test de Tukey HSD révèle que l'augmentation entre 25 et 45 secondes pour la main saine est plus importante que pour la main parétique ($F_{2,46} = 3.33$, $p=0.045$).

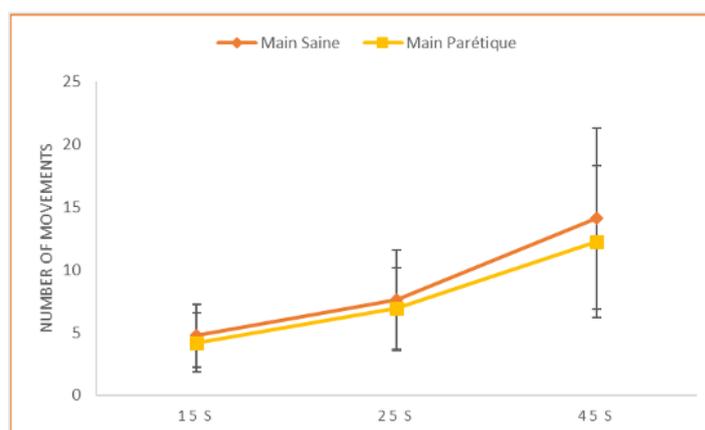


Figure 94. Résultat Moyen au TDMI sur l'ensemble de la population.

Résultats au KVIQ

Le KVIQ a permis d'affiner l'évaluation des capacités d'imagerie motrice et d'apprécier la méthode de choix entre visualisation et kinesthésie pour chaque patient.

De façon générale, on peut observer que les scores obtenus à l'échelle visuelle sont significativement plus importants que ceux obtenus à l'échelle kinesthésique (T. Test, $t = 4.2$, $df = 24$, $p = 0.0003$; Fig. 95A), révélant une préférence d'utilisation de la stratégie visuelle par une majorité de patient. On observe également une corrélation significative entre les scores obtenus aux deux sous-échelles (corrélation de Pearson, $t = 3.0$, $df = 23$, $p = 0.0064$. Fig. 95B).

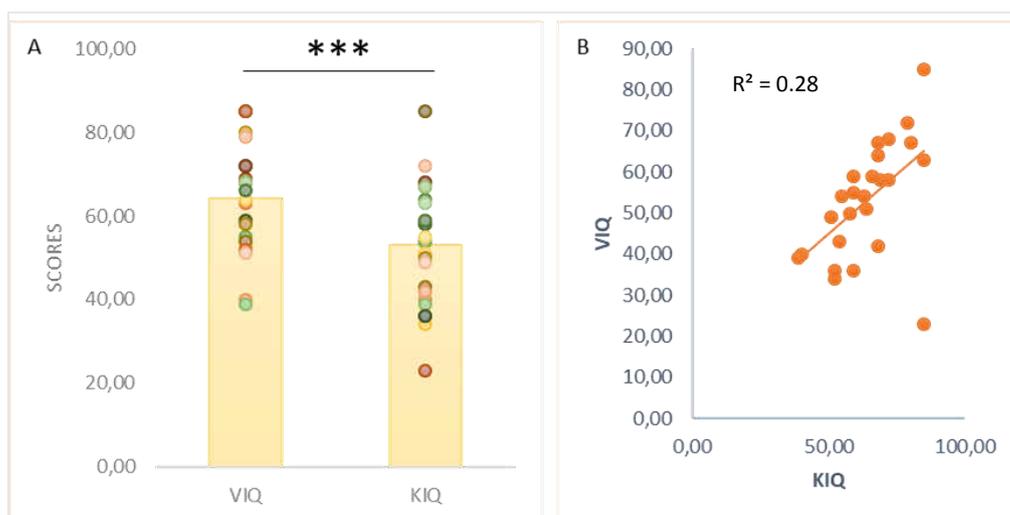


Figure 95. Résultats au KVIQ. A. sous-scores aux échelles visuelles (VIQ) et kinesthésiques (KIQ) obtenus par les patients (les barres représentant la moyenne sur la population et les points, les scores individuels). B. Corrélation entre les scores aux 2 sous-échelles.

Les scores obtenus avec le membre supérieur sain étaient aussi significativement plus élevés que les scores obtenus avec le membre affecté parétique (T. Test, $t = -2.1$, $df = 24$, $p = 0.044$; Fig. 96A). Ce résultat s’expliquerait par des difficultés plus importantes des patients à imaginer des mouvements avec leur membre affecté après un AVC. En s’intéressant de manière plus précise aux scores totaux obtenus par les patients, on observe que tous les patients ont relativement de bons scores. En se basant sur les travaux de Malouin et sur le calcul d’un intervalle de confiance (IC)⁴¹⁶, nous déterminons 3 sous-groupes en fonction de leurs capacités d’imagerie motrice. Ainsi, on peut distinguer 7 mauvais, 9 bons et 9 très bons imageurs dans notre population de patients (Fig. 96B).

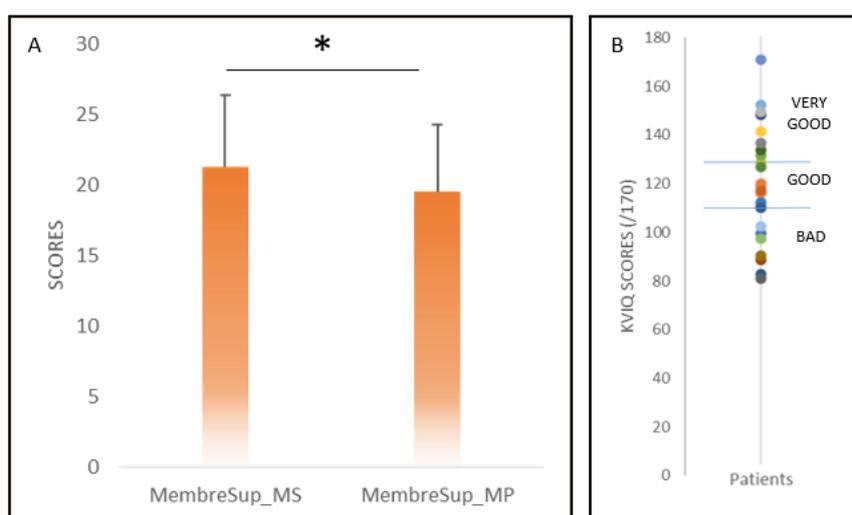


Figure 96. Scores aux KVIQ spécifiques au membre supérieur. MS : membre sain ; MP : membre parétique. B. Scores totaux individuels obtenus au KVIQ. IC = [107.4 - 126.9].

Corrélation résultats au TDMI et au KVIQ

Nous avons pu mettre en évidence une corrélation significative entre les résultats au TDMI et au KVIQ. En effet, on observe une augmentation significative du nombre de mouvements imaginés avec la main parétique aux périodes 25 et 45 secondes au test du TDMI avec les capacités kinesthésiques (Période 25 sec. $R = 0.48$, $R^2 = 0.23$, $F(1,33) = 6.65$, $p < 0.179$; Période 45 sec. : $R = 0.53$, $R^2 = 0.29$, $F(1,22) = 8.89$, $p < 0.0069$) (Fig. 2 en annexe2). Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence avec les capacités visuelles.

6.3.3. Résultats de neuroimagerie

6.3.3.1. Patterns d'activation et de désactivation cérébrale

- *Lors de mouvements de la main saine*

Mouvement Passif

Le mouvement passif d'extension de la main saine des patients à une fréquence de 1 Hz entraîne l'activation significative (pseudo- $p < 0.05$ FWE) et étendue du réseau sensorimoteur. Ainsi, on observe l'activation de S1M1 droit controlésionnel, du cervelet ipsilésionnel, de la SMA et du gyrus cingulaire, du gyrus frontal (BA6, 9, 45), du thalamus et du putamen droits, du lobule pariétal gauche (IPL, BA40) et de l'insula (BA13). On observe également l'activation d'autres régions non sensorimotrices notamment les gyri occipital et temporal moyens (Fig. 97, Tab.1.A en annexe2).

Le mouvement passif de la main saine induit la désactivation significative (pseudo- $p < 0.05$ FWE) des régions du précuneus (Pcu, BA7 et cortex cingulaire postérieur, BA23, 31). On observe également la désactivation d'autres régions cérébrales notamment des régions des gyri frontaux (BA6, 8, 10), occipital (BA19) et temporal (BA22) (Tab. 2.A).

Mouvement exécuté

Le schéma d'activation retrouvé lors de l'exécution du mouvement de la main saine est similaire à celui observé lors du mouvement **passif**. On retrouve ainsi l'activation du cervelet ipsilésionnel et du cortex sensorimoteur controlésionnel (S1M1, PMC, SMA, BA3, 2, 1). Le thalamus et le putamen droits, le lobule pariétal inférieur (IPL, BA40), l'insula (BA13), les gyri frontal, temporal et occipital moyens ainsi que le lobule pariétal supérieur (BA7) sont également activés lors du ME de la main saine (Fig. 97B, Tab.1.B en annexe2).

Le mouvement exécuté de la main saine n'induit pas de désactivation cérébrale significative chez nos patients.

Mouvement imaginé

Le mouvement imaginé induit une activation cérébrale du réseau sensorimoteur significative (pseudo- $p < 0.05$) mais moins intense et étendue en comparaison avec les deux autres conditions. On retrouve l'activation de la SMA (BA6) et de l'aire de Broca (BA44), du cervelet

ipsilésionnel, du gyrus supramarginal (BA40), des gyri frontaux moyen, (BA6, 9) et supérieur (BA6), l'activation des lobules pariétaux supérieur et inférieur (BA40, 7). Enfin, on peut observer également l'activation du cortex moteur primaire (BA4) et du cortex cingulaire médian (BA32) (Fig. 97C, Tab.1.C en annexe2).

Le mouvement imaginé n'induit pas de désactivation cérébrale significative.

- *Lors de mouvements de la main parétique*

Mouvement Passif

Le mouvement passif d'extension du poignet parétique induit un schéma d'activation similaire à celui observé lors du mouvement de la main saine, mais avec une intensité largement moindre. En effet, on retrouve l'activation significative de régions sensorimotrices ipsilésionnelles (cortex sensorimoteurs, BA 2, 3, 4, 5, 6, 40), du cervelet controlésionnel, des régions frontales (BA 9, 44), des lobules pariétaux supérieur et inférieur (BA7, 40), de l'insula, du cingulaire moteur et du putamen. On retrouve également des activations au niveau occipital (BA 18, 19, 37) (Fig. 97A, partie droite ; Tab. 3.A).

Le mouvement passif induit la désactivation significative (pseudo-p FWE < 0.05) de régions appartenant au cunéus.

Mouvement exécuté

Le mouvement exécuté de la main parétique engendre une activation beaucoup moins intense et étendue en comparaison avec le ME de la main saine. On observe malgré ça, un schéma plutôt bilatéral avec l'activation significative de régions sensorimotrices, notamment, le cortex sensorimoteur ipsilésionnel (S1M1), la SMA, l'insula et des régions des gyri frontaux (Fig. 97B, partie droite ; Tab. 3.B).

Le mouvement exécuté n'induit pas de désactivation cérébrale significative chez nos patients.

Mouvement imaginé

De la même façon que pour le ME, le MI induit des activations très discrètes de régions sensorimotrices, notamment l'activation significative du cortex moteur primaire (BA4), de la SMA et du PMC (BA6) (Fig. 97C, partie droite ; Tab. 3. C).

Le mouvement imaginé de l'extension du poignet parétique n'induit pas de désactivation cérébrale significative.

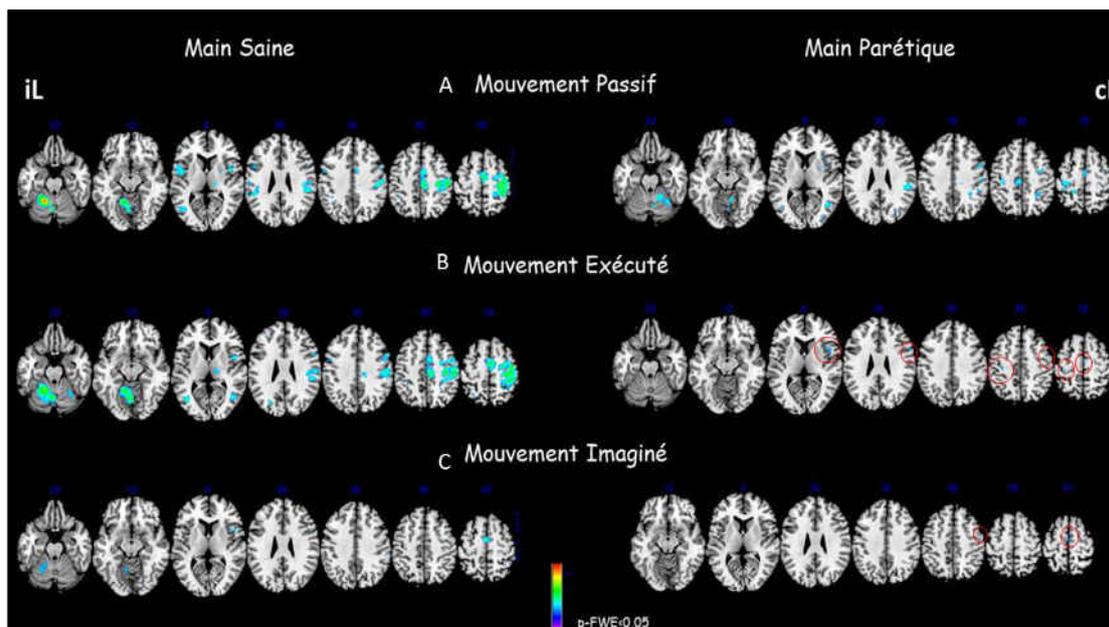


Figure 97. Pattern d'activation cérébrale dans les différentes conditions pour la main saine et la main parétique. IL : hémisphère gauche ipsilésionnel ; cL : hémisphère droit controlésionnel.

- *Recherche de corrélation*

On ne retrouve pas de corrélation significative entre les intensités d'activation dans les différentes régions cérébrales et les scores moteurs ou électrophysiologiques obtenus à l'inclusion des patients dans ce protocole.

Une recherche de corrélation a été réalisée entre les index de latéralité (LI) calculés à partir de régions sensorimotrices activées et les scores moteurs à l'inclusion et à la fin du protocole.

On retrouve une corrélation positive significative entre le LI obtenue dans la région S1M1 au cours du mouvement passif de la main parétique et les score FMS-UE obtenus à l'inclusion (corrélation de pearson, $t = 1.75$, $df = 23$, $p = 0.046$) et à la fin du protocole (corrélation de pearson, $t = 2.29$, $df = 21$, $p = 0.015$). Cette corrélation significative mais faible pourrait s'expliquer par le fait qu'il existe un sous-groupe de patients très déficitaires (encadrés rouges sur le Fig.98), qui empêche une plus forte corrélation entre les deux paramètres.

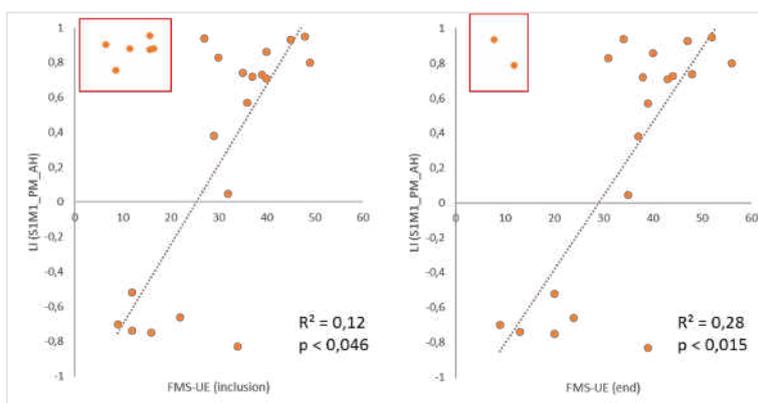


Figure 98. Figures représentant les corrélations entre les index d'asymétrie (LI) mesurés sur le cortex sensorimoteur S1M1 pendant le mouvement passif de la main parétique et les scores de Fugl-Meyer à l'inclusion (FMS-UE (inclusion)) et à la fin du protocole (FMS-UE (end)).

De même, une corrélation positive, significative mais faible est retrouvée entre le LI calculé sur la SMA pendant le mouvement imaginé de la main parétique et les scores moteurs obtenus à l'inclusion (FMS-UE) (Fig. 99, corrélation de pearson, $t = 2.2$, $df = 22$, $p = 0.019$) et à la fin du protocole (EA_MP) (Fig. 99, corrélation de pearson, $t = 2.04$, $df = 21$, $p = 0.027$).

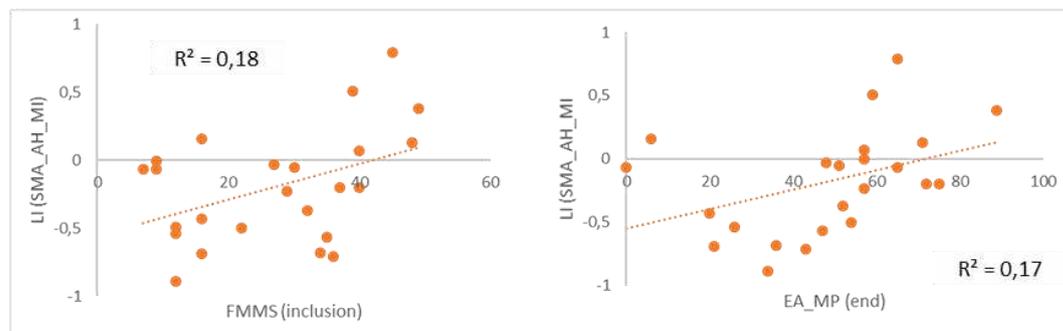


Figure 99. Figures représentant les corrélations entre les index d'asymétrie (LI) mesurés sur la région motrice supplémentaire, SMA pendant le mouvement imaginé de la main parétique et les scores de Fugl-Meyer à l'inclusion (FMS-UE (inclusion) et à la mesure des extensions articulaires du membre parétique à la fin du protocole (EA_MP (end)).

6.3.3.2. Profil de connectivité fonctionnelle

Des analyses de connectivité fonctionnelle (CF) de type 'seed-to-voxels' ont été effectuées afin de connaître et de comparer le profil de connectivité de notre population de patients au cours des différents types de mouvement. Des 'seeds' ont été placées au niveau de certaines régions du cortex sensorimoteur.

En plaçant une 'seed' au niveau du cortex sensorimoteur latéral (SMN) ipsilésionnel, on observe lors du mouvement passif de la main parétique en comparaison avec le mouvement de la main saine (cerveaux 'flippés') (Fig. 100A, Tab VII.A) une diminution de la CF avec des régions du cortex sensorimoteur ipsilésionnel ainsi qu'avec le cervelet controlésionnel et une augmentation de sa CF avec notamment des régions visuelles, du précuneus et du gyrus fusiforme (BA18, 19, 36, 37) ainsi que des régions frontales (BA11, 6 et 8) ipsi- et controlésionnelles. Lors du mouvement exécuté de la main parétique (Fig. 100B, Tab. VII.B), on observe une diminution de CF avec le cortex somatosensoriel associatif (BA7 et 5 notamment) et le cortex sensorimoteur (BA6, 4, 3) en comparaison avec le mouvement de la main saine. Enfin, lors du MI (Fig. 100C, Tab. VII.C), on observe une augmentation de la CF avec le cervelet ipsilésionnel.

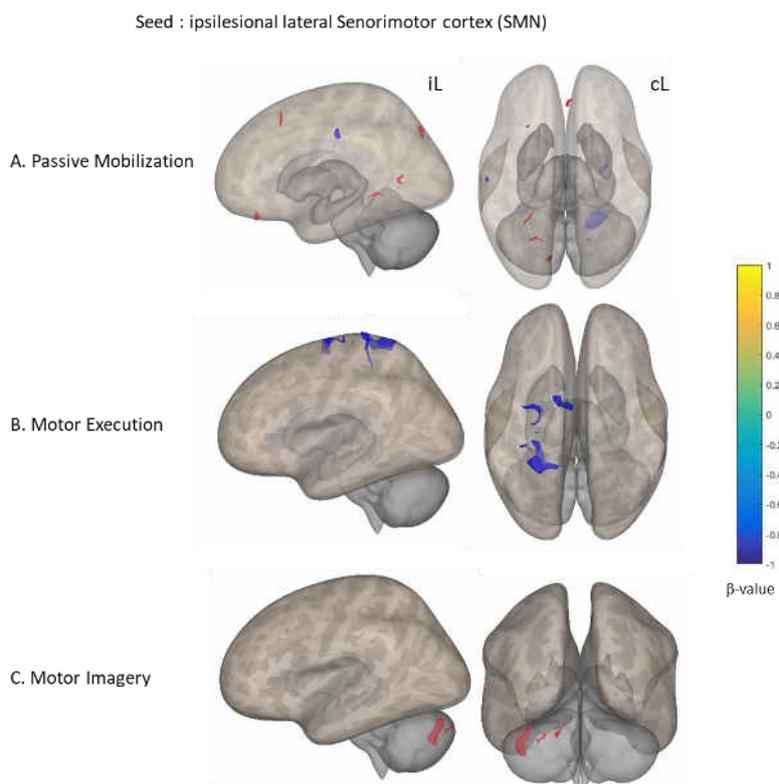


Figure 100. Profils de connectivité fonctionnelle du cortex sensorimoteur latéral (SMN) ipsilésionnel au cours de mouvements (A. passif ; B. Exécuté ; C. Imaginé) de la main parétique en comparaison avec la main saine. IL : hémisphère ipsilésionnel ; cL : hémisphère controlésionnel.

En prenant comme 'seeds', des régions spécifiques du cortex sensorimoteur ipsilésionnel (Cortex Moteur Primaire, M1 ; Cortex Somatosensoriel Primaire, S1 ; Cortex Prémoteur, PMC), on observe globalement un même pattern de connectivité fonctionnelle (Fig. 3, 4, 5 en annexe2) ; à savoir, une CF diminuée au sein du réseau sensorimoteur (SMN ipsilésionnel et cervelet controlésionnel) et augmentée avec les régions du réseau sensorimoteur controlésionnel et des régions non motrices (visuelles et frontales) et cérébelleuses ipsilésionnelles.

Recherche de corrélation

Des corrélations ont été réalisées à partir des résultats de connectivité fonctionnelle du cortex prémoteur ipsilésionnel lors du mouvement passif de la main parétique et des scores moteurs à l'inclusion (Fig. 101, Tab.5 en annexe2).

Ainsi, la CF existante entre le PMC ipsilésionnel et le cortex sensorimoteur controlésionnel (S1M1, PMC) est corrélée négativement avec les scores de déficits moteurs à l'inclusion (FMS-UE) (Fig. 10 A et B). Cependant, la connectivité fonctionnelle avec le précuneus (Pcu) et le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) est corrélée positivement avec le FMS-UE à l'inclusion (Fig. 101C et D).

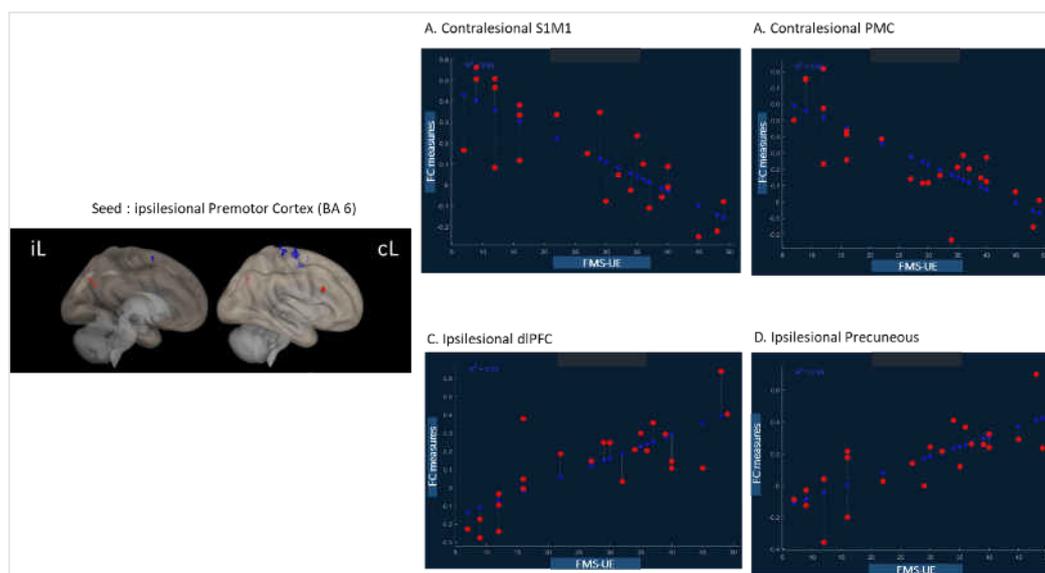


Figure 101. Résultats des régressions linéaires entre la connectivité fonctionnelle du cortex pré-moteur ipsilésionnel et le cortex sensorimoteur (A), le cortex pré-moteur (B) controlésionnels, le cortex frontal dorsolatéral (dlPFC, C) et le précuneus (D) ipsilésionnels et les scores des patients à l'échelle du Fugl-Meyer (FMS-UE), obtenus à l'inclusion.

Ces résultats laissent donc penser que les connexions fonctionnelles de régions ipsilésionnelles avec des régions sensorimotrices controlésionnelles seraient moins favorables à une bonne récupération motrice du membre supérieur en comparaison avec les connexions qui sont avec des régions ipsilésionnelles non motrices.

6.3.4. Réponse aux objectifs principaux

Sur les 25 patients inclus dans le protocole, 23 ont complété les trois sessions d'intervention. Toutes les mesures de PEM n'ont pas pu être réalisées aux différents temps pour tous les patients pour des causes organisationnelles ou par fatigue ou « ras-le-bol » du patient.

Les données obtenues ont été analysées et des mesures de surfaces de PEM ont pu être obtenues. Le RMT n'ayant pas pu être déterminé pour tous les patients à cause de leur excitabilité trop faible, ce paramètre n'a pas été inclus dans les analyses.

6.3.4.1. Résultats électrophysiologiques

Comparaison des surfaces de PEM sur les trois visites

Les 3 sessions d'intervention se déroulant sur trois semaines consécutives, nous sommes intéressés à l'évolution des paramètres électrophysiologiques et notamment à l'évolution de la surface du PEM mesurée en début de chaque visite (PEM_Pre) sur les trois semaines consécutives, en s'affranchissant ainsi du type d'intervention. Il n'y a pas de

différence significative entre les surfaces de PEM mesurés avant chaque intervention sur les trois semaines consécutives ($F_{2,44} = 0.085$, $p = 0.92$, $\text{partial } \eta^2 = 0.004$) (Fig. 6A en annexe 2).

Après la levée de l'aveugle, après regroupement des patients par type d'intervention (par session de stimulation), il n'y a pas non plus de différence significative entre les PEM pré-session ($F_{2,44} = 0.49$, $p = 0.62$, $\text{partial } \eta^2 = 0.022$) (Fig. 6B en annexe 2). Ce résultat nous permet de confirmer un niveau basal d'excitabilité corticale similaire entre les trois sessions et pouvoir ainsi comparer les sessions entre elles et en interpréter les résultats.

Comparaison des facilitations électrophysiologiques induites par les différentes interventions

Afin de répondre à l'objectif principal de l'étude, nous avons commencé par comparer les facilitations électrophysiologiques induites par chacune des interventions représentées par les variations des surfaces de PEM mesurées en post-intervention, en pourcentage par rapport aux surfaces mesurées pré-intervention.

Il n'y a pas d'effet significatif de l'intervention ($F_{2,24} = 0.12$, $p = 0.89$, $\text{partial } \eta^2 = 0.01$), du temps d'évaluation ($F_{3,36} = 0.07$, $p = 0.98$, $\text{partial } \eta^2 = 0.006$) ou d'interaction intervention \times temps sur les mesures de facilitation de PEM ($F_{6,72} = 0.93$, $p = 0.48$, $\text{partial } \eta^2 = 0.072$). Le même résultat est observé lorsqu'on compare chacun des temps séparément entre les différentes interventions (Fig. 102).

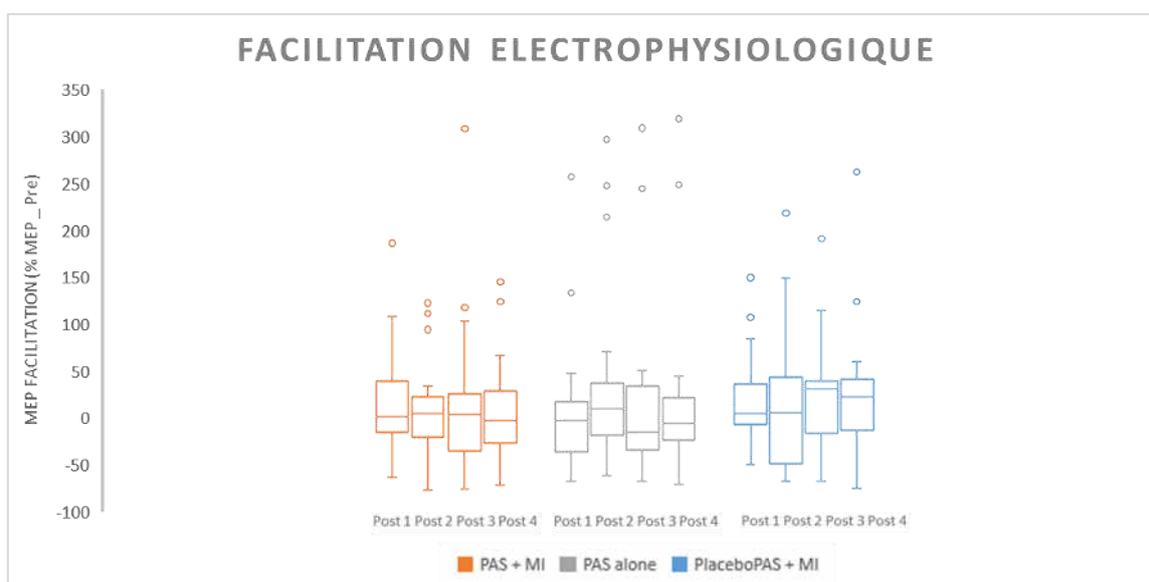


Figure 102. Boxplots représentant les facilitations électrophysiologiques induites par les 3 types d'interventions (médianes et quartiles). La facilitation est mesurée à un temps post donné (1 : 5 minutes, 2 : 15 minutes, 3 : 25 minutes et 4 : 35 minutes), en % de la valeur mesurée en pré-intervention. Les 'outliers' sont signalés par des points ronds.

Courbes en intensité

Étant donné que cette évaluation n'a pas pu être réalisée pour tous les patients, les données de CI n'ont pu être exploitées que pour seulement 21 patients. Les mesures de surfaces de PEM ont été normalisées par rapport à la mesure de surface de PEM maximale obtenue lors

de la CI mesurée en pré_session administrée à la semaine 1 pour limiter les variations interindividuelles.

Les effets des 3 interventions sur les CI sont représentées dans la figure 103. Une ANOVA répétée à 3 facteurs révèlent une augmentation de la surface des PEM avec l'augmentation des intensités de stimulation lors des trois visites (effet d'intensité : $F_{6,90} = 34.55$, $p < 0.001$, $\text{partial } \eta^2 = 0.70$). Il n'y a pas d'effet du temps d'évaluation ($F_{1,15} = 0.79$, $p = 0.39$, $\text{partial } \eta^2 = 0.05$) ou de l'intervention ($F_{2,30} = 0.075$, $p = 0.93$, $\text{partial } \eta^2 = 0.005$) ou d'autre effet d'interaction. Pour quantifier les changements dans les CI, les pentes ont été calculées à partir des portions linéaires des courbes (entre 60 et 90%) pour chaque patient. L'ANOVA à deux facteurs réalisée ne montre pas d'effet du temps d'évaluation ($F_{2,32} = 0.27$, $p = 0.77$, $\text{partial } \eta^2 = 0.017$) ou de l'intervention ($F_{1,16} = 1.54$, $p = 0.23$, $\text{partial } \eta^2 = 0.09$) ou d'effet d'interaction ($F_{2,32} = 0.60$, $p = 0.55$, $\text{partial } \eta^2 = 0.04$) sur les pentes des CI.

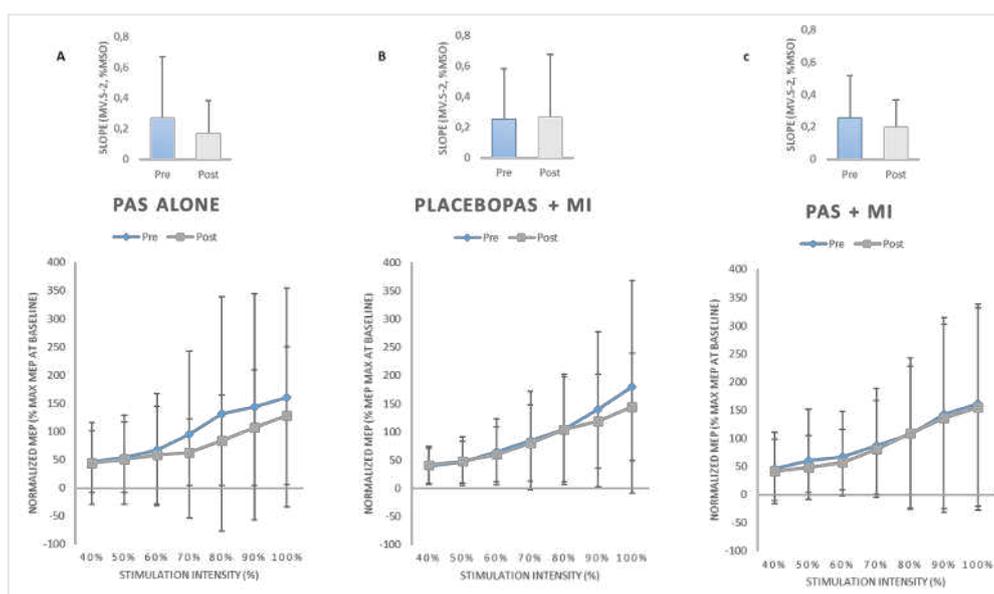


Figure 103. Moyenne (\pm SD) des surfaces de PEM pour les courbes en intensité mesurées à partir du muscle ECR, avant (courbe bleue) et après chacune des trois interventions (courbe orange, A : PAS seule, B : PlaceboPAS + IM, C : PAS + IM). Les moyennes des pentes sont représentées sur les histogrammes sur chaque graphe. Les pentes ont été calculées sur la portion linéaire des CI individuelles.

6.3.4.2. Résultats moteurs

- **Membre parétique**

Comparaison des amplitudes articulaires induites par les différentes interventions

De la même façon que pour les PEM, les mesures des amplitudes articulaires mesurées sur les trois sessions avant chaque intervention ont été comparées. Il n'y a pas de différence significative d'amplitude sur les trois semaines consécutives, indépendamment de l'intervention ($F_{2,44} = 0.90$, $p = 0.41$, $\text{partial } \eta^2 = 0.04$) (Fig. 7A en annexe 2). De même, il n'y a pas de différence entre les amplitudes articulaires mesurées avant chacune des trois

interventions ($F_{2,44} = 1.89$, $p = 0.16$, $\text{partial } \eta^2 = 0.08$) (Fig. 7B en annexe 2). Ces résultats nous permettant ainsi de comparer les interventions entre elles.

Comparaison des facilitations motrices

Afin d'observer les facilitations motrices induites par chacune des trois interventions, une différence a été calculée entre les valeurs mesurées en post-intervention et les valeurs mesurées en pré-intervention. Il n'y a pas d'effet significatif de l'intervention ($F_{2,34} = 0.59$, $p = 0.56$, $\text{partial } \eta^2 = 0.03$), ni du temps d'évaluation ($F_{2,34} = 0.34$, $p = 0.72$, $\text{partial } \eta^2 = 0.02$), ou encore d'interaction intervention \times temps d'évaluation ($F_{4,68} = 1.73$, $p = 0.15$, $\text{partial } \eta^2 = 0.09$) (Fig.104). Le même résultat est observé lorsqu'on compare les facilitations motrices à un temps donné.

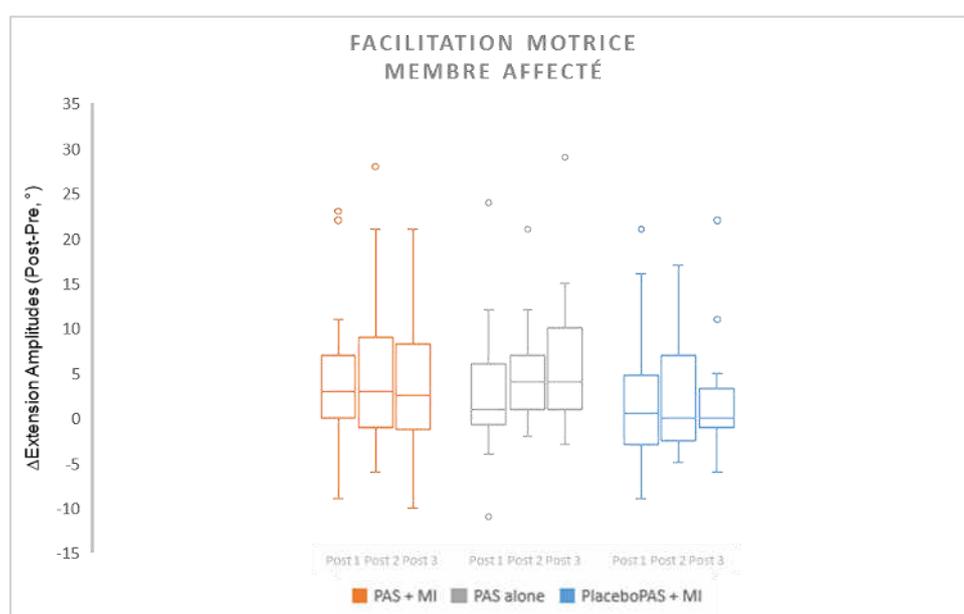


Figure 104. Boxplots représentant les facilitations motrices induites par les 3 types d'interventions pour la main affectée (moyennes et quartiles). La facilitation est mesurée à un temps post donné (1 : 5 minutes, 2 : 15 minutes, 3 : 30 minutes), par la différence par rapport à la mesure pre. Les 'outliers' sont signalés par des points ronds.

- **Membre sain**

Comparaison des amplitudes articulaires sur les trois visites

Les amplitudes articulaires du membre sain diffèrent d'une semaine à l'autre. En effet, on observe une augmentation significative des amplitudes articulaires entre les mesures effectuées à la semaine 1 et celles effectuées à la semaine 3 (effet semaine : $F_{2,42} = 3.39$; $p = 0.04$, $\text{partial } \eta^2 = 0.14$) (Fig. 8A en annexe 2). Il n'y a cependant pas d'effet entre les différentes sessions, entre les mesures effectuées en pré-intervention ($F_{2,42} = 0.61$, $p = 0.55$, $\text{partial } \eta^2 = 0.03$) (Fig. 8B en annexe 2).

Comparaison des facilitations motrices induites par les différentes interventions

Une ANOVA répétée a été appliquée sur les différences de mesures d'amplitudes articulaires du membre sain avant et après chacune des interventions. Il n'y a pas d'effet significatif de l'intervention ($F_{2,32} = 1.41$, $p = 0.26$, $\text{partial } \eta^2 = 0.08$), du temps d'évaluation

($F_{2,32} = 1.42$, $p = 0.26$, $\text{partial } \eta^2 = 0.08$) ou d'interaction ($F_{4,64} = 1.21$, $p = 0.31$, $\text{partial } \eta^2 = 0.07$) (Fig. 9 en annexe 2).

6.3.5. Résultats des analyses exploratoires

6.3.5.1. Résultats électrophysiologiques

Comparaison des surfaces de PEM

Etant donné l'absence de différence en termes de facilitation électrophysiologique entre les trois interventions, nous ne sommes intéressés à l'évolution des surfaces de PEM au sein des sessions individuelles (effet sur l'excitabilité corticospinale d'une intervention donnée).

Nous ne mettons pas en évidence d'effet significatif de la PAS seule ($F_{4,80} = 0.71$, $p = 0.59$, $\text{partial } \eta^2 = 0.034$), ni de l'intervention PAS + IM ($F_{4,76} = 0.23$, $p = 0.92$, $\text{partial } \eta^2 = 0.012$) sur les mesures de surface de PEM mesurées aux différents temps. En revanche, une facilitation électrophysiologique significative est mise en évidence 35 minutes après la session placeboPAS + IM ($F_{4,72} = 3.06$, $p = 0.02$, $\text{partial } \eta^2 = 0.15$; Tukey HSD : $\text{post } 4 \neq \text{post } 1$: $p = 0.014$).

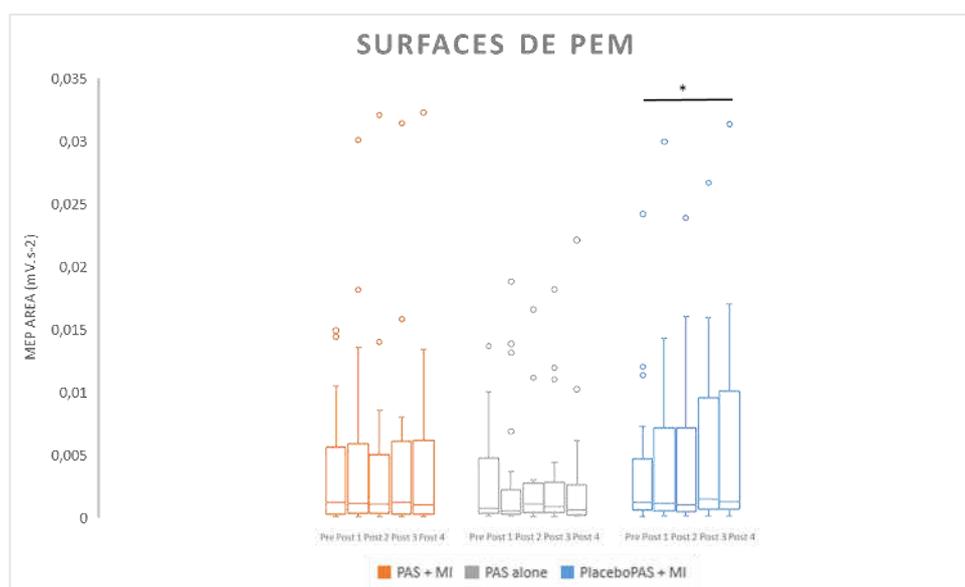


Figure 105. Effet des trois sessions d'intervention sur les mesures de surface de PEM mesurées avant (Pre) et à 4 temps post-intervention (Post 1 : 5 minutes ; Post 2 : 15 minutes ; Post 3 : 25 minutes ; Post 4 : 35 minutes) (médianes et quartiles). Seule la session PlaceboPAS + IM induit une facilitation de l'excitabilité corticospinale (* $p < 0.05$).

De même, en ne prenant que le temps d'évaluation à 25 minutes post intervention (critères de jugement principal), seule la session placeboPAS + IM entraîne une facilitation corticospinale significative (t.test : $t = -2.58$, $p = 0.018$).

6.3.5.2. Résultats moteurs

Comparaison des amplitudes articulaires

De la même façon que pour les PEM, une ANOVA à mesures répétées a été appliquée sur les mesures d'amplitudes articulaires des mains parétique et non parétique pour chacune des sessions séparément (effet sur la motricité de la main d'une intervention donnée).

Nous retrouvons un effet significatif de la session **PAS + MI** juste après et à **15 minutes** post - intervention ($F_{3,60} = 4.75$, $p = 0.005$, partial $\eta^2 = 0.19$, Post-hoc de Tukey HSD : Post 1 \neq Pre : $p = 0.02$; Post 2 \neq Pre : $p = 0.005$) et de la session **PAS seule aux trois temps** post - intervention ($F_{3,63} = 10.43$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.33$, Post-hoc de Tukey HSD : Post 1 \neq Pre : $p = 0.04$; Post 2 \neq Pre : $p = 0.001$; Post 3 \neq Pre : $p < 0.001$; Post 3 \neq Post 1 : $p = 0.04$) (Fig.106). La session placeboPAS + MI n'a pas d'effet sur les amplitudes articulaires de la main parétique. A l'exception d'une patiente plégique sans extension (amplitude à 0°), tous les patients ont présenté un effet positif des interventions sur ce paramètre.

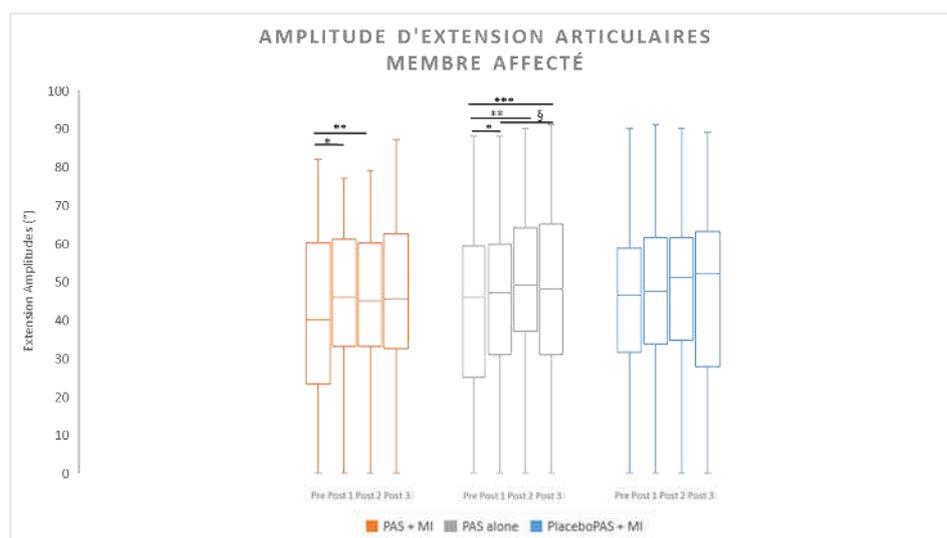


Figure 106. Effets des 3 interventions sur les mesures d'amplitudes articulaires du membre parétique, mesurées avant (Pre) et juste après (Post1), à 15 minutes (Post 2) et à 30 minutes (Post3) post - interventions (médianes et quartiles, min et max). Les sessions PAS + MI et PAS alone sont responsables d'une augmentation des amplitudes articulaires. (* et § : $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Nous ne retrouvons pas d'effet significatif des interventions sur les mesures d'amplitudes articulaires de la main saine. Lorsqu'on compare les facilitations motrices pour les deux

main à un temps donné, il n'y a pas de différence significative entre les trois types d'intervention.

L'analyse individuelle des sessions met en évidence que seule la session « placeboPAS + IM » est responsable d'une facilitation de l'excitabilité corticospinale des patients victimes d'AVC inclus dans cette étude. Les sessions « PAS seule » et « PAS + IM » sont, elles, responsables d'une facilitation de la motricité de la main parétique des patients.

6.3.5.3. Recherche de corrélation

Pour trouver des éléments d'explication aux résultats observés, des corrélations ont été effectuées entre différentes variables cliniques, électrophysiologiques, motrices et en neuroimagerie et les réponses aux différentes interventions.

Concernant l'intervention « PAS seule »

La localisation de l'AVC semble influencer les résultats obtenus. En effet, il existe une relation significative entre les patients ayant une facilitation électrophysiologique à l'intervention PAS (Facilitation > 30%) et une localisation sous corticale de l'AVC (Fig. 107A ; Pearson Chi-square = 3.90, $p = 0.04$). De plus, même si faible, une corrélation significative positive est également retrouvée entre le niveau moteur à l'inclusion apprécié par les scores obtenus à l'échelle de Fugl-Meyer (FMS - UE) et les facilitations électrophysiologiques observées post session « PAS seule » (Fig. 107B ; $F_{1,22} = 5.76$, $p < 0.025$, $R^2 = 0.21$). Malgré ce qu'on aurait pu penser, les patients à un bon niveau moteur n'ont pas tous une localisation sous-corticale de l'AVC. Les trois patients avec un niveau moteur élevé qui facilitent le plus sont sous-corticaux mais il se trouve aussi que les trois patients avec des déficits sévères qui facilitent le moins le sont aussi.

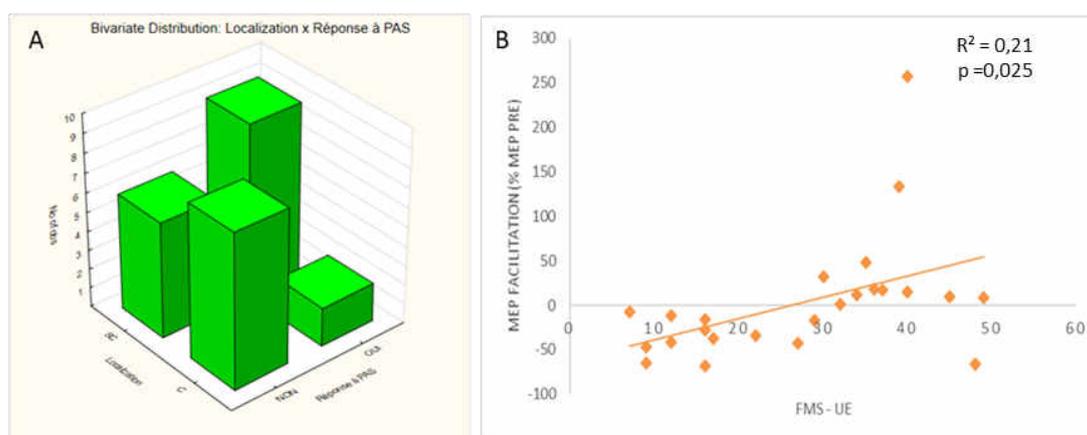


Figure 107. A. Graphes en barres représentant la réponse électrophysiologique en fonction de la localisation de l'AVC pour chaque patient. B. Corrélation entre les données de facilitation électrophysiologique observée après la session « PAS alone » (MEP Facilitation) et les déficits moteurs à l'inclusion (FMS - UE).

Des corrélations entre les résultats de connectivité fonctionnelle et les réponses électrophysiologiques et motrices au PAS ont été effectuées.

Plus la connectivité fonctionnelle existante entre le cortex prémoteur (PMC) ipsilésionnel et le cortex moteur primaire (M1) controlésionnel est diminuée et celle avec le précuneus (Pcu) ipsilésionnel est augmentée, plus la facilitation électrophysiologique observée à 15 minutes après l'intervention « PAS seule » est importante (Fig. 108A ; PMC-M1 : $F_{1,20} = 4.06$, $p < 0.05$, $R^2 = 0.17$; PMC - Pcu : $F_{1,20} = 6.19$, $p < 0.02$, $R^2 = 0.23$). Plus la connectivité fonctionnelle existante entre le PMC ipsilésionnel et le cortex sensorimoteur primaire controlésionnel est augmentée et celle avec le Pcu ipsilésionnel est diminuée, plus la facilitation motrice de la main parétique observée après l'intervention « PAS seule » est importante (Fig. 108B ; PMC - S1M1 : $F_{1,22} = 4.72$, $p < 0.04$, $R^2 = 0.18$; PMC - Pcu : $F_{1,22} = 7.35$, $p < 0.01$, $R^2 = 0.25$).

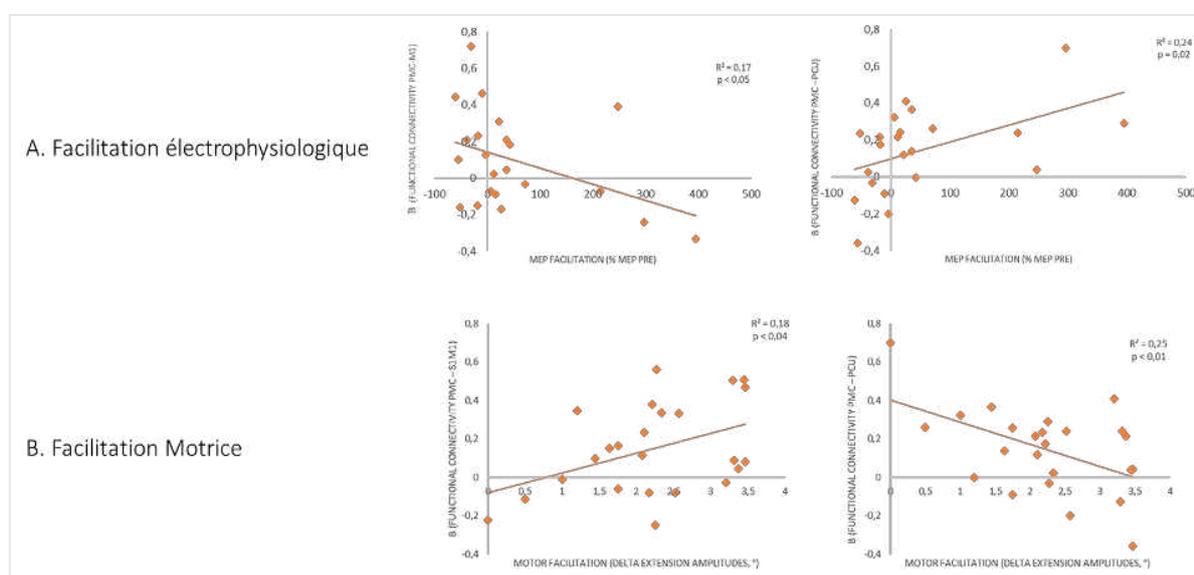


Figure 108. A. Corrélation entre la connectivité fonctionnelle entre le PMC ipsilésionnel (iL) et M1 controlésionnel (cL) (à gauche) et le PMC et Pcu ipsilésionnels (à droite) et les facilitations électrophysiologiques observées après la session PAS seule. B. Corrélation entre les données de connectivité fonctionnelle existante entre le PMC iL et le cortex sensorimoteur (S1M1) controlésionnel (à gauche) et le précuneus (Pcu, à droite) et les données de facilitation motrices (Δ d'amplitudes d'extension de la main parétique).

Concernant l'intervention « placeboPAS + MI »

Plus le niveau d'excitabilité corticospinale basale (au début du protocole) des patients est élevé, plus la facilitation électrophysiologique observée à la suite de l'intervention « placeboPAS + MI » est importante ($F_{1,18} = 7.68$, $p < 0.01$, $R^2 = 0.26$) (Fig. 10 en annexe 2).

Plus la connectivité fonctionnelle existante entre le PMC et la dIPFC ipsilésionnels est diminuée, plus la facilitation motrice pouvant être observée à la suite de l'intervention « placeboPAS + MI » est importante (PMC - dIPFC : $F_{1,22} = 6.31$, $p < 0.02$, $R^2 = 0.22$) (Fig.12 en annexe 2). Il n'y a pas de corrélation significative entre les données de connectivité fonctionnelle et les résultats électrophysiologiques.

Concernant l'intervention « PAS + MI »

Plus les patients sont âgés, moins la facilitation motrice observée après la session « PAS + MI » est importante ($F_{1,21} = 5.94$, $p < 0.02$, $R^2 = 0.18$) (Fig. 11 en annexe 2).

Il existe une corrélation négative significative entre la connectivité fonctionnelle existante entre le PMC ipsilésionnel et le PMC controlésionnel et la facilitation électrophysiologique observée après l'intervention « PAS + MI » (PMC - PMC : $F_{1,22} = 8.20$, $p < 0.009$, $R^2 = 0.27$) (Fig. 13A en annexe 2). De même, il existe une corrélation négative significative entre la connectivité fonctionnelle du PMC avec le dlPFC dans l'hémisphère ipsilésionnel et la facilitation motrice observée après cette intervention (PMC - dlPFC : $F_{1,22} = 9.11$, $p < 0.0006$, $R^2 = 0.29$) (Fig. 13B en annexe 2).

6.4. Discussion

Dans cette étude évaluant les effets de l'association d'un protocole de stimulation de type PAS ciblant le muscle ECR à des exercices d'IM d'extension du poignet chez des patients hémiparétiques à la suite d'un AVC, nous n'avons pu mettre en évidence un bénéfice électrophysiologique ou moteur significatif de cette association en comparaison à des sessions évaluant l'une ou l'autre des interventions séparément. Malgré ça, nous avons pu mettre en évidence un effet significatif de la session « placeboPAS + IM » sur l'excitabilité corticospinale évaluée par TMS et des effets significatifs des sessions « PAS seule » et « PAS + IM » sur la fonction motrice de la main parétique. Ces résultats suggérant donc le potentiel de ces deux interventions et une dissociation étonnante des mécanismes responsables des changements d'excitabilité corticospinale et des améliorations motrices observés chez des patients victimes d'AVC.

Capacités d'IM et résultats en neuroimagerie

Une évaluation des capacités à imaginer des mouvements par les patients a été effectuée en début de protocole. L'ensemble des patients ont été capables de réaliser de l'IM comme démontrent les résultats au TDMI réalisé à la visite de pré-inclusion et les scores obtenus à l'échelle du KVIQ.

Le TDMI est un test qui évalue la capacité d'un sujet à imaginer un mouvement donné pendant différentes périodes de temps. Ce test a démontré une excellente reproductibilité test-retest chez des patients AVC⁵²⁴ et est beaucoup utilisé en recherche et en clinique pour identifier les patients ayant des capacités à imaginer des mouvements^{524,527,528}. De plus, les tests de chronométrie mentale permettent d'avoir une idée des patients qui ne comprennent pas les instructions ou qui sont incapables de simuler mentalement un mouvement. Dans notre étude, aucun patient n'a été exclu pour cause d'incapacité à réaliser l'IM. On observe aussi une augmentation significative du nombre de mouvements d'extension avec le temps alloué pour l'imagination (Fig. 94), augmentation qui est plus importante pour le membre sain comparé au membre parétique. Ces résultats confirment la pertinence d'utilisation de ce test comme un moyen pour identifier les personnes qui sont capables de réaliser de l'IM. Le choix de la tâche à imaginer pendant le TDMI a été basé sur le fait qu'il est recommandé

d'utiliser la tâche qui sera utilisée pour l'entraînement au cours des différentes sessions de stimulation⁵²⁴ afin de permettre la familiarisation du patient avec l'imagination du mouvement en question dès le début du protocole.

Les résultats au test du KVIQ, test qui a également démontré son excellente reproductibilité test-retest et sa pertinence d'utilisation chez des patients victimes d'AVC⁵²⁴, viennent affiner et confirmer ces conclusions. En effet, l'ensemble des patients inclus dans *MIPAS*, montrent de fortes capacités d'IM. Une mesure d'un intervalle de confiance mesuré sur les scores totaux obtenus démontre des résultats relativement élevés avec un IC compris entre 107.5 et 126.9. De façon générale, les scores obtenus à l'échelle visuelle sont significativement plus élevés que ceux obtenus à l'échelle kinesthésique reflétant une préférence d'utilisation de la stratégie visuelle pour la majorité de nos patients. Les scores obtenus sont significativement plus élevés pour la main non affectée en comparaison avec la main parétique. Ces résultats viennent confirmer ceux retrouvés dans l'étude de Malouin et collaborateurs⁵²⁹.

La corrélation entre le nombre de mouvements imaginés pendant le TMDI et les scores obtenus à la sous-échelle kinesthésique est en faveur du fait que ça reste deux types d'examen pertinents et complémentaires pour évaluer les capacités d'IM de patients post-AVC. L'absence de corrélation avec la sous-échelle visuelle est cependant surprenante. Celle-ci révèle possiblement que l'intensité des sensations pendant le mouvement imaginé serait l'un des nombreux facteurs qui peuvent influencer les propriétés temporelles du mouvement imaginé⁵³⁰; cette influence kinesthésique serait peut-être plus importante que celle exercée par la stratégie visuelle.

Un autre outil a finalement également permis de déterminer la capacité des patients à imaginer un mouvement. En effet, à l'inclusion dans *MIPAS*, ces derniers ont passé un examen d'IRMf évaluant 3 types de mouvements (passif (MP), exécuté (ME) et imaginé (MI)) avec les deux mains (saine et parétique). Les activations retrouvées dans les conditions MP et ME sont en accord avec ceux de la littérature^{13,83,236,238,240,531}, confirmant ainsi des activations moins étendues et intenses lors de mouvements de la main parétique par rapport à la main saine chez les patients victimes d'AVC. Les résultats obtenus dans la condition IM montre l'activation de régions corticales motrices, même si moins intenses et répandues en comparaison avec le ME et MP. En baissant un peu le seuil à visées exploratoires ($p < 0.05$ non corrigé, Fig.14 en annexe 2), on retrouve un pattern d'activation lors de l'IM similaire à ceux retrouvés dans les autres conditions. On observe une activation majoritairement controlatérale à la main imaginée en mouvement, celle-ci étant moins intense et étendue lors de l'IM du côté affecté. Ce pattern d'activation étant retrouvé également au niveau individuel pour la grande majorité de patients ; ce dernier résultat est ainsi un argument en plus pour dire que les patients ont été capables d'imaginer le mouvement au moment où on le leur a demandé. Lors de l'IM, on observe l'activation prédominante de la SMA et l'activation de la voie visuelle dorsale, argument supplémentaire en faveur de la préférence d'utilisation de la stratégie visuelle pour la majorité de nos patients. En appliquant la méthode Bayésienne multivariée (MVB), il a été démontré que l'activation de la SMA permettait de prédire le mouvement imaginé alors que l'activation du M1 permet de prédire le mouvement exécuté et également d'obtenir des informations permettant de distinguer les deux types de mouvement⁵³². La SMA, connue pour son rôle dans l'intention/préparation

motrice, à travers ses projections inhibitrices sur M1, permettrait d'empêcher l'exécution réelle du mouvement lors de l'IM^{435,533}. Ce rôle également suggéré pour le cervelet postérieur⁴²⁸ et le cortex pariétal⁵³⁴. Le degré d'implication de la SMA semble être impacté par la stratégie utilisée lors de l'IM⁵³⁵. En parallèle, l'implication de M1 lors de l'IM, longtemps controversée^{427,438} étant donné que certaines études en IRMf ne retrouvent pas d'activation de M1 lors de l'IM^{536,537} a été expliqué par la sensibilité diminuée de l'IRMf en comparaison avec la TMS pour détecter des activations discrètes⁴²⁹ mais également par l'intervention de facteurs individuels tels que l'expertise motrice, l'âge et l'expérience^{429,538,539}. Dans notre étude, même si de faible intensité, nous retrouvons l'activation de M1 lors dans la condition IM pour les mains saine et parétique pour la majorité des patients inclus (21/24 lors de l'IM de la main saine, 20/24 lors de l'IM de la main parétique).

A partir des patterns d'activations obtenus dans les différentes conditions, des index de latéralité (LI) ont été calculés à partir de différentes régions cérébrales motrices et des corrélations ont pu être analysées. Le LI calculé à partir du cortex sensorimoteur (S1M1) activé lors du MP de la main parétique corrèle positivement avec le déficit moteur à l'inclusion ; confirmant des données de la littérature sur l'utilisation du LI mesuré à partir de régions motrices comme un facteur pronostic de la récupération^{13,47,531}. On observe cependant un groupe de patients très déficitaires dont l'activation de S1M1 est très latéralisée. On pourrait penser que ces patients appartiendraient à la catégorie « moteurs purs » avec par contre un input sensoriel intact qui permettrait d'expliquer le pattern d'activation 'normalisé' de S1M1 lors du MP. De plus, de même que lors du MP, on observe de même une latéralisation de la SMA lors du MI de la main parétique, en fonction de l'augmentation des capacités motrices. Ainsi, la latérisation de cette région pendant le MI serait également un facteur de bon pronostic de la récupération et qui peut aussi évaluer l'effet de thérapeutiques⁵⁴⁰. Cet index serait surtout intéressant pour le pronostic en IRM de patients aux déficits lourds qui sont encore dans l'incapacité de réaliser des mouvements.

Concernant les analyses de connectivité réalisées sur les images fonctionnelles obtenues dans les différentes conditions de mouvement, on retrouve de façon générale une diminution de la CF au sein de l'hémisphère ipsilésionnel et une augmentation de la CF des régions motrices ipsilésionnelles avec des régions majoritairement controlésionnelles et cérébelleuses lors des différents types de mouvements de la main affectée en comparaison avec les mouvements de la main saine. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature existante sur la connectivité fonctionnelle en 'resting-state' dans l'AVC^{86,245-247,256,541}. La diminution de CF au sein de l'hémisphère ipsilésionnel entre régions motrices et prémotrices pourrait expliquer l'absence de rMT chez une majorité de patients évalués⁵⁴². Ces connexions fonctionnelles observées avec l'hémisphère controlésionnel notamment mais également avec des régions non motrices ipsilésionnelles seraient le reflet de mécanismes de compensation qui se mettraient en place à la suite des dommages anatomiques causés par la lésion, pour permettre de réaliser la tâche demandée^{119,249}. De façon intéressante, on retrouve une valeur pronostic de la connectivité fonctionnelle du PMC chez la population étudiée dans MIPAS. En effet, la CF PMC ipsilésionnel - S1M1 controlésionnel est négativement corrélée avec le FMS à l'inclusion alors que la CF PMC - Pcu et dIPFC au niveau de l'hémisphère ipsilésionnel est positivement corrélée aux FMS. En 2010, Ward et collaborateurs observe

dans une étude en 'resting-state' chez des patients victimes d'AVC que l'implication plus importante de l'hémisphère controlésionnel n'est pas nécessairement un bon indicateur d'une réorganisation corticale efficace chez ces patients ²⁴⁷. La CF du PMC avec d'autres régions non motrices au sein de l'hémisphère ipsilésionnel serait, elle un élément révélateur d'un meilleur état moteur. Il semblerait quand même qu'une meilleure récupération serait liée à un retour vers une organisation fonctionnelle cérébrale plus typique ^{256,543}. En effet, il a été montré qu'un entraînement basé sur de l'IM chez des patients victimes d'AVC était responsable d'une réorganisation des réseaux moteurs avec une augmentation la connectivité régionale (PMC - M1) lors de l'exécution et l'imagination du mouvement ; effet associée à une amélioration des performances motrices ⁴³⁵. Une autre étude a pu mettre en évidence l'augmentation de la CF au repos entre le M1 ipsilésionnel et le PMC controlésionnel, associée à de plus grand bénéfices moteurs après une thérapie par stimulation tDCS ²⁴⁸. Ainsi, l'évolution de la connectivité entre régions motrices et prémotrices semble jouer un rôle important dans la récupération de mouvement post-AVC.

Effets électrophysiologique

Nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence une différence en terme de facilitation corticospinale entre les trois types de sessions. Ce résultat peut s'expliquer par la grande variabilité des effets observés à la suite de chacune des trois interventions et la durée de ces dernières, sûrement trop courte pour être responsable d'effets importants. Malgré l'absence de différences significatives entre les différents types d'intervention, nous avons mis en évidence une augmentation de l'excitabilité corticospinale de la main parétique à 25 et 35 minutes après la session de stimulation « placeboPAS+ IM ». Cette facilitation de l'excitabilité corticospinale induite par la session placeboPAS + IM est similaire à celle obtenue avec des sessions d'IM chez des sujets sains ^{289,544} ou des patients victimes d'AVC ^{30,545}.

Selon une méta-analyse récente, très peu d'études (3%) ont mesuré l'excitabilité corticospinale avant et après entraînement mental ⁴³⁶. Une étude chez une population AVC en post aiguë avec des déficits légers à modérés retrouve une augmentation du volume de la carte corticale du muscle ADM associée à une facilitation de l'excitabilité corticospinale lors d'exercices d'IM de l'abduction du petit doigt selon une perspective kinesthésique ³⁰. Cet effet facilitateur de l'excitabilité corticospinale observé après IM, peut persister jusqu'à au moins 30 minutes après la fin de la session de stimulation ⁵⁴⁶. On met en évidence dans notre étude une augmentation de la surface du PEM enregistré à partir de l'ECR au repos à la suite session de 15 minutes d'IM de mouvements d'extension du poignet parétique. Cette facilitation est observée chez une population plus hétérogène de patients AVC et seulement au bout de 25 et 35 minutes post - intervention. Ainsi, la facilitation de l'excitabilité corticospinale induite par une session d'IM semble prendre du temps pour se mettre en place et semble perdurer au-delà de la période d'imagination du mouvement contrairement à ce qui a été observé lors de sessions d'IM plus courtes ^{547,548}. Cette facilitation pouvant refléter la facilitation de l'excitabilité corticospinale produite par la diminution progressive du seuil moteur cortical du muscle ciblé et/ou un nombre plus importants de neurones moteurs recrutés au fur et à mesure de la session ⁵⁴⁹. Des études précédentes ont pu mettre en évidence que l'activité cérébrale est augmentée lors de l'IM dans des aires motrices ^{428,532,550}.

On observe effectivement le recrutement d'aires motrices cérébrales par nos patients lors de l'IM dans les conditions impliquant les deux mains. Ces effets cérébraux expliqueraient et seraient responsables de l'augmentation des PEM observée ³¹. De plus, le fait d'avoir fait imaginer le mouvement en combinant des perspectives visuelle et kinesthésique a permis de potentialiser l'activation du réseau sensorimoteur au cours de l'IM et donc ses effets facilitateurs. De plus, seule la session « placeboPAS + IM » entraîne une facilitation observable chez une majorité de patients (plus de 60% de répondeurs). Cette facilitation semble en partie dépendre du niveau d'excitabilité corticospinale basal des patients puisqu'on a pu observer une faible corrélation positive entre le niveau d'excitabilité basal et la facilitation électrophysiologique observée après l'intervention « placeboPAS + IM ». Il ne semble pas cependant y avoir de lien avec les capacités individuelles à réaliser de l'IM, remettant ainsi en question le fait que seuls les patients avec de bonnes capacités d'IM peuvent bénéficier des thérapies basées sur l'IM ⁵⁵¹. En effet, malgré le fait que les effets de l'IM sur l'excitabilité corticospinale semblent corrélés positivement avec les capacités d'IM, il a été montré que cette facilitation pouvait être observée chez les bons et mauvais imageurs même si de façon moins spécifique chez ces derniers ⁵⁵². De plus, des précautions doivent être prises concernant la localisation hémisphérique de la lésion lors de l'utilisation de l'IM précocement après la survenue de l'AVC ²⁵⁶.

Concernant la session « PAS seule », nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence d'effet sur l'excitabilité corticospinale chez les patients étudiés. La PAS est une technique de stimulation cérébrale qui permet de mimer les mécanismes de plasticité de type associative et ainsi de cibler spécifiquement la représentation corticale du muscle innervé par le nerf stimulé par la PAS ^{294,553}. Des effets facilitateurs de l'excitabilité corticospinale induits par la PAS ont pu être observés chez des sujets sains ^{26,294,297,303,554} mais également chez des patients à la suite de maladies neurologiques comme l'AVC ^{25,26,125} ou psychiatrique comme la schizophrénie ⁵⁵⁵. D'autres études ne retrouvent pas toujours ces effets facilitateurs et observent une variabilité inter- et intra-individuelle de réponses vis-à-vis de la PAS ^{25,27,125,297,304,556}. De nombreux facteurs sont connus pour influencer l'étendue de la facilitation électrophysiologique normalement induite par la PAS tels que l'âge, le niveau attentionnel, l'état d'excitabilité corticospinale basal et le moment de la journée au cours de laquelle la PAS est délivrée ^{27,304,556-558}. Dans notre étude, nous avons essayé de contrôler le plus possible ces facteurs en administrant les interventions au même moment de la journée, l'après-midi lorsque les effets du PAS sont augmentés ⁵⁵⁷ et en demandant aux patients pendant les stimulations de fixer leur attention sur leur main parétique ciblée par l'intervention. Malgré cela, les résultats face au PAS restent variables. Cette variabilité s'étend de - 57.1 % à + 258.8% sur l'ensemble de la population. De plus, il a été observé que seulement 66 à 76% de sujets jeunes sains montraient une réponse au PAS ³⁰⁴. Dans notre étude, seulement 45% des patients peuvent être considérés comme répondeurs à la session « PAS seule » et seuls 4 patients ont une facilitation supérieure à 30%. Ce pourcentage de répondeurs reste bas par rapport à des études similaires ¹²⁵. Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par la population de notre étude qui est hétérogène en terme de délai et localisation de l'AVC mais également de niveau moteur. Une analyse globale a permis de mettre en évidence que les patients qui facilitaient après la session PAS étaient ceux dont l'AVC avait été sous-corticale et qui avait un niveau moteur plus élevé (Fig.107). Cette analyse semble cependant biaisée par 3 patients

sous-corticaux dont la facilitation est très importante post-PAS. Ceci expliquerait les résultats contradictoires avec des études antérieures à l'équipe ou l'une, rapportant des effets facilitateurs de la PAS chez des patients AVC ischémiques sous-corticaux ²⁵ et l'autre ne permettant pas de retrouver cet effet chez une population plus hétérogène de patients ²⁷. De plus, une légère modification du protocole de stimulation dans *MIPAS* a été réalisée en utilisant un même nombre de pulses mais délivrés à une fréquence plus élevée, ceci pouvant également expliquer les différences observées avec les études précédentes. Un mécanisme potentiel pour expliquer les effets de la PAS a été proposé et notamment un effet sous-cortical par des changements de connectivité thalamo-corticale à travers les projections des noyaux thalamiques vers S1 et M1, qui sont altérés chez les patients victimes d'AVC sous-corticaux ²⁹⁷. La localisation lésionnelle et le niveau moteur semblent ainsi être des facteurs prédictifs des effets facilitateurs de la PAS ; au même titre que la connectivité fonctionnelle du cortex prémoteur ipsilésionnel. En effet, plus la CF de ce dernier avec le M1 controlésionnel diminue et celle avec le Pcu ipsilésionnel augmente, plus la facilitation corticospinale observée post intervention PAS est importante. Ces connexions fonctionnelles reflètent également un niveau moteur du membre supérieur plus élevé à l'inclusion (évalué par l'échelle du FMS, Fig. 101). Ainsi, les patients avec des lésions sous-corticales, aux déficits moteurs légers, dont la CF du PMC est augmentée avec régions non motrices au sein de l'hémisphère ipsilésionnel et est diminuée avec des régions motrices controlésionnelles homologues, semblent avoir un plus haut potentiel à une plasticité associative au niveau du cortex moteur et donc être de bons candidates pour une intervention de type PAS.

Dans notre étude, la session PAS n'induit pas de facilitation corticospinale significative ; l'IM, elle, induit une facilitation corticospinale à 25 et 35 minutes post-intervention. Nous ne retrouvons pas les effets électrophysiologiques facilitateurs escomptés lors de l'association de la PAS à des exercices d'IM ; exercices censés être médiés par des mécanismes similaires à ceux mis en jeu lors d'entraînements basés sur de l'exécution réelle de mouvements. Cette absence de facilitation électrophysiologique pourrait s'expliquer par la grande variabilité observée quant aux effets du PAS qui a pu être responsable de l'absence d'effet de son association avec l'IM. Une autre hypothèse pourrait être la mise en place de mécanismes d'interactions homéostatiques chez les patients entre l'apprentissage moteur induit par l'IM ^{299,436} et la plasticité cérébrale normalement induite par la PAS lorsque les deux interventions ciblent le même groupe musculaire ^{32,304,559}. Il a été en effet déjà observé un passage d'une plasticité type LTP normalement induite par la PAS à une plasticité type LTD après entraînements physique et mental de sujets sains ²⁹⁹. En effet, lors de l'association de différentes interventions, l'activité neuronale au niveau de M1 induite par l'une peut être modulée de façon différentielle en fonction de l'intervention qui lui a précédé. Dans notre cas, l'IM en suivant la PAS sur une durée de 15 minutes a pu ainsi être à l'origine de la mise en place progressive des phénomènes homéostatiques et donc à l'apparition d'une plasticité de type LTD qui expliquerait l'absence de facilitation électrophysiologique. Cette hypothèse remettrait en question le bénéfique potentiel de l'association d'afférences sensorielles (comme celles obtenues avec la PAS) à de l'IM dans le but de moduler l'excitabilité de M1 chez des patients victimes d'AVC ^{31,299}.

Effets moteurs

Dans *MIPAS*, on ne met pas en évidence de différences significatives de facilitation motrice entre les trois types d'intervention. De même que pour les résultats électrophysiologiques, ce résultat peut s'expliquer par la grande variabilité des effets et la courte durée des sessions d'intervention. Nous observons cependant des effets de la « PAS seule » et de la session « PAS + IM » sur la motricité de la main parétique. Cette facilitation motrice s'est traduite par une augmentation significative des mesures d'amplitudes articulaires d'extension du poignet de plus 2° et allant jusqu'à 5° à 15 et 30 minutes et de plus 4° après à 15 minutes post-interventions respectivement.

Malgré son effet facilitateur de l'excitabilité corticospinale, on ne retrouve pas d'effet de la session « placeboPAS + IM » sur la motricité du membre parétique. Des bénéfices de l'entraînement mental basé sur l'IM sur les performances motrices ont été largement démontrés chez le sujet sain avec une amélioration de la force musculaire, de la vitesse et de l'efficacité de mouvement ^{422,560,561}. Une étude a évalué les effets d'un entraînement mental d'une durée de 2 semaines utilisant une tâche d'atteinte sur la motricité des patients AVC et retrouve une amélioration des capacités motrices de ces patients mesurée par l'index de motricité ⁵⁶². Une autre étude retrouve également un bénéfice d'un entraînement mental de 4 semaines basé sur l'IM de différentes tâches quotidiennes sur la motricité du membre supérieur évaluée par le FMS - UE ⁴²⁵. L'absence d'effet observé dans notre étude peut être liée au fait que la session d'IM administrée dans *MIPAS*, même si permettant d'imaginer 180 mouvements, était courte, de seulement 15 minutes. En effet, la majorité des études ayant évalué des entraînements mentaux et ayant mis en évidence un effet bénéfique sur la récupération des performances motrices du membre supérieur après un AVC ont proposé des sessions d'entraînement sur plusieurs semaines ⁵⁶³. De plus, même si les patients inclus étaient capables d'imaginer le mouvement demandé (scores au TMDI, KVIQ et profil d'activation en IRMf), nous n'avions pas au cours de la session de moyens pour contrôler si les patients réalisaient bien de l'IM et s'ils le faisaient bien durant toute sa durée. Malgré le fait que nous ayons questionné nos patients sur ce fait, l'absence de compliance pendant la durée de la session pourrait également expliquer l'absence d'effets observée. De plus, il a été mis en évidence un effet de la complexité de la tâche à imaginer sur les gains potentiels de l'IM. Des bénéfices plus importants sur les performances motrices sont obtenus lorsque la difficulté de la tâche est augmentée ⁵⁶⁴. Avanzino et collaborateurs ont testé les effets d'un entraînement basé sur de l'IM et ont observé une augmentation significative de la vitesse de mouvement lors de la réalisation d'une tâche d'apprentissage de séquence d'opposition des doigts par des sujets sains ; augmentation positivement corrélée aux capacités individuelles d'IM ²⁹⁹. Cet effet était cependant moins important que celui observé avec un entraînement physique. La tâche utilisée proposée dans cette étude était un peu plus complexe qu'une simple extension de poignet et la session d'entraînement plus longue ; ce qui pourrait expliquer les différences de résultats avec notre étude. Dans *MIPAS*, la tâche a été choisie étant donné sa simplicité mais également à cause de l'importance des muscles extenseurs dans la récupération motrice de la main après un AVC. Malgré les bénéfices moteurs de sessions d'IM, aucune conclusion ne peut être encore tirée sur le nombre d'heures de pratique à conseiller ⁵⁶³. Une session unique de 15 minutes d'IM ne semble pas être en mesure d'induire une activation suffisante des circuits excitateurs dans M1 pour être responsable d'une facilitation motrice de la main parétique de patients après un AVC.

L'importance du feedback sensoriel afin d'assurer la consolidation des modifications neuronales induites par l'entraînement basé sur l'IM a été démontrée. Ainsi, afin d'induire un effet sur la motricité de la main, il serait peut être nécessaire de proposer des sessions d'exercices plus longues et de finir sur un entraînement physique de la même tâche entraînée en IM^{32,125} afin de consolider la réorganisation induite par l'entraînement⁴³⁶.

La PAS a pu montrer des effets bénéfiques sur les performances motrices de sujets sains⁵⁵⁴. A notre connaissance, très peu d'études ont évalué les effets de la PAS ou de son association avec l'IM chez des patients victimes d'AVC. Dans l'étude de Tarri et collaborateurs, les effets de sessions répétées de PAS ont pu être évalués chez l'hémiplégique après AVC⁵⁶⁵. Aucun effet sur la motricité évaluée avec l'échelle de Fugl-Meyer n'a pu être mis en évidence. Une autre étude n'a pas non plus mis en évidence d'effet sur l'apprentissage d'une session PAS unique sur les performances motrices de patients AVC chroniques évaluées avec une tâche de SRTT ('serial reaction time task')¹²⁵. L'augmentation significative des amplitudes articulaires d'extension du poignet parétique post-intervention PAS et qui perdure jusqu'à 30 minutes après la fin de la stimulation, est donc un résultat surprenant étant donné également l'absence de facilitation électrophysiologique associée. L'utilisation de mesures d'amplitudes articulaires, plus spécifiques du muscle ciblé par l'intervention pour évaluer les effets cette dernière semble ainsi plus pertinente et sensible que des mesures de déficit globales telles que l'échelle de FMS⁵⁶⁶.

De même que pour la session PAS, nous mettons en évidence une augmentation significative des amplitudes d'extension de la main parétique des patients inclus induite par la session « PAS + IM », traduisant une facilitation motrice. Cette dernière n'était pas associée à une facilitation électrophysiologique. Certaines études ont pu mettre en évidence une amélioration de la fonction motrice chez des sujets sains lors de l'association d'une session unique d'exercices d'IM à des stimulations corticales de type tDCS anodale^{567,568}. Dans notre étude, lorsqu'associé à la PAS, l'IM semble induire une facilitation motrice non retrouvée lors de l'IM seule. Cet effet n'est cependant pas significativement différent de ceux observés avec chacune des interventions séparément et perdure moins longtemps en comparaison avec la session PAS seule. En effet, la facilitation n'est plus observée 30 minutes après la fin de l'intervention. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'effet d'interaction cité ci-dessus entre les deux types d'interventions²⁹⁹. En effet, on pourrait imaginer que l'apprentissage moteur engendré au niveau du M1 lors de l'IM, interférerait avec la plasticité cérébrale type LTP normalement induite par la PAS et son passage vers une plasticité type LTD. Ceci conduirait à l'arrêt de la facilitation motrice à long terme que pourrait induire la PAS.

Pour les trois types d'interventions testés dans *MIPAS*, on observe une dissociation des effets électrophysiologiques et moteurs chez nos patients. En effet, la facilitation de l'excitabilité corticospinale observée après la session d'IM n'est pas associée à une facilitation motrice et cette dernière observée à la suite des sessions « PAS » et « PAS + IM » n'est pas associée à une facilitation électrophysiologique correspondante. De plus, une analyse exploratoire de corrélation montre une tendance à la corrélation négative entre la facilitation de l'excitabilité corticospinale et la facilitation motrice du membre parétique observées à la suite de l'intervention PAS (Fig. 15 en annexe 2). Une dissociation des mécanismes à l'origine des effets semble exister et a déjà été suggérée^{76,125,288,554}. Par exemple, dans l'étude princeps de Pascual-Leone, l'amélioration des performances motrices plus importante dans le groupe « entraînement physique » en comparaison avec le groupe « entraînement par IM » n'a pas été retrouvée associée à une différence d'excitabilité corticospinale mesurée en TMS. Ce résultat peut être expliqué par les limites de la TMS à identifier des changements neuronaux fins potentiellement à l'origine des différences de performances motrices mais également par

le fait que les mesures d'excitabilité corticospinale par des mesures de PEM reflètent des effets plus globaux à différents niveaux, ne permettant pas de mettre en évidence des changements spécifiques d'une intervention donnée. De plus, la facilitation motrice observée à la suite des trois interventions semble reposer en partie sur des connexions fonctionnelles intra- et inter-hémisphériques différentes de celles de la facilitation électrophysiologique. En effet, la facilitation motrice observée après les trois interventions semblent dépendre d'une CF diminuée entre le PMC et d'autres régions non motrices ipsilésionnelles (Pcu, dlPFC) ; la facilitation électrophysiologique, elle, dépendrait plus d'une CF diminuée entre le PMC ipsilésionnel et les régions sensorimotrices controlésionnelles. Le retour à un pattern de connectivité fonctionnel plus typique entre régions motrices ipsi- et controlésionnelles serait le reflet d'une meilleure récupération motrice post-AVC⁵⁴³. Ce dernier résultat étant encore une fois en faveur de la dissociation des mécanismes à l'origine des deux types de processus.

Enfin, notons que l'ensemble des corrélations analysées dans cette étude, même si faibles, représentent des éléments de réponse et d'explication des effets observés. Ces faibles corrélations ne sont ainsi cependant pas généralisables à l'ensemble d'une population de patients victimes d'AVC.

6.5. Conclusion et perspectives

Dans cette étude, nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence une supériorité de l'effet électrophysiologique ou moteur d'une session unique associant la technique de stimulation cérébrale PAS à des exercices d'IM en comparaison avec des sessions où chacune des interventions a été administrée séparément chez des patients hémiparétiques après un AVC.

Les patients ont été inclus dans le protocole en fonction de leurs capacités à imaginer des mouvements, évaluées par le test de chronométrie mentale, le TDMI, résultats confirmés et affinés par une approche psychométrique, l'administration du questionnaire KVIQ, et une approche psychophysique, les profils d'activation en IRMf. Les résultats concordants retrouvés avec ces différentes méthodes confirment la pertinence d'utilisation d'une approche multidimensionnelle pour l'évaluation des capacités d'IM⁵³⁰. Malgré l'absence de différence entre les sessions, nous avons pu mettre en évidence que la session « placeboPAS + IM » induit une facilitation électrophysiologique visible à 25 et 35 minutes après la fin de l'intervention. Les sessions « PAS seule » et « PAS + IM » induisent quant à elles, une facilitation de la motricité de la main parétique des patients qui perdure à 15 et 30 minutes et à 15 minutes après la fin de chaque intervention respectivement. La durée de la session, la variabilité de réponse au PAS et le possible effet d'interaction homéostatique et de compétition lors de l'association des deux types d'interventions sont des facteurs explicatifs potentiels de l'absence d'effets respectifs et fait de ce type d'association, une intervention non adaptée à une population hétérogène de patients post-AVC. Néanmoins, nous pouvons dégager de nos résultats que la session « PAS seule » semble plus indiquée dans le cas d'AVC sous-corticaux.

Dans cette étude, on trouve une dissociation des effets électrophysiologiques et moteurs qui met en évidence la dissociation des mécanismes à l'origine des deux processus déjà suggérée

dans la littérature et qui remet en question la pertinence d'utilisation de mesures de PEM pour évaluer les effets d'une thérapeutique donnée. Les mesures d'amplitudes articulaires semblent être une meilleure alternative pour évaluer des changements moteurs fins en comparaison avec l'échelle du FM de même que les mesures cinématiques qui sont de plus en plus préconisées pour une évaluation plus fine des patients avec des déficits moteurs. Néanmoins, les paramètres mesurés en cinématique peuvent être nombreux et il n'existe pas de consensus sur les paramètres pertinents pour l'AVC. Néanmoins, nous pouvons dégager de nos résultats que la session « PAS seule » semble plus indiquée dans le cas d'AVC sous-corticaux particulièrement répondeurs.

Une des perspectives de ce travail reste d'extraire et d'exploiter les données issues de la neuronavigation, à savoir la position exacte du 'hotspot' de stimulation et de la corrélérer à l'amplitude du pic d'activation trouvée lors de mouvements de la main parétique. Ceci a pour but d'avoir des informations plus précises pour expliquer les effets observés.

Etant données les difficultés rencontrées avec le protocole *MIPAS* sur la variabilité des mesures obtenues et leur pertinence d'utilisation dans l'évaluation des protocoles étudiés ; nous avons décidé de nous intéresser à un autre outil d'évaluation moins subjectif. L'Armeo®Spring, présent dans le service de MPR depuis 2010, permet ce type d'évaluation. Nous nous sommes intéressés dans cette étude à l'effet d'apprentissage, la reproductibilité et la validité de mesures obtenues lors d'exercices d'évaluation avec le robot Armeo®Spring chez patients hémiparétiques après un AVC.

7. Etude 3 :

Etude des propriétés psychométriques de l'évaluation assistée par l'Armeo®Spring chez des patients hémiparétiques à la suite d'un Accident Vasculaire Cérébral.

7.1. Introduction

Quantifier les capacités de chaque patient victime d'AVC est indispensable pour déterminer les fonctions perdues et proposer des protocoles de rééducation plus adéquats.

Comme décrits dans le chapitre « outils d'évaluation », l'efficacité de la rééducation de troubles moteurs est traditionnellement réalisée à l'aide d'échelles cliniques validées et standardisées ⁵⁶⁹ comme par exemple l'échelle du Fugl-Meyer qui permet entre autre d'évaluer le membre supérieur ^{152,153}. Celles-ci ne permettent pas réellement de faire la différence entre les éléments relevant des déficiences ou de la récupération, et ceux en relation avec des stratégies de compensation ⁵⁷⁰. Elles ne sont pas appropriées pour évaluer

les stratégies motrices au cours d'un mouvement, et ne sont pas toujours assez sensibles pour mettre en évidence l'efficacité de thérapies³⁷¹. Pour éviter ces désavantages, certains auteurs recommandent d'évaluer les mouvements des patients avec des mesures cinématiques obtenus grâce à des dispositifs optocinétiques ou robotiques^{182,184,197,206,571,572}.

L'Armeo®Spring (développé par Hocoma) est une orthèse d'allègement à 5 degrés de liberté qui permet une assistance passive des mouvements et des différentes articulations du membre mobilisé par une structure qui lui est parallèle et qui permet ainsi d'assister le patient lors de ces mouvements. Il permet également d'obtenir des mesures cinématiques qui renseignent sur la vitesse, la durée et la trajectoire du mouvement¹⁸². Certains de ces paramètres ont déjà été utilisés dans des études comme marqueurs d'efficacité^{126,206}. Sur la base des critères cliniques d'évaluation des capacités, des performances et de la spasticité, l'efficacité de l'Armeo®Spring dans la rééducation de patients avec des déficits moteurs en lien avec une paralysie cérébrale, une sclérose en plaques ou un AVC est largement documentée dans la littérature^{199,448,450}. En plus d'être efficaces, ces systèmes sont sans danger, bien tolérés et peuvent être utilisés chez des patients avec un déficit moteur lourd ne permettant pas une mobilisation active du membre⁵⁷³.

Dans le cadre de leur utilisation comme outil d'évaluation et comme indicateur de l'effet d'une thérapie, il est indispensable d'étudier les propriétés psychométriques des paramètres recueillis, notamment la présence éventuelle d'un effet d'apprentissage, leur reproductibilité et leur validité^{17,574}. En effet, les changements des paramètres mesurés doivent refléter la diminution des déficits et non pas un apprentissage de la tâche. En revanche, La stabilité des mesures ne doit pas être liée à la nature grossière des paramètres mesurés ou à leur insensibilité à des variations subtiles. Malgré un nombre d'études florissant sur le sujet^{200-202,575} (tableau 1 récapitulatif en annexe 3), il n'existe toujours pas de consensus sur les indices à utiliser pour le volet évaluation de ces outils. Une étude réalisée chez des enfants atteints de paralysie cérébrale a permis d'évaluer l'effet d'apprentissage, la rétention et le transfert des performances lors d'un exercice fonctionnel proposé par l'Armeo®Spring⁵⁷⁶. Cependant, aucune étude à notre connaissance n'a été réalisée dans le but d'évaluer la reproductibilité/validité de mesures cinématiques obtenues lors d'exercices d'évaluation avec cet outil de rééducation chez l'adulte.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les propriétés psychométriques des paramètres obtenus avec l'exosquelette Armeo®Spring en ciblant l'étude d'un éventuel effet d'apprentissage, l'étude de la reproductibilité test-retest et la validité par rapport à une échelle de référence d'évaluation du déficit moteur, le score de Fugl-Meyer.

7.2. Matériels & Méthodes

Ce protocole de recherche biomédicale a été proposé à des patients présentant une hémiparésie séquellaire d'un AVC, dans le cadre de leur parcours de soins courants lors de leur hospitalisation dans le service Médecine Physique et Réadaptation (MPR) du CHU de Toulouse. Ce protocole a reçu un avis favorable de la part du comité d'éthique hospitalier le

15 Septembre 2016 (n°05-0916). L'Armeo®Spring est habituellement inclus dans le programme de rééducation des patients hospitalisés (hospitalisation traditionnelle ou de jour en fonction de leur récupération).

7.2.1. Participants

18 patients ont été inclus au cours de leur hospitalisation dans le service de MPR, après avoir été informés de l'objectif de l'étude, des modalités de déroulement du protocole et signature d'un consentement éclairé en accord avec la déclaration de Helsinki.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- ▲ Patients hémiplésiques à la suite d'un premier AVC ischémique ou hémorragique ;
- ▲ AVC datant de plus de 3 semaines, authentifié par une imagerie cérébrale (IRM ou scanner cérébral) ;
- ▲ Age compris entre 18 et 80 ans ;
- ▲ FMS-UE $\geq 10/66$;
- ▲ Présence de mouvements volontaires d'au moins 10° au niveau de l'épaule et du coude ;
- ▲ EVA de la douleur au repos du membre supérieur parétique $\leq 3/10$;
- ▲ Patients naïfs vis-à-vis de l'utilisation de l'ArmeoSpring ;
- ▲ Compréhension suffisante pour participer à l'étude (score BDAE > 3) ;
- ▲ Consentement libre, éclairé et signé par le patient.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- ▼ La présence de déficits cognitifs et/ou perceptuels sévères (ataxie, apraxie, héminégligence spatiale unilatérale mise en évidence avec le test des cloches si la différence entre les omissions dans les champs gauche et droit est supérieure ou égale à 6 ⁵⁷⁷)
- ▼ La présence de douleurs ou de déformations orthopédiques ne permettant pas l'utilisation ou la stabilité sur le dispositif ;
- ▼ Instabilité du tronc en position assise ou position assise contre-indiquée ;
- ▼ Patient sous sauvegarde de justice ou sous tutelle.

Une description détaillée des caractéristiques des patients inclus est proposée dans la section *Résultats*.

7.2.2. Procédure expérimentale

7.2.2.1. Schéma général du déroulé du protocole

Au total, 4 visites ont été effectuées par chaque patient. Une première visite de pré-inclusion, au cours de laquelle le patient était informé des détails de l'étude par le médecin responsable du protocole. Au cours de cette visite, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient vérifiés. Après réflexion, si le patient acceptait de participer, il était revu pour la première visite où il signait le consentement éclairé remis par le médecin investigateur.

L'étude a duré 2 jours pour chaque patient. Trois visites se sont succédées sur trois demi-journées consécutives (Fig.109).

Au cours de la première visite (V1), une évaluation des déficits moteurs a été réalisée par un opérateur spécifiquement formé à la passation du protocole, à l'aide de l'échelle clinique validée de Fugl-Meyer ¹⁵³, en ne prenant en compte que les items spécifiques au membre supérieur (FMS-UE). Cette échelle est celle habituellement utilisée dans le service pour évaluer les déficiences motrices chez les patients hémipariés.

Le patient a été ensuite confortablement installé sur l'Armeo®Spring et un ajustement de l'exosquelette a été réalisé afin de permettre au patient de maintenir et bouger son bras et son avant-bras dans un large espace de travail permettant de réaliser la série d'exercice proposée par l'Armeo®Spring. L'exosquelette permettait au membre supérieur d'être en grande partie soulagé de la pesanteur.

Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} visites (V2 et V3) qui se déroulaient sur les deux demi-journées suivantes, le patient était installé de manière identique sur l'Armeo®Spring et réalisait la même série d'exercices que lors de la V1.



Figure 109. Schéma représentant le design du protocole.

7.2.2.2. Description détaillée des sessions

Sessions d'évaluation avec l'exosquelette

L'entraînement se déroulait sur 3 sessions réparties sur 3 demi-journées consécutives. Les sessions étaient chacune constituée d'une série d'un même exercice.

Dispositif

L'Armeo®Spring (Hocoma, Suisse) est un exosquelette d'allègement qui permet l'entraînement précoce des habiletés motrices et qui fournit un support et un déplacement auto-initié du bras du patient dans un large espace 3D (Fig. 110A) ⁵⁷⁸.

C'est une orthèse à 5 degrés de liberté, sans actionneur robotique qui fait d'elle un système passif. L'exosquelette est attaché au membre supérieur du patient au niveau des parties proximale et distale et au niveau du poignet (Fig. 110A). Il possède un système à ressort qui permet différents degrés de supports gravitationnels. Le niveau de support peut être ainsi ajusté au niveau du bras avec un niveau variant de A (pas de tension exercée, support minimal) à I (tension maximale, support maximal). De la même façon, le niveau de support peut être ajusté au niveau de l'avant-bras (niveaux de tension de A à E).

Le logiciel Armeocontrol 1.22 fournit de nombreux exercices fonctionnels, d'une durée de 1 à 5 minutes, simulés dans un environnement virtuel avec des retours auditifs et visuels pendant et après l'entraînement. Le logiciel permet également l'enregistrement de paramètres cinématiques grâce à 7 capteurs distribués sur les différentes articulations. Le logiciel fournit une mesure des angles de chaque articulation de l'orthèse, une mesure de la position de la main dans un espace plan (x,y,z) et une mesure de la pression exercée sur le joy-stick positionné dans la main. La fréquence d'échantillonnage déclarée est de 100 Hz. Des exercices simples, spécialement conçus pour l'évaluation sont également proposés avec plusieurs niveaux de difficulté. Ces exercices utilisent un espace de travail commun pour tous les patients. A la fin de chaque exercice, un fichier est enregistré dans lequel des paramètres spécifiques de l'exercice sont fournis.

Installation des patients

Tous les patients ont été installés dans une même position assise, standardisée et ergonomique, en face et dans une position centrale par rapport à l'écran d'ordinateur. Le bras était ajusté à la longueur du bras et de l'avant-bras pour chaque patient. Un même niveau de compensation moyen (E pour le bras et C pour l'avant-bras) a été utilisé pour tous les sujets. La position de départ du membre supérieur parétique correspondait à une épaule entre 0 et 20° d'élévation antérieure et un coude à 90° de flexion.

Description de la tâche

Tous les patients ont effectué la même tâche avec l'Armeo®Spring, à vitesse spontanée. La tâche, illustrée en figure 110B, était présentée au patient via l'interface visuelle affichée sur l'écran de l'ordinateur (Fig. 110A). La tâche était réalisée uniquement avec le membre supérieur parétique des patients.

L'exercice de « capture horizontale » a été choisi pour cette étude. Il consiste à attraper de manière directe et précise une boule de billard rouge en déplaçant sa main dans le plan horizontal, cette dernière étant représentée par un viseur. Lorsque le patient attrape la boule,

elle disparaît et une autre apparaît à un autre endroit. Si le patient n'arrive pas à atteindre la cible dans le temps imparti, elle disparaît et une autre réapparaît à un autre endroit.

Le niveau 1 a été choisi comme niveau de difficulté pour cette étude ; avec un espace de travail prédéfini de 40 cm de largeur par 30 cm de longueur et un nombre d'objets égal à 12 avec une position constante dans l'espace d'un essai à l'autre (Fig.110). La durée de présentation de chaque objet était de 10 secondes, la durée maximale d'un exercice étant de 120 secondes. Pour chaque objet, le début du mouvement correspond à l'instant succédant à celui de la capture de l'objet précédent. Tout au long de l'exercice, le logiciel enregistre en temps réel, à une fréquence d'échantillonnage avoisinant les 64 Hz, les positions de la main dans le plan XY : ces données brutes ont été exploitées pour calculer des variables cinématiques. Le logiciel fournit également 3 variables cinématiques spécifiques à l'exercice. L'ensemble des variables est détaillé dans la partie « *critères de jugement* » de la section *Matériels et Méthodes*.

Une standardisation du protocole expérimental a été réalisée (même niveau de compensation de la part de l'exosquelette, de difficulté de l'exercice et même temps de repos pour l'ensemble des patients) afin que les différences observées d'un exercice à l'autre reflètent des changements de performances dans le jeu plutôt que des changements liés à des différences de paramétrage de l'exercice.

Au cours d'une session d'évaluation, 10 répétitions de l'exercice correspondant à 10 essais (E1 à E10) ont été réalisées par chaque patient. Un temps de repos de 30 secondes sépareit chacune des 10 répétitions.

Au cours de l'étude, trois sessions d'évaluation ont été réalisées, correspondant à la réalisation de 30 exercices au total pour chacun des patients.



Figure 110. Illustration d'une session d'évaluation robotisée. A. Vue d'un patient installé sur l'Armeo@Spring (Hocoma, Suisse), en face de l'écran d'ordinateur sur lequel est installé le logiciel Armeocontrol 1.22. B. Illustration de la tâche « capture horizontale », présentée au patient. Les boules de billard rouges apparaissent successivement et représentent les cibles à attraper et le viseur, la main du patient.

7.2.2.3. Critères de jugement

Evaluation clinique des déficits moteurs

Cette évaluation a consisté à faire réaliser à chaque patient, les items spécifiques du membre supérieur de l'échelle du Fugl-Meyer (FMS-UE) ¹⁵². Cette échelle permet d'évaluer le déficit moteur du membre supérieur avec différents items évaluant chacun un segment spécifique de ce dernier : item A, relatif à la partie proximale, items B et C relatifs au poignet et à la main et item D évaluant la coordination et la vitesse. Le score total est sur 66.

Evaluation avec l'Armeo®Spring

Au cours de chaque exercice, le logiciel Armeocontrol enregistre dans un fichier des données brutes spécifiques à l'exercice, correspondant aux positions de la main dans le plan horizontal (XY), à une fréquence approximative de 64 Hz. Pour l'exercice « capture horizontale », d'autres paramètres sont fournis : le numéro de l'objet ; les instants où l'objet apparaît, est attrapé et disparaît ; la distance minimale entre deux objets ; la distance réelle parcourue par la main du patient ; et le path ratio (distance réelle / distance directe).

Un fichier « résumé » est automatiquement enregistré à la fin de chaque session d'exercices pour un patient donné. Trois paramètres calculés par le logiciel sont rapportés dans ce fichier :

- La durée totale (Durée_Armeo) de l'exercice, mesurée en secondes (s), qui correspond à la durée qu'il faut pour attraper ou essayer d'attraper les 12 objets au cours d'un exercice. La durée maximale est de 120 secondes.
- Le path ratio moyen (PathRatio_Armeo) sur l'ensemble de l'exercice est calculé. Il correspond à un indicateur adimensionnel, obtenu par le ratio entre la distance réellement parcourue par la main entre deux objets et la distance la plus courte entre ces deux objets. Un path ratio de 1 correspond à une trajectoire linéaire parfaite entre deux 2 objets, alors qu'un path ratio > 1 traduit une trajectoire qui n'est pas rectiligne.
- Un score Armeo (Score_Armeo, exprimé en %) est également rapporté. Il correspond au nombre de boules atteintes sur le nombre total de boules atteignables.

A partir des données brutes de position de la main dans le plan horizontal, nous avons calculé un certain nombre de variables cinématiques dans l'objectif de comparer nos résultats à ceux du logiciel et d'explorer les propriétés psychométriques d'autres variables que le path ratio et la durée. Le choix de ces paramètres s'est basé sur les données de la littérature et l'observation selon laquelle ces paramètres explorent des dimensions différentes du mouvement et sont représentatives des stratégies de mouvement et de performance ^{17,182,579}. Les paramètres ont été obtenus à partir de codes développés sous Matlab.

Les paramètres calculés ont été les suivants :

- Durée (secondes, s) : somme des durées pour saisir ou essayer de saisir chacun des 12 objets (10 secondes au maximum par objet, soit 120 secondes au maximum au total). Ce paramètre reflète l'efficacité du mouvement ;

- Path ratio (ou index de courbure) : ratio entre la distance réellement parcourue par la main entre deux objets et la distance la plus courte entre ces deux objets (de 1 à l'infini). Ce paramètre évalue le caractère plus ou moins direct du mouvement de saisie, et reflète les compensations proximales responsables d'un mouvement curviligne ;
- La vitesse moyenne (cm/s) : moyenne des vitesses moyennes du mouvement lors de la saisie de chacun des objets, correspondant à la distance parcourue par la main divisée par le temps. Ce paramètre reflète l'efficacité du mouvement ;
- Le nombre de pics de vitesse : moyenne du nombre de pics de vitesse lors des mouvements de saisie de chacun des objets. Le paramètre est obtenu à partir du profil de la vitesse du mouvement de la main dans le plan horizontal (dérivé de la position par le temps), en comptant le nombre de pics sur les courbes de vitesse (au minimum 1 pic de vitesse). Ce paramètre reflète la régularité du mouvement : un mouvement physiologique comprend un seul pic de vitesse, alors qu'un mouvement saccadé et irrégulier comprend plusieurs pics de vitesse (cf Fig. 22 du § 3.2.2.2.) ;
- Le nombre de secousses ou « jerk » : moyenne du nombre de pics d'accélération lors des mouvements de saisie de chacun des objets. Le paramètre est obtenu à partir du profil de l'accélération du mouvement de la main dans le plan horizontal (dérivé de la vitesse par le temps), en comptant le nombre de pics sur les courbes d'accélération (au minimum 2 pics). Comme pour le nombre de pics de vitesse, ce paramètre reflète la régularité du mouvement : un mouvement physiologique comprend deux pics d'accélération, alors qu'un mouvement saccadé et irrégulier comprend plus de pics d'accélération.

7.2.2.4. Analyses statistiques

La moyenne de chaque paramètre a été calculée sur l'ensemble des 12 mouvements et pour chaque essai. Les paramètres ont été ensuite moyennés sur l'ensemble des participants afin de pouvoir réaliser une représentation graphique de la courbe d'apprentissage.

Sur les paramètres obtenus à partir des données brutes avec le code développé sous Matlab, nous avons identifié les valeurs aberrantes pour chacun des paramètres en utilisant la méthode décrite par Tukey⁵⁸⁰, excluant les valeurs supérieures ou inférieures à la moyenne $\pm 1.5 \times \text{IQR}$, l'IQR étant l'intervalle interquartile. Ces valeurs aberrantes qui correspondent à des essais non valables dus entre autre à des problèmes d'inattention survenus lors de l'exercice, ont été retirées de l'analyse statistique.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistica (*StatSoft. Inc. Version 10*). Le seuil de significativité a été fixé à $p = 0.05$ pour chacun des tests.

Afin d'identifier un éventuel effet d'apprentissage, une ANOVA à mesures répétées à 2 facteurs (3 sessions, 10 essais) a été appliquée sur les données pour chaque paramètre. Si le test se révélait significatif, un test post-hoc de Fisher LSD a été appliqué afin de localiser les différences significatives. Ce test considéré comme peu conservateur a été choisi étant donné la nature exploratoire de cette étude. Lorsqu'un effet « session » n'était pas mis en évidence,

chaque session de 10 exercices a été analysée séparément afin d'étudier un potentiel effet d'apprentissage intra-session (i.e. en appliquant un ANOVA répétée à un facteur « essai »).

La reproductibilité des données a été étudiée dans un second temps, sur les sessions et essais pour lesquels nous avons estimé qu'il n'y avait pas d'effet apprentissage évident, l'objectif étant que lors du test-retest il y ait le moins de biais systématique possible.

La reproductibilité a été évaluée en utilisant le Coefficient de Corrélation Intraclasse (ICC, Intraclass Correlation Coefficient). L'ICC donne des informations sur la variabilité des résultats au cours de mesures répétées pour un sujet (variabilité inter-sujet) et sur l'erreur de mesure (variabilité intra-sujet). Nous avons utilisé l'ICC_{2,k} car les données obtenues étaient des mesures moyennées indépendantes de l'examineur⁵⁸¹. La reproductibilité a été définie comme excellente lorsque l'ICC était ≥ 0.75 , modérée pour un ICC compris entre 0.40 et 0.75, et faible lorsque l'ICC était < 0.40 ^{17,582}.

La marge d'erreur ou MDC₉₅ (pour *Minimal Detectable Change*) avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) a été calculée pour tous les paramètres, dans l'unité originelle. Le MDC₉₅ est une donnée utile en pratique clinique puisqu'elle permet à l'utilisateur d'avoir une valeur seuil à dépasser entre deux examens pour estimer avoir dépassé la marge d'erreur de la mesure⁵⁸³. Elle intègre la variabilité de la mesure liée au patient (variabilité biologique), à l'outil (précision instrumentale de la mesure) mais également d'éventuels biais systématiques entre les sessions test-retest, comme par exemple un effet apprentissage. Un MDC faible correspond à une meilleure capacité théorique du paramètre à détecter un changement réel chez les patients. Le MDC₉₅ a été calculé à partir de l'erreur standard de mesure (SEM) en tenant compte des différences systématiques entre le test et le retest avec la formule suivante :

$$SEM = \sqrt{\sigma(intra)^2 + \sigma(residual)^2}$$

Où $\sigma(intra)^2$ représente la variance des différences individuelles entre les mesures test-retests et $\sigma(residual)^2$, la variance résiduelle de l'interaction entre les différences intra- et inter-individuelles obtenues à partir d'une ANOVA répétée⁵⁸³.

Le MDC₉₅ a ensuite été obtenu avec la formule suivante⁵⁸⁴ :

$$MDC_{95} = 1.96 \times SEM \times \sqrt{2}$$

Pour pouvoir comparer les marges d'erreurs entre différents paramètres ayant des unités de mesures différentes, nous avons exprimé le MDC₉₅ en pourcentage de la valeur moyenne du paramètre, selon la formule suivante :

$$MDC (\%) = \frac{MDC_{95}}{\text{Moyenne du paramètre}} * 100$$

L'intervalle de confiance à 95% de la moyenne des différences test-retest a été calculée (mDiff). Lorsque le zéro n'était pas inclus dans cet IC 95%, nous avons considéré qu'il existait un biais systématique⁵⁸⁵.

Enfin, afin de tester la validité concurrente des paramètres cinématiques obtenus avec l'Armeo®Spring, des corrélations de Pearson ont été réalisées entre les valeurs des paramètres à S3 et les scores de Fugl-Meyer relatifs au membre supérieur. Un seuil statistique à $p < 0.05$ a été appliqué.

7.3. Résultats

7.3.1. Participants

L'ensemble des 18 patients inclus ont réalisé l'exercice proposé avec l'Armeo®Spring et ont complété l'ensemble des trois sessions. Un patient n'a pu réaliser que 6 essais au lieu de 10 étant donné sa fatigue croissante au cours des sessions. L'âge moyen était de 57.5 ± 16.3 ans ; le délai post-AVC de 10.6 ± 5.7 semaines, l'ensemble des patients inclus était à la phase subaiguë de leur AVC. Le FMS-UE moyen de la population était de $36.7 \pm 14.0 / 66$ [15 - 64]. Un descriptif individuel des patients est présenté dans le tableau I.

Tableau II. Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients. (H : homme, F : Femme, D : droite, G : gauche).

Id. Patients	Sexe	Age (ans)	Dominance Manuelle	Délai post-AVC (Semaines)	Côté parétique	FMS - UE (/66)
1	H	74	D	4	G	29
2	H	69	D	3	G	30
3	H	54	D	22	G	24
4	F	76	D	8	G	42
5	H	49	D	16	G	48
6	H	23	G	18	D	57
7	F	70	D	10	G	64
8	H	59	D	6	D	15
9	H	61	D	5	G	39
10	H	62	D	8	G	38
11	F	34	D	11	D	15
12	H	48	D	7	D	33
13	F	76	D	20	G	36
14	F	72	D	7	D	51
15	F	33	D	9	D	22
16	H	46	D	3	D	54
17	H	76	D	14	D	36
18	H	53	D	7	D	28

7.3.2. Comparaison des paramètres calculés avec ceux fournis par le logiciel ArmeoControl

Afin de vérifier la correspondance des paramètres calculés par le logiciel ArmeoControl et ceux calculés à partir des données brutes par nos soins et appelées « code », des corrélations ont été effectuées entre les paramètres correspondants (tableau II). Des corrélations significatives ont été mises en évidence lors de chacune des 3 sessions entre les paramètres Durée_code et Durée_Armeo (S1 : $r = 0.99$, $p < 0.001$; S2 : $r = 0.99$, $p < 0.001$; S3 : $r = 0.99$, $p < 0.001$) et entre les paramètres PathRatio_Armeo et PathRatio_code (S1 : $r = 0.92$, $p < 0.001$; S2 : $r = 0.97$, $p < 0.001$; S3 : $r = 0.98$, $p < 0.001$).

Le score fourni par le logiciel ArmeoControl a montré une corrélation faible mais significative avec le nombre de pics de vitesse lors de chacune des 3 sessions (S1, $r = 0.44$, $p = 0.002$; S2 : $r = 0.37$, $p = 0.006$; S3 : $r = 0.20$, $p < 0.04$).

Tableau III. Résultats des analyses de corrélation effectuées entre les paramètres fournis par l'Arméo®Spring et les paramètres calculés via le code Matlab. (p : valeur de la significativité de la corrélation).

Moyenne aux sessions	Durée_code	Durée_Armeo	Corrélation	p
S1 (SD)	70,3 (31,6)	72,4 (29,8)	0,9975	< 0,001
S2 (SD)	64,2 (29,4)	64,2 (28,9)	0,9989	< 0,001
S3 (SD)	59,1 (30,8)	58,7 (30,0)	0,9988	< 0,001
	PathRatio_code	PathRatio_Armeo	Corrélation	p
S1 (SD)	2,8 (2,0)	2,4 (0,7)	0,924	< 0,001
S2 (SD)	2,1 (0,6)	2,0 (0,6)	0,969	< 0,001
S3 (SD)	2,5 (1,6)	2,3 (1,4)	0,977	< 0,001
	Nombre de PicVitesse_code	Score_Armeo	Corrélation	p
S1 (SD)	15,9 (7,6)	59,8 (36,4)	0,439	0,002
S2 (SD)	14,2 (5,5)	65,9 (33,3)	0,365	0,006
S3 (SD)	13,1 (4,8)	71,2 (33,0)	0,20	0,04

7.3.3. Évaluation de l'effet d'apprentissage

La majorité des paramètres cinématiques mesurés au cours de l'exercice d'évaluation ont montré un effet d'apprentissage inter- et/ou intra-session, en rapport avec une amélioration significative de la valeur des paramètres entre les sessions successives ou au sein d'une session (entre essais successifs). Cet effet apprentissage s'est manifesté majoritairement entre la session 1 et la session 2 et/ou entre la session 1 et la session 3 pour les paramètres Durée, PathRatio et le nombre de pics de vitesse.

Nous avons pu mettre en évidence des effets « session » et « essai » significatifs pour les paramètres suivants (tableau III) : Durée_Armeo, Durée_code (Fig. 111A) et nombre de pics de vitesse (Fig.111B). On observe en plus des effets « session » et « essai », un effet d'interaction « session × essai » pour les paramètres : PathRatio_Armeo et PathRatio_code (Fig.111C).

Les valeurs de significativité sont reprises dans le tableau III. Afin de ne pas surcharger les graphiques, les effets « intra-session » mis en évidence après application du test post-hoc de Fisher LSD sont représentés dans le tableau 2 en annexe 3.

un effet « essai » intra-session (tableau III) a été mis en évidence lors de la session 2, les essais 2 à 10 étant significativement différents de l'essai 1 (tableau 2 en annexe 3).

Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'effet apprentissage significatif pour le paramètre vitesse moyenne.

Tableau IV. Valeurs de significativité (F et p) des ANOVA à mesures répétées appliquées sur les paramètres cinématiques. Le η^2 partiel représente la taille d'effet. Les résultats des tests post-hoc de Fisher-LSD sont donnés dans le tableau 2 en annexe 3 (: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$).*

Paramètre	Effet	F	P	η^2 partiel	Post-Hoc (Fisher LSD)
Durée_Armeo	Session	5.5	0.012	0.36	S1 > S3**
	Essai	11.2	<0.001	0.53	
Durée_code	Session	5.6	0.011	0.34	S1 > S3**
	Essai	11.8	<0.001	0.52	
Nombre de pics de vitesse	Session	8.7	0.004	0.55	S1 > S2* S1 > S3**
	Essai	3.5	0.001	0.33	
PathRatio_Armeo	Session	9.3	0.001	0.51	S1 > S2* S1 > S3***
	Essai	2.9	0.005	0.24	
	Interaction	1.8	0.029	0.17	
PathRatio_code	Session	5.8	0.02	0.54	S1 > S2* S1 > S3**
	Essai	3.1	0.006	0.38	
	Interaction	2.2	0.007	0.31	
Jerk	Essai	4.3	< 0.001	0.46	
Score_Armeo	Essai	2.9	0.004	0.23	

7.3.4. Étude de la reproductibilité

En raison des effets d'apprentissage inter-session en faveur d'un apprentissage entre S1 d'une part, et S2-S3 d'autre part, et intra-session (effet « essai ») présent pour les 4 premiers essais de S2 et S3 pour la majorité des paramètres, nous avons choisi d'étudier la reproductibilité uniquement sur ces deux dernières, en prenant les 6 derniers essais de chaque session. De plus, notre choix s'est basé sur l'observation graphique d'une « stabilisation » des mesures de reproductibilité (un exemple pour la durée est donné en fig. 112).

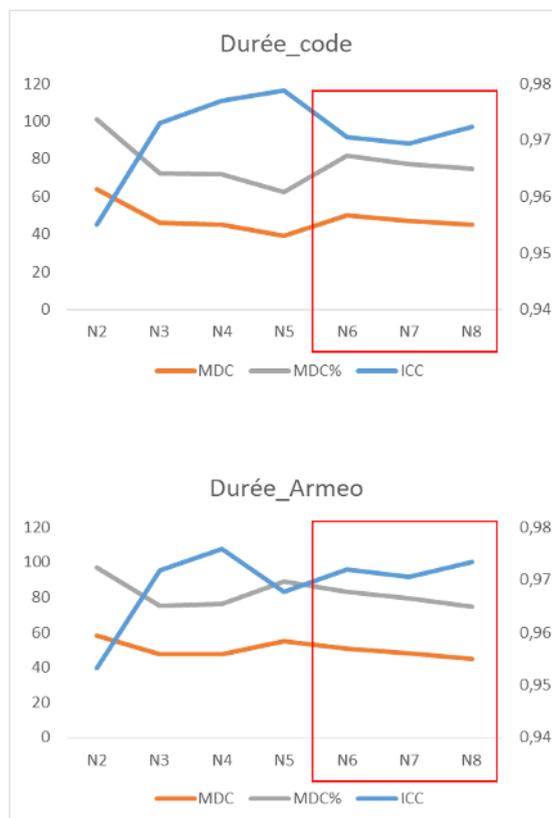


Figure 112. Courbes représentant l'évolution des paramètres de reproductibilité (ICC, MDC%, sur l'axe de coordonnées à droite et MDC₉₅ sur l'axe de coordonnées à gauche) pour les paramètres « durée » calculés avec le code (Durée_code) ou fournis par l'Armeo (Durée_Armeo) en prenant en compte 2 (N2) à 8 (N8) essais pour chacune des sessions 2 et 3 (valeurs en abscisses). On observe ainsi une certaine stabilisation des paramètres (encadrement rouge) au bout du 6^{ème} essai (N6).

Les paramètres ICC, IC_{95%} de l'ICC, le MDC₉₅ et le MDC% calculés sont détaillés dans le tableau IV.

Concernant la reproductibilité relative représentée par la valeur de l'ICC, tous les paramètres cinématiques à l'exception du PathRatio ont une excellente reproductibilité (ICC > 0.75). Le PathRatio obtenu avec l'Armeo®Spring ou via le code a une reproductibilité modérée (ICC de 0.44 et 0.42, respectivement).

Les valeurs de MDC% sont variables d'un paramètre à l'autre [intervalle : 39.1 % - 83.5 %] et reflètent ainsi la variabilité de la marge d'erreur entre les différents paramètres. Les paramètres PathRatio_Armeo, score, Jerk et vitesse moyenne ont des valeurs de MDC% ≤ 50% ; alors que les valeurs de MDC% sont > 50% pour les paramètres, durée, PathRatio_Code et nombre de pics de vitesse.

Pour les paramètres durée et nombre de pics de vitesse, on observe un biais systématique résiduel, reflété par l'IC à 95% de la différence des moyennes « test - retest » (mDiff (IC_{95%})) ne comprenant pas la valeur 0.

Tableau V. Résultats des analyses de reproductibilité pour chaque paramètre (n = 18 patients).

	Moyenne S1 [SD]	Moyenne S2 [SD]	ICC	Intervalle de confiance à 95% (IC _{95%})		MDC ₉₅	MDC ₉₀	mDiff (IC _{95%})
				Borne inférieure	Borne supérieure			
Duree_Armeo	63.88 [30.2]	58.15 [31.2]	0.97	0.89	0.99	50.62	82.95	-5.73 (-10.1; -1.40)
Duree_code	64.34 [30.0]	58.68 [31.4]	0.97	0.89	0.99	50.25	81.69	-5.65 (-10.2; -1.14)
PathRatio_Armeo	1.83 [0.3]	1.84 [0.4]	0.44	-0.80	0.82	0.84	45.95	0.02 (-0.02; 0.25)
PathRatio_code	1.96 [0.3]	1.83 [0.3]	0.42	-0.46	0.78	1.26	66.82	-0.13 (-0.32; 0.06)
Score_Armeo	71.69 [30.0]	75.55 [32.3]	0.97	0.92	0.99	36.51	49.59	3.85 (-1.14; 8.85)
Nbre de Pics de Vitesse	12.63 [3.3]	11.43 [3.3]	0.90	0.61	0.97	10.05	83.51	-1.21 (-2.14; -0.27)
Jerk	36.05 [10.0]	34.69 [11.1]	0.95	0.86	0.98	13.84	39.12	-1.36 (-3.8; 1.03)
Vitesse Moyenne	12.34 [4.1]	12.86 [4.5]	0.97	0.91	0.99	5.16	40.93	0.52 (-0.26; 1.30)

7.3.5. Validité concurrente

La corrélation entre les résultats des patients à l'échelle du FMS-UE et la moyenne des valeurs des six derniers essais de la session 3 de l'ensemble des paramètres cinématiques a été étudiée. Les résultats sont détaillés dans le tableau V. Les paramètres pour lesquels nous avons observé une corrélation modérée avec le score FMS total ($0.30 < r < 0.60$) sont les paramètres de durée, de Jerk et de pics de vitesse respectivement. Aucune corrélation n'a été mise en évidence pour les autres paramètres cinématiques. En prenant en compte seulement les sous-scores de l'échelle, des corrélations ont été mises en évidence pour les mêmes paramètres cinématiques : le nombre de pics de vitesse était significativement corrélé avec les scores obtenus aux items relatifs aux parties proximale et distale (item A et B relatif au poignet) de l'échelle ainsi qu'avec la partie évaluant la coordination et la vitesse (item D). Les sous-scores étaient également corrélés avec les paramètres cinématiques de durée. Il n'y avait pas de corrélation significative avec la partie de l'échelle évaluant la main (item C).

Tableau VI. Résultats des analyses de corrélation entre les indices cinématiques calculés et les scores obtenus à l'échelle du Fugl-Meyer. (*<0.05 ; **<0.01).

	Coefficients de corrélation (r)				
	FMS-UE total	FMS-UE (segment proximal)	FMS-UE (poignet)	FMS- UE (main)	FMS-UE (Coordination /vitesse)
Duree_Armeo	-0,54*	-0,39	-0,54*	-0,48	-0,50*
Duree_code	-0,54*	-0,38	-0,54*	-0,48	-0,50*
PathRatio_Armeo	-0,18	0,003	-0,16	-0,33	-0,17
PathRatio_code	-0,26	-0,23	-0,24	-0,14	-0,02
Score_Armeo	0,45	0,30	0,47	0,41	0,44
VitesseMoyenne	0,36	0,42	0,36	0,17	0,39
Pics de vitesse	-0,59**	-0,63**	-0,51*	-0,35	-0,60*
Jerk	-0,48*	-0,48	-0,44	-0,32	-0,45

7.4. Discussion

Dans cette étude pilote à but exploratoire, des paramètres cinématiques calculés ou fournis par l'orthèse de rééducation Armeo®Spring ont été analysés afin d'étudier leur potentiel dans l'évaluation de patients hémiplegiques après un AVC lors d'une tâche de « capture » dans un plan horizontal.

Les résultats ont mis en évidence la présence d'un effet d'apprentissage marqué entre la première session et les deux suivantes, ainsi qu'un effet apprentissage intra-session entre les 4 premiers et les 6 derniers essais. L'étude de la reproductibilité et de la validité des paramètres cinématiques a permis de mettre en évidence des paramètres présentant un profil psychométrique plus intéressant.

Paramètres cinématiques étudiés

L'Armeo®Spring enregistre de façon automatique des données relatives aux mouvements effectués pendant un exercice donné. En plus des données brutes, le logiciel fournit des fichiers « résumé », spécifique de chaque exercice. Concernant l'exercice « capture horizontale », des moyennes sur l'ensemble de l'exercice de durées, de scores et de 'path ratios' sont fournies.

Il existe de nombreux paramètres cinématiques représentant différentes dimensions du mouvement (domaine de fonction et d'activité de la classification internationale du fonctionnement, ICF), permettant l'évaluation et la discrimination des patients avec les sujets sains ^{22,197,202,579}. Dans ce cadre-là, en plus des paramètres fournis par l'Armeo, nous avons calculé d'autres paramètres cinématiques à partir des données brutes. Paramètres potentiellement plus informatifs et pertinents quant à l'objectif de cette étude.

Les paramètres de durée et de 'path ratio' ont été corrélés significativement avec les paramètres correspondants calculés avec un code Matlab. Le score a été retrouvé corrélé significativement avec le nombre de pics de vitesse uniquement. Malgré ces corrélations significatives observées entre les données fournies par le logiciel et celles calculées à partir des fichiers bruts, nous avons mis en évidence que l'échantillonnage des données brutes n'était pas strictement égal à 64 Hz, mais fluctuait entre 63 et 66 Hz, ce qui pourrait expliquer l'absence de correspondance parfaite entre les deux types de données, en plus des petites différences liées aux arrondis. De plus, nous avons noté que certaines données ont dû être exclues des calculs réalisés par le logiciel ArmeoControl - celui-ci semble ne prendre en considération que les essais réussis -, car les valeurs de 'path ratio' fournies par le logiciel étaient systématiquement inférieures à celles calculées avec le code Matlab, malgré le fait que nous avons exclus les valeurs aberrantes. Le nombre de valeurs ainsi que la procédure d'exclusion utilisées par le logiciel n'ont pas été clairement identifiés et sont en perspectives de ce travail, ceci afin de pouvoir reproduire les mêmes calculs en toute transparence.

Effet d'apprentissage des paramètres cinématiques étudiés

Nous avons observé un effet d'apprentissage inter- et intra-session pour les paramètres durée, 'path ratio' et nombre de pics de vitesse ; et un effet intra-session pour le score_Armeo et le 'Jerk'. Aucun effet d'apprentissage n'a été mis en évidence pour la vitesse moyenne.

Le paramètre « durée » est celui qui a été le plus sujet à un effet d'apprentissage : nous avons relevé une diminution de la durée au fur et à mesure des répétitions sur l'ensemble des sessions et jusqu'au 7^{ème} essai au moins. La durée nécessaire pour accomplir une tâche donnée est un paramètre important étant donné qu'elle permet d'évaluer la capacité d'un patient à exécuter la tâche en question. C'est un paramètre qui est classé dans la catégorie « activité » de l'ICF ⁵⁷⁹. Cependant, étant donné l'importance de l'effet d'apprentissage observé, il semble nécessaire d'effectuer plusieurs répétitions de l'exercice avant que le paramètre ne se stabilise. En conséquence, le paramètre « durée » ne semble pas adapté pour une évaluation à un temps donné mais plutôt pour évaluer l'effet d'une intervention thérapeutique spécifique sur la courbe d'apprentissage observée pour ce paramètre.

La vitesse de mouvement est un paramètre qui est souvent utilisé dans la littérature pour évaluer le déficit moteur du membre supérieur après un AVC ^{579,586,587}. Ce paramètre semble rester stable et insensible à un effet d'apprentissage dans l'exercice d'évaluation « capture horizontale » proposé par l'Armeo@Spring. Ce résultat a déjà été observé chez des sujets sains ²⁰⁰ et des patients post-AVC chroniques très déficitaires ⁵⁸⁸ évalués avec le robot de rééducation MIT-MANUS. En conséquence, le paramètre « vitesse de mouvement » pourrait permettre d'évaluer un patient lors de la réalisation d'un seul exercice.

La régularité ou « fluidité » du mouvement est appréciée par la mesure de différents paramètres, notamment des indices de « jerk », d'accélération, de pics de vitesse et de nombre de pics de vitesse ^{10,589}. Le « jerk » étant à lui seul suffisant pour évaluer la fluidité du mouvement au cours d'une tâche ^{579,589}. Dans notre étude, le « jerk » est un paramètre qui semble se stabiliser assez rapidement, au bout de 3 essais lors de la session 2. Ainsi, il pourrait servir d'indicateur pertinent pour l'évaluation de patients post-AVC. Le nombre de pics de vitesse, paramètre permettant de juger de la qualité d'un mouvement ⁵⁷⁹ est sujet à un effet d'apprentissage inter-session, pourrait permettre d'étudier l'effet d'une intervention sur les processus d'apprentissage qui se mettent en place en post-AVC. En intra-session, il se stabilise rapidement, en 2 ou 3 essais, équivalent à environ 6 minutes d'évaluation maximale pour permettre d'être également un bon indicateur des performances et de la récupération motrice des patients.

L'effet d'apprentissage inter-session s'est manifesté surtout entre la session 1 et les sessions 2 et 3 pour la majorité des paramètres. En conséquence, nous avons considéré la session 1 comme une session d'entraînement destinée à se familiariser avec le dispositif et l'exercice, avant les sessions d'évaluation à proprement parler. Cette session de familiarisation serait particulièrement à recommander dans le cas des paramètres « durée » ²², 'path ratio' et nombre de pics de vitesse.

Nous avons considéré les données moyennées sur l'ensemble d'un exercice (essai). Au cours de chaque exercice, le patient peut réaliser jusqu'à 12 mouvements ; nombre de mouvements qui sont répétés 10 fois lors d'une session et sur 3 sessions. Il serait ainsi intéressant d'étudier l'effet d'apprentissage des différents paramètres sur l'ensemble des 360 mouvements étant

donné que le nombre total de répétitions de mouvement est un facteur important à prendre en compte dans ce type d'étude ⁵⁷⁶.

Reproductibilité des paramètres cinématiques

Concernant la reproductibilité des mesures, l'ensemble des paramètres à l'exception du 'path ratio' ont montré une excellente reproductibilité relative ($ICC > 0.75$). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature évaluant ce type de tâche chez les patients victimes d'AVC ^{201,590-592}. Par exemple, Colombo et al. ont montré une forte reproductibilité inter-session ($ICC > 0.91$) pour l'ensemble des paramètres analysés dans leur étude (entre autres : vitesse moyenne, « efficacité » du mouvement reflétée par le « path ratio », « fluidité » du mouvement reflétée par les paramètre « nombre de pics de vitesse ») chez des patients AVC réalisant des tâches de capture avec le robot de rééducation MEMOS ²⁰¹. Il est à noter que dans notre étude, les valeurs d'ICC sont supérieures ou égales à 0.90 pour la majorité des paramètres, permettant ainsi des comparaisons intra-individuelles ²². Seul le 'path ratio' a montré une reproductibilité modérée inter-session et ne semble pas être un paramètre à recommander dans ce cas spécifique d'évaluation avec l'Armeo@Spring. Cependant, une faible valeur d'ICC peut également refléter une faible variance inter-individuelle ^{583,593} : en observant de façon plus précise les données de 'path ratio', nous avons constaté de faibles valeurs de variance susceptibles d'expliquer des valeurs faibles de l'ICC. De plus, une valeur élevée d'ICC n'est pas forcément associée à une erreur de mesure acceptable en pratique courant ⁵⁹⁴. Etant donné ces limites et le fait que cela soit une valeur de concordance comprise entre -1 et +1, l'ICC ne semble pas suffisant en pratique pour juger de la capacité d'un paramètre à détecter une modification significative.

Des mesures de MDC_{95} et $MDC_{\%}$ ont été calculés sur l'ensemble des paramètres afin de pouvoir quantifier la marge d'erreur applicable en pratique clinique pour pouvoir juger de la pertinence d'un changement de valeur d'un paramètre au niveau individuel. Le MDC, correspondant à l'intervalle de confiance à 95% du SEM (erreur de mesure), semble plus adapté que l'ICC dans ce cas puisqu'il permet de savoir si le changement est réel ou s'il est dû à une erreur de mesure. En conséquence, plus l'erreur de mesure est faible, plus la reproductibilité est importante ^{590,593,595}. Une amélioration significative des paramètres cinématiques utilisés pourra être suggérée lorsque la modification des valeurs de paramètres excèdera celles rapportées dans le tableau III.

Les valeurs de $MDC_{\%}$ pour les variables cinématiques choisies variaient de 39.1% à 83.5%, ce qui indique que certains paramètres nécessitent des changements plus importants que d'autres pour mettre en évidence un véritable changement. Par exemple, concernant la « durée » de l'exercice, le changement doit excéder 80% pour indiquer un réel changement et non pas refléter une erreur de mesure. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature ^{17,179,201,590,591}. Dans l'étude de Wagner et al., des valeurs de $MDC_{\%}$ comprises entre 7.4 et 98 % ont été retrouvés, ces dernières dépendant du paramètre cinématique choisi, des demandes de la tâche et de la méthode d'analyse utilisée. Par exemple, le $MDC_{\%}$ pour la 'path ratio' était compris entre 7.4 et 28.9 %, alors que les valeurs étaient comprises entre 24.4 et 67.6% pour le nombre de pics de vitesse mesurés dans cette étude effectuée chez des

patients AVC lors d'une tâche de capture ⁵⁹⁰. Les valeurs de $MDC_{(%)}$ plus élevées retrouvées dans notre étude pour ces paramètres pourraient être expliquées par l'effet d'apprentissage qui serait responsable d'un biais systématique à l'origine des valeurs obtenues. Cette idée est soutenue par les IC à 95% de la différence des moyennes de ces deux paramètres qui n'inclut pas la valeur 0 et sont donc le reflet de la présence du biais systématique en question. De plus, concernant la durée par exemple, les valeurs de MDC_{95} sont élevées également (56.6 et 56.2 pour la durée calculée avec l'Armeo®Spring et le code respectivement) et reflètent possiblement cet effet d'apprentissage intra-session qui perdure plus longtemps que pour les autres paramètres et notamment le nombre de pics de vitesse. De plus, les patients peuvent avoir des mouvements plus variables au début de la session (moins fins, moins efficaces et plus lents) ; cette variabilité diminuerait au cours des essais. Une mesure de reproductibilité en prenant en compte uniquement les derniers essais de chaque session pourraient permettre d'augmenter la reproductibilité.

Etant donné leurs valeurs d'ICC et de MDC, le 'Jerk' et la vitesse moyenne semblent être les paramètres cinématiques les plus adaptés pour mettre en évidence un changement significatif au cours du temps ⁵⁹⁰.

La valeur de $MDC_{(%)}$ semble dépendre de la variable mesurée et des demandes spécifiques liées à la tâche ⁵⁹⁰. Ainsi, les valeurs de $MDC_{(%)}$ relativement élevées pourraient s'expliquer par le calcul d'une moyenne des paramètres sur l'ensemble de l'exercice, constitué de plusieurs trajectoires (apparition de la boule à différents endroits de l'espace) et donc de plusieurs mouvements. Ainsi, certaines seraient plus faciles et pertinentes à étudier que d'autres ou que la moyenne de l'ensemble et pourrait permettre des mesures de $MDC_{(%)}$ moins élevées. Une analyse individuelle sur chacune des trajectoires est prévue afin de répondre à cette question et de déterminer l'influence de la localisation spatiale de la boule sur la reproductibilité des paramètres étudiés. De plus, nous avons effectué l'analyse de reproductibilité en moyennant les valeurs de 6 essais pour chacune des sessions 2 et 3. Ce choix s'est fait après inspection visuelle des données et de l'observation d'une stabilité de ces paramètres et de l'absence d'effet d'apprentissage au bout du 6^{ème} essai pour l'ensemble des paramètres. La reproductibilité semblant être paramètre-dépendante, il serait peut-être plus pertinent d'identifier un nombre d'essais nécessaires spécifique à chaque paramètre et non pas un nombre d'essais moyen qui correspondrait à l'ensemble des paramètres. De plus, cette procédure nécessiterait de se baser sur une méthode plus spécifique que la simple inspection visuelle des courbes.

Validité des paramètres cinématiques étudiés

Dans cette étude, la validité concurrente a été établie en analysant les corrélations existantes entre les paramètres cinématiques choisis et la partie de l'échelle de Fugl-Meyer relative au membre supérieur (FMS-UE). En effet, on observe que les paramètres durée, pics de vitesse et 'jerk' mesurés à S3 étaient corrélés modérément avec les déficits du contrôle moteur évalués par l'échelle du FMS-UE. De nombreuses études ont mis en évidence des résultats similaires chez des patients victimes d'AVC ^{19,22,197,202-204,587}. En considérant séparément les items d'évaluation de l'échelle, on observe que les paramètres cinématiques de durée corrélaient avec l'item évaluant le poignet et celui évaluant la vitesse/coordination, le

paramètre pic de vitesse corrèle avec les items évaluant la partie proximale du membre supérieur, la main et la vitesse/coordination alors que le 'jerk' reflèterait plus le déficit global et ne serait pas spécifique à un segment particulier du membre supérieur. Malgré l'existence de corrélation, celles-ci restent faibles et reflètent le fait que ces mesures cinématiques donnent des informations utiles d'un point de vue clinique et surtout complémentaires de l'échelle clinique. L'absence de corrélation observée avec les autres paramètres cinématiques calculés notamment avec la vitesse moyenne et le 'path ratio' habituellement retrouvé dans la littérature ^{22,596} pourrait refléter le fait que les paramètres cinématiques obtenus lors de l'évaluation robotisée renseigneraient sur des caractéristiques de mouvement difficilement détectables par une évaluation à l'aide des échelles cliniques. Inversement, dans le cas de l'exercice d'évaluation « capture horizontale » proposé par l'Armeo®Spring, une moyenne de paramètres cinématiques est réalisée sur un ensemble de douze mouvements consécutifs (cf. §1.2.2.4.); ainsi, certaines trajectoires seraient peut-être plus informatives que d'autres pour caractériser un déficit spécifique. Dans ce cas-là, une analyse plus poussée (mesure des paramètres sur des trajectoires isolées) pourrait être encore une fois plus pertinente. De plus, de nombreuses études ont réalisé ces analyses de corrélation en utilisant des échelles différentes notamment l'ARAT qui est une autre échelle fonctionnelle ²⁰³, la MAS, échelle qui évalue la spasticité ²⁰⁷ ou encore le Box and Block test (BBT) qui évalue la dextérité ²⁰². Dans cette dernière étude, le paramètre vitesse est retrouvé corrélé aux scores obtenus à l'échelle du BBT et pas au FMS-UE. Ce résultat est en faveur de l'hypothèse selon laquelle les paramètres cinématiques seraient plus précis et informatifs sur le déficit que certaines échelles plus globales. Ces paramètres seraient donc en mesure de détecter des changements « plus fins », longitudinaux ou liés à des interventions de rééducation.

Enfin, la tâche choisie dans cette étude semble être pertinente pour objectiver les mouvements altérés chez les patients victimes d'AVC puisqu'elle évalue différents mouvements dans un espace 2D assez large. Il a été démontré que l'évaluation cinématique des performances avec ce type de tâche pourrait également refléter de manière partielle les capacités du patient dans la réalisation d'activités dans sa vie quotidienne ²² mais ceci dépend de la tâche et du mouvement utilisés lors de l'évaluation cinématique. Cependant, l'exercice « capture horizontale » proposé par l'Armeo®Spring repose sur des mouvements du bras dans le plan horizontal qui induisent en réalité des mouvements verticaux du curseur dans l'environnement du jeu, ceci a pu créer une confusion chez les patients et donc une plus longue durée d'apprentissage. Une confrontation de cette évaluation 2D avec support du membre parétique versus une évaluation plus physiologique d'un mouvement en 3D semble nécessaire, et constitue une perspective de ce travail.

7.5. Conclusion et perspectives

Cette étude a permis de mettre en évidence que l'exercice d'évaluation proposé par l'Armeo®Spring fournit des paramètres cinématiques permettant une évaluation reproductible et valide des altérations du mouvement du membre supérieur parétique de patients victimes d'AVC.

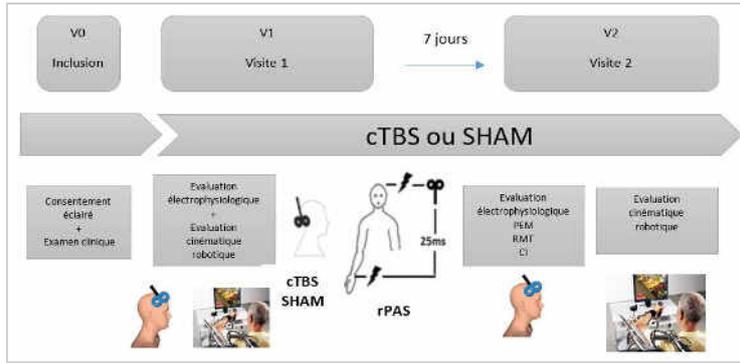
La corrélation retrouvée entre les paramètres fournis par l'Armeo®Spring et ceux calculés à partir des fichiers bruts est rassurante. Ainsi, les fichiers « résumé » sont intéressants à utiliser puisque pouvant permettre une appréciation rapide du déficit et performances d'un patient. D'autant plus que le score a été retrouvé corrélé au paramètre « nombre de pics de vitesse », paramètre pertinent permettant de juger de la qualité d'un mouvement. Cependant, le calcul d'autres paramètres cinématiques complémentaires et potentiellement plus informatifs tel que le « logarithmic dimensionless jerk »⁵⁹⁷, représentant notamment la fluidité du mouvement reste nécessaire, certains paramètres étant plus pertinents que d'autres en fonction du but recherché.

Les paramètres de vitesse moyenne et de 'jerk' sont insensibles ou peu sensibles à un effet d'apprentissage avec une reproductibilité élevée. Ces résultats font de ces paramètres qui évaluent la finesse du mouvement, des indicateurs de choix pour une évaluation des altérations du mouvement du membre supérieur parétique en post-AVC. Le nombre de pics de vitesse et la durée, pour lesquels on observe un effet d'apprentissage et une corrélation avec le FMS, pourraient être utilisés pour évaluer l'effet d'une intervention thérapeutique spécifique sur les processus d'apprentissage chez des patients victimes d'AVC. Les valeurs de MDC (Tab.III), permettraient de renseigner sur l'étendue de changement nécessaire pour démontrer une efficacité de traitement ou une évolution en fonction de la récupération chez une population similaire de patients AVC.

Cette étude préliminaire confirme ainsi la pertinence d'utiliser l'orthèse de rééducation Armeo®Spring, non plus comme seul outil de rééducation mais aussi comme un outil d'évaluation plus « fine » des patients post-AVC^{197,575,598,599}. Les paramètres cinématiques obtenus avec des outils « robotiques » peuvent permettre de suivre en temps réel l'évolution des performances motrices individuelles et ainsi d'avoir une appréciation plus précise de leur récupération au fil du temps et de la rééducation, ceci dans le but d'adapter la rééducation au profil évolutif du patient⁵⁷⁹. Une analyse plus détaillée est envisagée afin de savoir si ces résultats sont confirmés lorsqu'on fait une analyse trajectoire dépendante. De même, étant donné que la même expérience a été réalisée dans un environnement 3D réel avec un dispositif optocinétique, la corrélation entre les mesures cinématiques obtenues dans un environnement réel et celles obtenues avec l'exercice proposé par l'Armeo®Spring sera étudiée.

Ces outils ont le potentiel de mettre en évidence l'effet d'une thérapie sur les processus d'apprentissage, importants en post-AVC^{6,600,601}. Un protocole clinique est en cours de mise en place dans le service MPR qui a pour objectif d'évaluer les effets cérébraux non invasives de type Théta Burst continu (cTBS) du cervelet d'apprentissage de patients en phase chronique d'un AVC. L'évaluation sera faite par la technique de la PAS (Paired Associative Stimulation) et par le dispositif Armeo®Spring en utilisant l'exercice d'évaluation et les paramètres cinématiques examinés dans cette étude.

*Figure 113.
Schéma du déroulé
du protocole
rTMS & cervelet.*



8. Etude 4 : Protocole pharmacologique

Etude en IRMf de l'effet d'une molécule X de type Inhibiteur mixte de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradréline (IRSN) sur l'activité et la connectivité cérébrale de sujets sains. (Étude confidentielle)

8.1. Introduction

Depuis une vingtaine d'années, un intérêt croissant est porté aux molécules pharmacologiques de type antidépresseur étant donné que plusieurs études ont pu mettre en évidence des effets sur la modulation de la plasticité cérébrale et de la récupération. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) comme le citalopram et la fluoxétine ont montré des effets potentialisateurs de la neurogenèse, des mécanismes de Potentialisation à long terme (LTP) et de la plasticité structurelle^{35,602} mais également des capacités à améliorer la fonction motrice de patients victimes d'AVC^{382,603}. D'autres molécules telles que les Inhibiteurs mixtes de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradréline (IRSN) ont également démontré des effets bénéfiques dans le traitement de la dépression post-AVC⁶⁰⁴ et des effets neuromodulateurs de la connectivité cérébrale associés à une amélioration des symptômes chez des patients atteints de fibromyalgie¹⁶.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) au repos étudie les fluctuations spontanées à basse fréquence du signal BOLD en l'absence de réalisation d'une tâche spécifique. Les mesures de corrélation entre ces fluctuations spontanées au niveau de régions cérébrales différentes sont le reflet de la communication existante au sein de réseaux cérébraux étendus^{605,606}. La capacité de certains neurotransmetteurs à avoir un effet modulateur de la connectivité fonctionnelle existante entre des régions cérébrales spécifiques a été récemment démontré^{16,363,607}.

Les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques sont surtout connus pour leur rôle neuromodulateur de différents réseaux cognitifs et pour avoir des effets sur des fonctions spécifiques, essentiellement cognitives et émotionnelles³⁷⁶. Ainsi, la majorité des études se sont concentrées sur l'effet de ce type de molécules sur l'activité et la connectivité des régions cérébrales appartenant au réseau du mode par défaut (DMN) étant donné l'importance de ce réseau dans les pathologies psychologiques de type dépression^{384,608,609}. Depuis peu, des effets neuromodulateurs de l'activité de régions cérébrales motrices sont mis en évidence^{362,363,379,610}. Malgré cela, peu d'études se sont intéressées aux effets de ces molécules sur l'activité et la connectivité cérébrale au sein d'autres réseaux que le DMN, tels que le réseau sensorimoteur (SMN) et le réseau exécutif.

Dans cette étude en double aveugle, contre-placebo et en cross-over, nous nous sommes intéressés à l'effet d'une administration d'une dose unique de 75 mg d'une molécule X de type IRSN sur l'activité et la connectivité cérébrale de sujets sains.

8.2. Matériels & Méthodes

8.2.1. Participants

16 hommes volontaires, sains et droitiers entre 18 et 40 ans ont participé à cette étude qui a reçu un avis favorable de la part du Comité d'éthique institutionnel local de Protection des Personnes (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II). Tous les sujets ont subi un examen médical complet au cours d'une visite préliminaire de screening ; examen comprenant une évaluation de l'historique médical, un électrocardiogramme et des tests sanguins de routine au Centre d'Investigation Clinique (CIC) au CHU de Toulouse. Au cours de cette visite, les critères d'inclusion et d'exclusion ont pu être ainsi vérifiés. Parmi les critères d'inclusion, on retrouve :

- ▲ Homme droitier, confirmé grâce-au questionnaire de latéralité manuelle d'Edinburgh, âgé de 18 à 40 ans.
- ▲ Considéré comme sain, sur la base de l'examen médical réalisé par le médecin en charge.
- ▲ Non-fumeur ou fumeur moins de 10 cigarettes par jour. Sujet capable d'arrêter complètement de fumer durant la durée du protocole.
- ▲ Sujet affilié à la sécurité sociale.

Les critères d'exclusion de cette étude sont nombreux et comprennent essentiellement des critères relatifs à l'histoire médicale de chaque sujet (la présence d'une pathologie/anomalie détectée lors de l'examen médical ou d'antécédent de consommation de drogues ou d'alcool) et à l'examen d'IRM (présence de clips chirurgicaux, pacemaker, sujet claustrophobe ...).

Tous les sujets ayant accepté de participer à l'étude ont reçu une notice d'information, ont signé un consentement éclairé et ont reçu une compensation financière pour leur participation. L'étude a été réalisée en accord avec la déclaration de Helsinki et avec les lignes directrices de bonne pratique clinique (CPMP/ICH/135/95).

8.2.2. Design de l'étude et traitement

L'étude est un protocole mono-centrique, en double aveugle contre-placebo et en cross-over sur deux périodes (Fig. 114). Chaque sujet recevant une dose orale unique de la molécule X (X) ou de placebo (P) selon un ordre randomisé sur deux périodes différentes de temps avec une durée de « washout » de 7 jours entre chacune des sessions d'évaluation en IRMf (S1 au jour 8 et S2 au jour 15, la session S0 étant un session de familiarisation à l'IRM sans prise de médicament).

La dose choisie de 75 mg de X est la dose efficace chez les patients dépressifs. Les sujets ont également reçu 15 mg de metopimazine, 30 minutes avant l'administration de la molécule X afin d'éviter les nausées potentielles.

Les participants passent ainsi une visite initiale d'inclusion (V1), avant la première session d'examen en neuroimagerie au cours de laquelle, en plus de la vérification de leur éligibilité (critères d'inclusion et d'exclusion), ils sont évalués cliniquement. A la fin de cette visite, le volontaire remet le consentement signé.

L'étude se continue ensuite sur deux visites supplémentaires (V2 (S1) et V3 (S2)) séparées par une période de 7 jours ou les participants prennent de façon randomisée, la dose unique de X puis de placebo, X - P, ou le placebo puis le X, P - X. La randomisation de chaque sujet à l'une ou l'autre des séquences de traitement se déroule juste après la visite d'inclusion (V1).

Chaque participant reçoit avant chaque session d'examen d'IRMf, une dose thérapeutique de 75 mg de X ou de placebo se présentant sous la forme de deux capsules (une de 50 mg et une de 25 mg pour la molécule X) avec un verre d'eau au cours du petit déjeuner. Les quatre capsules étant identiques en termes de forme galénique. Selon le schéma de randomisation, les participants doivent prendre à V2, Période 1, l'un ou l'autre des traitements. L'examen comportant des séquences d'IRM d'activation motrice et des séquences IRMf au repos, se déroule 7 à 8 heures après l'administration de la molécule, au cours de la fenêtre de Tmax du X. A la V3, Période 2, après la période de « washout », chaque participant prend l'autre molécule à l'étude, c'est-à-dire celle qu'il n'a pas pris à la V2.

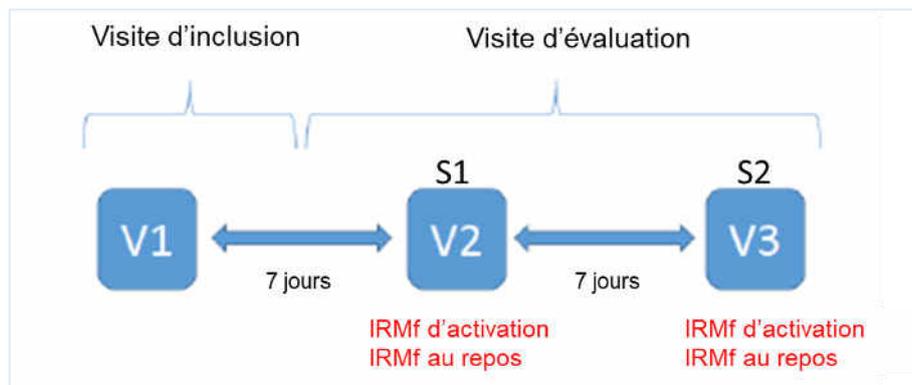


Figure 114. Design du protocole.

La durée totale de participation dans cette étude était de cinq semaines et deux jours maximum pour chaque sujet.

Un examen physique approfondi, un relevé de potentiels évènements indésirables et des signes vitaux ainsi qu'un examen ECG et en laboratoire médical (hématologie, biochimie, analyse urinaire, sérologie, examens d'abus d'alcool et de drogues) ont été réalisés au cours de l'étude.

8.2.3. Matériel et procédure expérimentale

A chacune des deux sessions, les sujets passent un examen de neuroimagerie qui inclut des acquisitions de séquences anatomiques de type T1 et Flair et des séquences spécifiques fonctionnelles lors de la réalisation d'une tâche motrice (IRMf d'activation) et lors du repos (IRMf au repos). Au début de chaque session, les différentes tâches sont expliquées au sujet.

IRMf d'activation

Les séquences en IRMf d'activation sont acquises alors que le sujet est allongé, les yeux fermés dans l'IRM ; ses bras contraints afin de prévenir d'éventuels mouvements de bras, d'épaule ou de coude. Les instructions relatives à la tâche ainsi que les stimuli sont présentés grâce à un casque IRM compatible.

La tâche motrice consiste à réaliser des mouvements d'amplitude maximale d'opposition des doigts, avec la main droite, en partant de l'index vers l'auriculaire et dans ce sens uniquement. Chaque doigt (du II au V) réalisant ainsi un mouvement de flexion - extension en touchant le pouce à une fréquence de 1 Hz (Fig. 115).

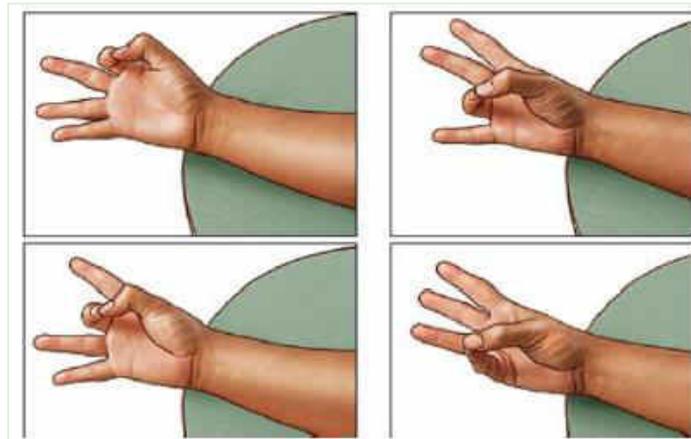


Figure 115. Tâche motrice à réaliser lors de l'IRMf d'activation

Le paradigme de stimulation informant le sujet du déroulé de la tâche, a été construit avec le logiciel OpenSesame⁶¹¹. Le participant est informé lorsqu'il doit commencer le mouvement par un signal auditif (Go) et lorsqu'il doit arrêter de réaliser le mouvement (stop). Il informe également de la fréquence de mouvement par un « bip », qui lui est présenté grâce au casque toutes les secondes. Ce bip continue tout au long d'un run fonctionnel, pendant les périodes d'activation mais aussi de repos.

Ainsi, chaque run fonctionnel consiste en un paradigme composé de 9 blocs, alternant entre des blocs de 30 secondes de tâche (Go : au cours de laquelle le sujet réalise la tâche motrice) et des blocs de repos de 30 secondes (Stop) pendant lesquels les participants ont été invités à reposer leur main et à se détendre (Fig. 116). La durée d'acquisition totale étant de 4 minutes 30 par run fonctionnel.

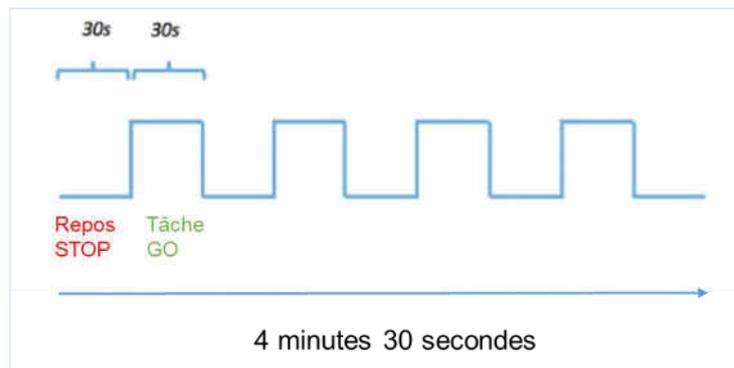


Figure 116. Schéma du paradigme bloqué présenté lors de l'IRMf d'activation

IRMf au repos

Pour la séance de repos, le sujet est allongé dans le scanner avec les yeux fermés. Il lui est demandé de rester « détendu, éveillé et de ne penser à rien en particulier » pendant une durée totale d'acquisition de 10 minutes.

8.2.4. Acquisition des données

Les images ont été acquises avec un scanner IRM Philips à 3.0 Tesla (*Intera Achieva; Philips, Best, Pays-Bas*), équipé d'une antenne à 32 canaux et de la technologie d'acquisition de séquences echo-planar (EPI). Des images T1 pondérées (3D MPRAGE), 3D haute résolution ont été acquises pour chaque sujet (TE = 3.7ms, TR = 8.1ms, TI = 519 ms, Angle de flip = 8 °, FOV = 240 * 240 mm², voxels isotropiques de 1 mm³, 170 coupes sagittales continues). Les images fonctionnelles d'activation ont été acquises en utilisant des séquences EPI pondérées en T2*. 46 images transverses contiguës couvrant l'ensemble du cerveau jusqu'à la fin du cervelet, parallèles au plan inter-commissural ont été obtenues (TE = 30 ms, TR = 3000 ms, angle de flip = 90 °, taille de voxel = 3*3*3 mm³, taille de matrice = 80 * 78). 90 volumes ont été ainsi acquis par run fonctionnel.

Concernant les acquisitions des séquences au repos, 200 volumes de 46 coupes transverses ont été acquises (TE = 40 ms, TR = 2837 ms, angle de flip = 90°, taille de voxel = 3*3*3 mm³, taille de la matrice = 80 * 78) pendant une durée totale d'acquisition de 10 min.

8.2.5. Analyses statistiques

Les images fonctionnelles ont été prétraitées avec le logiciel *SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome department of Cognitive Neurology, Angleterre)* fonctionnant sous Matlab. Les étapes standard de prétraitement ont été réalisées (correction temporelle, réalignement des images fonctionnelles sur l'image moyenne ; co-registation avec le T1 ; normalisation spatiale sur le modèle de cerveau MNI et lissage spatial en utilisant un filtre Gaussien de 6 - 6 - 6 mm³).

Concernant les images fonctionnelles issues du paradigme d'activation, un modèle général linéaire (GLM) a été appliqué afin d'obtenir la carte d'activation cérébrale spécifique à chaque session (à V2 et V3) (contraste tâche versus repos) et pour chaque sujet. Les contrastes obtenus ont été utilisés dans des modèles de second niveau permettant une analyse de groupe. Des t - tests ont été ensuite réalisés afin d'obtenir les cartes cérébrales de groupe spécifiques à chaque condition. Des t - tests appariés sont également réalisés afin de comparer les activations cérébrales entre les deux types de traitements (X et placebo). Un seuil statistique à $p < 0.05$ corrigé avec la méthode de correction multiple du Family Wise Corrected (FWE) a été appliqué sur les cartes obtenues pour chaque condition individuelle. Les résultats des comparaisons (X versus placebo) ont été masqué par les cartes issues des t - tests simples spécifiques et un seuil à $p < 0.05$ et les pics ont été corrigés à posteriori par la méthode de Bonferroni-Holm.

Des analyses exploratoires en composantes indépendantes (ICA) ont été également réalisées sur les images obtenues en IRMf au repos afin de décomposer le signal issu des données en 20 composantes indépendantes (IC) en utilisant l'algorithme infomax intégré dans la toolbox GIFT (<http://icatb.sourceforge.net>, version 3.0a). Chaque IC correspondant à une carte spatiale avec un pattern de décours temporel correspondant à un réseau cérébral spécifique. La carte exprime ainsi l'intensité de connectivité fonctionnelle entre les voxels convertie en z-scores. Le réseau sensorimoteur (SMN) est identifié en effectuant une corrélation spatiale entre l'ensemble des 20 IC avec un masque binaire créé à partir de la carte d'activation cérébrale obtenue lors des sessions V2 et V3. Le masque comportant le cortex sensorimoteur primaire (S1M1) bilatéral, l'Aire Motrice Supplémentaire (SMA) et le cortex prémoteur (PMC) ainsi que le cervelet ipsilatéral droit. D'autres réseaux ont pu également être identifiés notamment le réseau de contrôle exécutif (ECN) et le réseau du précuneus (PN) en corrélant les 20 IC avec des templates de ces réseaux obtenus avec les atlas du FIND Lab de l'université de Standford (https://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html). Ainsi, pour chaque session, des t-tests ont permis de mettre en évidence des cartes cérébrales de groupe correspondant au SMN, ECN et PN et t-tests appariés ont permis d'identifier des différences de connectivité au sein de ces réseaux entre les deux types de traitements. Un seuil statistique à $p < 0.05$ corrigé avec la méthode du Family Wise Corrected (FWE) a été appliqué sur les cartes obtenues pour chaque réseau individuel. Un seuil à $p < 0.05$ corrigé par la méthode de Bonferroni-Holm ($K = 10$) a été appliqué sur les cartes issues des comparaisons, masquées par la carte du réseau correspondant.

Les images fonctionnelles acquises lors de l'examen d'IRMf au repos ont été également traitées en utilisant la CONN toolbox (version 17a : <http://www.nitrc.org/projects/conn>). Les paramètres de mouvements excessifs ont été estimés en utilisant la toolbox ART (Artifacts detection tools) en appliquant un seuil d'exclusion d'« outliers » pour le signal global supérieur à 3 SD et pour le mouvement supérieur à 1 mm. Les composantes principales du mouvement ainsi que ceux issus de la substance blanche et du LCR ont été estimés et exclus en utilisant la méthode de correction « aCompCor » intégrée dans la toolbox CONN. Un filtre temporel entre 0.01 et 1 Hz a été appliqué au signal BOLD résiduel afin de minimiser les dérives de signal basse fréquence. Au niveau individuel, les paramètres de réalignement, les « outliers » ainsi que l'effet de la session ont été inclus en tant que

covariables de premier niveau. Des analyses « seed - to - voxels » ont été réalisées afin d'étudier les différences de connectivité fonctionnelle (CF) entre des régions motrices ou des régions cérébrales pertinentes quant à la molécule utilisée dans cette étude, le locus coeruleus (LC) et le noyau du raphé dorsal (dRN) et tous les autres voxels du cerveau. Des t - tests appariés et des corrélations z-transformées de Fisher ont été appliqués afin d'étudier les différences de CF entre les sessions X et placebo. Un seuil à $p < 0.001$ au niveau de l'intensité du voxel et $p\text{-FDR} < 0.05$ au niveau du cluster sont appliqués sur les résultats des analyses « seed - to - voxels ».

Les coordonnées des régions cérébrales dans l'espace MNI ainsi que les valeurs de t et de β de corrélation sont rapportées dans des tableaux en annexe 4.

8.3. Résultats

8.3.1. Cartes d'activation obtenues en IRMf d'activation

La figure 117 et le tableau 1 en annexe 4, représentent respectivement la carte d'activation de groupe et les coordonnées dans l'espace MNI ainsi que les valeurs de t des régions activées obtenues lorsque les participants ont réalisé la tâche d'opposition des doigts avec la main droite lors des différentes sessions.

La figure 117A (tableau 1A) montre l'activation cérébrale induite par la tâche motrice après la prise de placebo. On observe ainsi l'activation significative ($p\text{-FWE} < 0.05$) de S1M1 controlatéral à la main en mouvement (BA4, 1, 2, 3), du PMC bilatéral et de la SMA (BA6) et du cervelet bilatéral. Des activations supplémentaires sont obtenues au niveau du Gyrus Frontal Inférieur (IFG, BA 44, 45), des Lobules Pariétal Supérieur et Inférieur (SPL, BA7 et IPL, BA40) au niveau controlatéral et de façon moins étendue au niveau de l'hémisphère ipsilatéral.

Après la prise de la molécule X, l'activation induite par la tâche motrice est similaire à celle observée après la prise de placebo. On observe ainsi un pattern d'activation majoritairement controlatéral avec entre autre l'activation significative ($p\text{-FWE} < 0.05$) de S1M1, du PMC et du cervelet (Fig. 117B, tableau 1B en annexe 4).

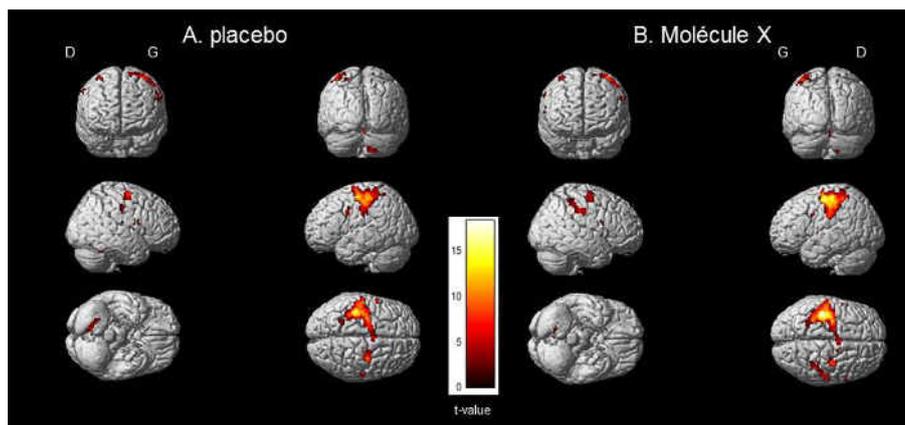


Figure 117. Cartes d'activation cérébrale obtenue lors de la réalisation de la tâche motrice d'opposition des doigts avec la main droite. A. après administration de placebo. B. après administration de la molécule X (X).

La molécule X semble induire une hyperactivation significative ($p < 0.05$ corrigé par la méthode de Bonferroni-Holm pour les corrections multiples, $k = 10$) de régions motrices en comparaison avec la molécule placebo (Fig. 118, Tableau 2). En effet, on observe une hyperactivation de régions du réseau sensorimoteur telles que le S1M1 et le PMC bilatéral, la SMA ainsi que des aires du cortex pariétal bilatéral (IPL). Le placebo, lui, n'induit pas de différence significative d'activation en comparaison avec la molécule X.

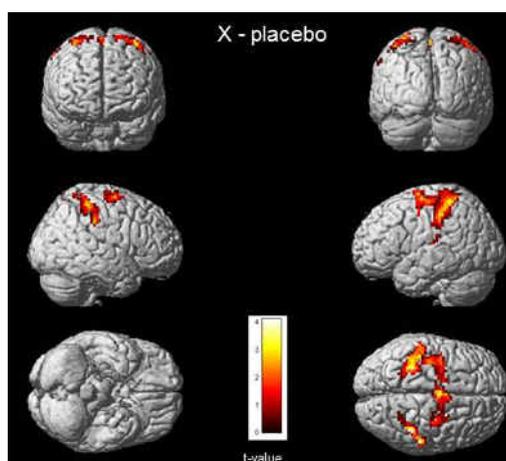


Figure 118. Effet du traitement. Carte d'activation obtenue après un t-test apparié « X versus placebo », masqué avec le carte du réseau sensorimoteur obtenue avec les t-tests simples (X + placebo), à $p < 0.05$ corrigé avec la méthode de Bonferroni-Holm pour les corrections multiples.

8.3.2. Cartes de connectivité cérébrale en IRMf au repos

La connectivité fonctionnelle cérébrale a été étudiée avec deux techniques d'analyse différentes : l'analyse ICA, nous permettant d'identifier les réseaux cérébraux d'intérêt et l'analyse « seed-to-voxels », nous permettant d'étudier la connectivité fonctionnelle d'une région cérébrale donnée avec le reste du cerveau.

Résultats de l'analyse en composante indépendante (ICA)

Cette analyse a été réalisée dans un but exploratoire afin d'identifier les réseaux cérébraux et d'observer leur profil de connectivité fonctionnelle sous les deux types de traitement.

Le réseau sensorimoteur (SMN) a pu être identifié (IC 18, Fig.119A) et sa connectivité fonctionnelle comparée entre les deux conditions de traitement (Fig. 119B, tableau 3). Ainsi, on observe que le S1M1 (BA 4, 1, 2,3), le PMC et la SMA (BA6), le SPL (BA7) et le cortex cingulaire médian (BA24) ainsi que le gyrus temporal supérieur (STG, BA41), le gyrus frontal inférieur (IFG, BA9) et l'insula (BA13) sont plus fonctionnellement connectés (Fig. 119B, tableau 3A $p < 0.05$, pics corrigés par la méthode de Bonferroni-Holm pour les corrections multiples, $k = 10$) au sein du SMN sous X que sous placebo. Le cortex somatosensoriel primaire (S1, BA1), le lobule paracentral (BA 5, 7) sont plus connectés fonctionnellement au sein du SMN sous placebo que sous X (Fig. 119C, tableau 3B).

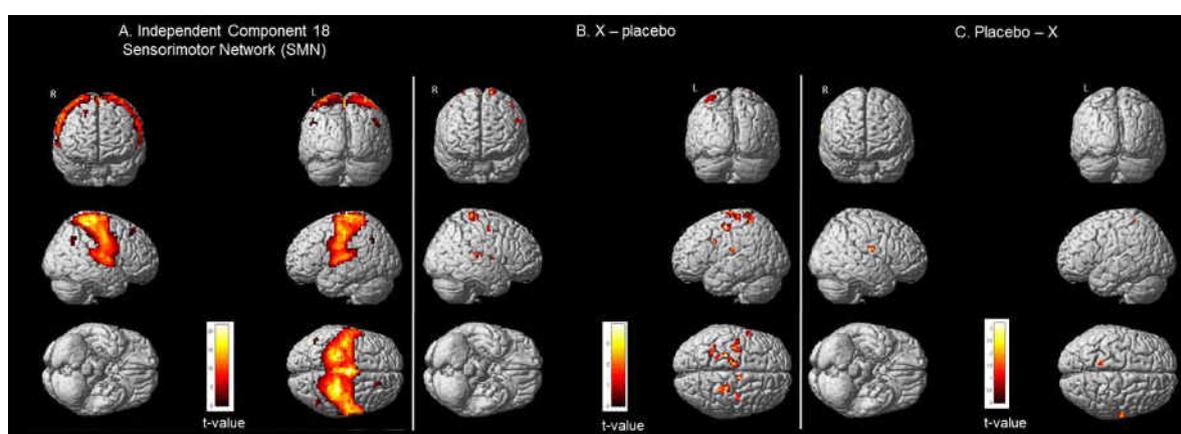


Figure 119. Résultats de l'Analyse en Composante Indépendante (ICA). A. Composante indépendante (IC) sur l'ensemble du groupe correspondant au réseau sensorimoteur (SMN). B. Effet de la molécule X (t-test apparié : X - placebo) sur la connectivité fonctionnelle du SMN. C. Effet du placebo (t-test apparié : placebo - X) sur la connectivité fonctionnelle du SMN.

La composante 5 a pu être identifiée et une correspondance a été effectuée avec le réseau de contrôle exécutif (ECN, Fig. 120A). Certaines régions de ce réseau notamment le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC, BA9), S1 (BA1), le SPL (BA7), l'insula (BA13) et le Gyrus Frontal Inférieur (BA47) sont fonctionnellement plus connectées au sein de l'ECN sous X que sous placebo (Fig. 120B, tableau 4A, $p < 0.05$ corrigé par la méthode de Bonferroni-Holm pour les corrections multiples, $k = 10$). Sous placebo, la région fronto-orbitale (BA10) est plus connectée au sein de l'ECN en comparaison avec la condition sous X (Fig. 120C, tableau 4B).

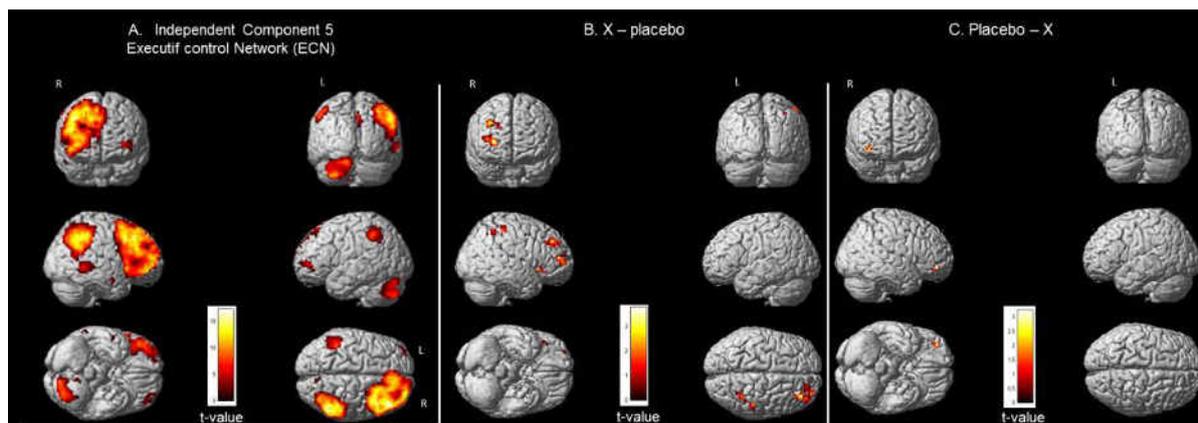


Figure 120. Résultats de l'Analyse en Composante Indépendante (ICA). A. Composante indépendante (IC) sur l'ensemble du groupe correspondant au réseau de contrôle exécutif (ECN). B. Effets de la molécule X (t - test apparié : X - placebo) sur la connectivité fonctionnelle de l'ECN. C. Effet du placebo (t-test apparié : placebo - X) sur la connectivité fonctionnelle de l'ECN.

Concernant le réseau du précuneus (PN) dont l'IC correspondante est l'IC 17 (Fig. 121A), la molécule X entraîne une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle des régions du précuneus (BA 7, 29) et du cortex cingulaire postérieur (BA31) au sein du PN (Fig. 121B, tableau 5A, $p < 0.05$ corrigé par la méthode de Bonferroni-Holm pour les corrections multiples, $k = 10$). Le placebo entraîne une augmentation de connectivité fonctionnelle du cortex cingulaire antérieur (BA 32) et du cuneus (BA 18) au sein du PN, en comparaison avec la molécule X (Fig. 121C, tableau 5B).

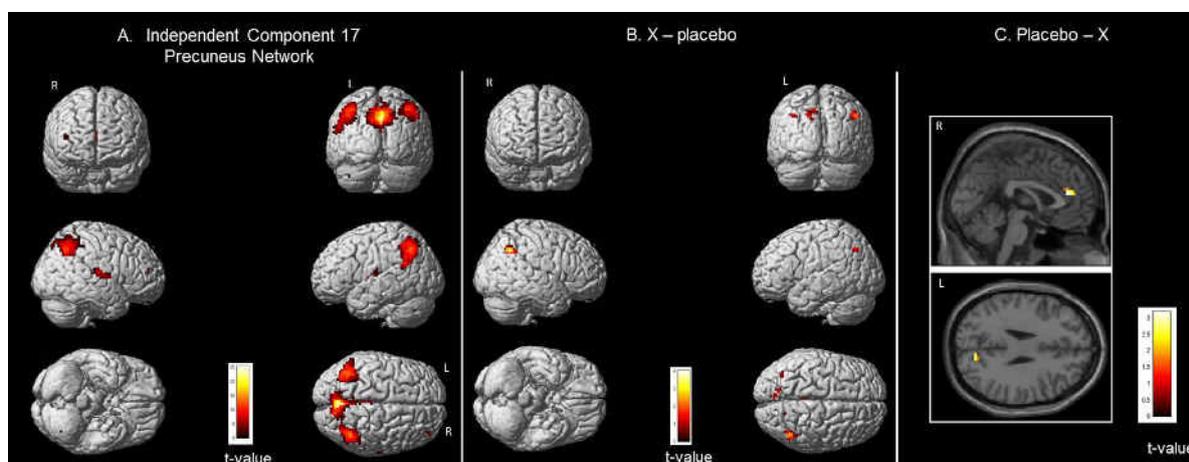


Figure 121. Résultats de l'Analyse en Composante Indépendante (ICA). A. Composante indépendante (IC) sur l'ensemble du groupe correspondant au réseau du précuneus (PN). B. Effet de la molécule X (t - test apparié : X - placebo) sur la connectivité fonctionnelle du PN. C. Effet du placebo (t-test apparié : placebo - X) sur la connectivité fonctionnelle du PN.

Résultats de l'analyse en « seed - to - voxels »

Des « seeds » ont été d'abord placées au niveau de régions cérébrales pertinentes quant à la molécule testée dans ce protocole à savoir le noyau du raphé dorsal (dRN), qui est la structure d'origine du système sérotoninergique et le Locus Cœruleus (LC), point de départ des neurones noradrénergiques. Une diminution significative de la connectivité fonctionnelle au repos est observée après l'administration de X en comparaison avec le placebo entre le

dRN et le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC, BA9) gauche et le Gyrus Supramarginal (SMG, BA40) droit (Fig.122A, tableau 6A). Concernant le LC, il ne semble pas y avoir de différence significative de connectivité fonctionnelle entre les deux types de traitement.

La connectivité fonctionnelle du cervelet droit (ROI issue du masque de l'activation) est significativement diminuée avec le SMG (BA 40) et le cortex préfrontal antérieur (aPFC, BA10) droits sous X en comparaison avec le placebo (Fig. 122B, tableau 6B). Une diminution significative de la connectivité fonctionnelle est également observée entre le thalamus sensorimoteur et l'insula (BA13) bilatérale, le cortex cingulaire postérieur (BA 23, 31), le PMC (BA6), le cortex cingulaire antérieur (BA24) droits (Fig. 121C, tableau 6C).

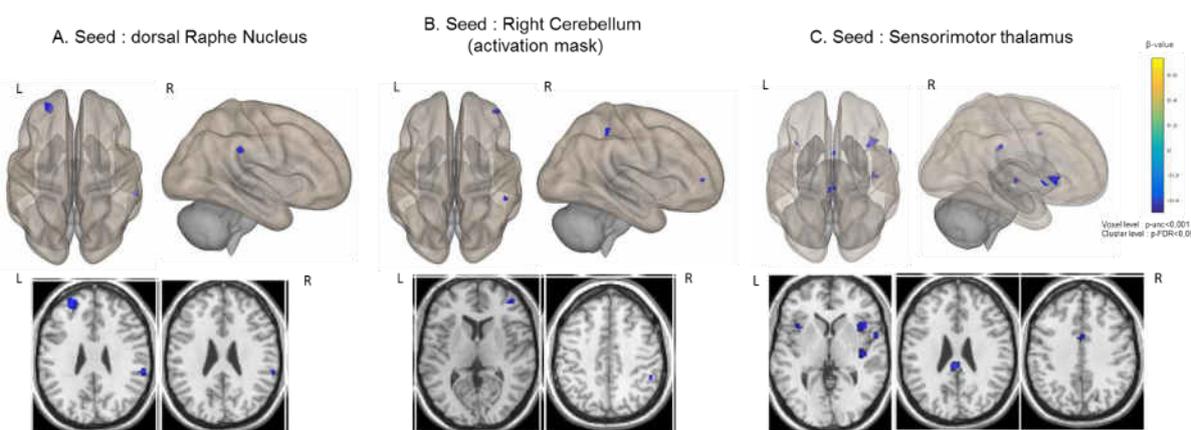


Figure 122. Différence de connectivité fonctionnelle induite par la molécule X en comparaison avec le placebo. Carte de connectivité fonctionnelle en partant de « seed » sous-corticales (A. noyau du raphé dorsal et C. thalamus sensorimoteur) et cérébelleuse (B.) avec un seuil de significativité fixé à $p < 0.001$ non corrigé au niveau du voxel et un $p\text{-FDR} < 0.05$ corrigé au niveau du cluster.

Lorsqu'on s'intéresse à la connectivité fonctionnelle de régions corticales motrices avec des « seeds » extraites à partir du masque d'activation du réseau sensorimoteur, on observe une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle du PMC gauche avec le cortex préfrontal antérieur (aPFC, BA 10) et dorsolatéral (dlPFC, BA9) gauches (Fig. 123A, tableau 7A) et également entre le S1M1 droit et le cortex cingulaire antérieur (BA 24, 32) gauche (Fig. 123B, tableau 7B) sous X en comparaison avec la condition sous placebo.

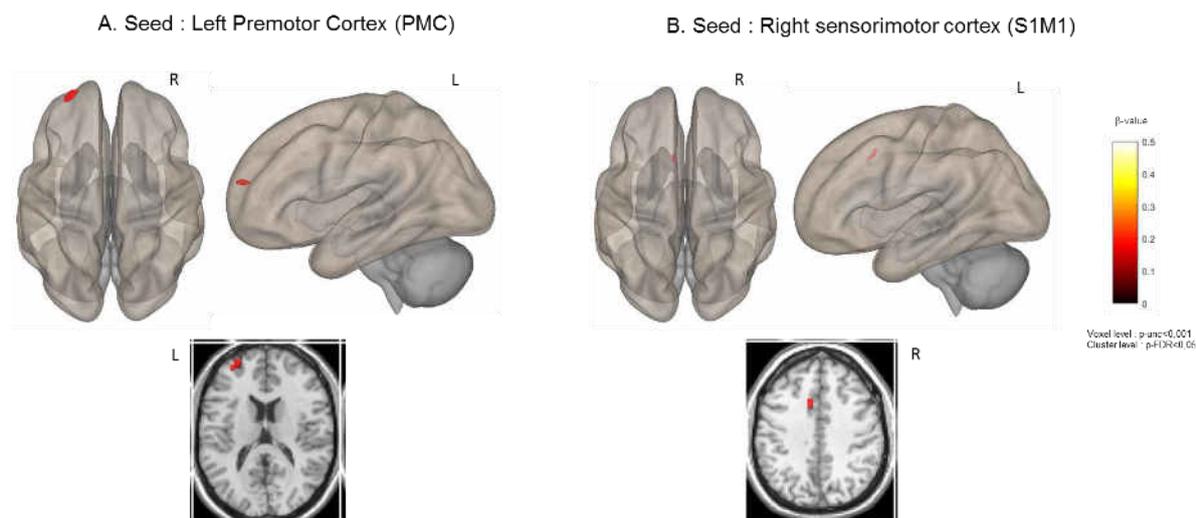


Figure 123. Différence de connectivité fonctionnelle induite par la molécule X en comparaison avec le placebo. Carte de connectivité fonctionnelle en partant de « seeds » corticales extraites du masque d'activation (A. cortex prémoteur, PMC et B. cortex sensorimoteur, S1M1) avec un seuil de significativité fixé à $p < 0.001$ non corrigé au niveau du voxel et un $p\text{-FDR} < 0.05$ corrigé au niveau du cluster.

8.4. Discussion

Dans cette étude, il a été de possible de mettre en évidence que la molécule X, un inhibiteur mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) était capable d'induire une modulation étendue de l'activité et de la connectivité cérébrale de sujets sains. En effet, on a pu mettre en évidence un effet « booster » de cette molécule sur l'activité de régions cérébrales impliquées lors de la réalisation d'une tâche motrice notamment du cortex sensorimoteur (S1M1) bilatéral et de régions médiales telles que la SMA et le cortex cingulaire moteur. Au repos, la connectivité cérébrale est également modulée avec une connectivité qui est augmentée entre des régions appartenant à des réseaux cérébraux, tels que le SMN, l'ECN et le PN mais qui est diminuée entre des régions sous-corticales et cérébelleuses et des régions corticales des cortex frontaux, préfrontaux et insulaires.

Peu d'études sinon aucune se sont intéressées à l'effet de ce type de molécules mixtes de type IRSN sur l'activité et la connectivité cérébrale de sujets sains ou de patients après lésion cérébrale. La majorité des études se focalisent sur l'effet de molécules plus sélectives qui ciblent un seul type de neurotransmetteur. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) restent les plus étudiées. En effet, ces molécules ont démontré leur effet modulateur de la plasticité cérébrale post-AVC^{380,381,612} et aussi leur potentielle action sur la récupération fonctionnelle de patients dépressifs^{613,614} et non dépressifs^{382,612,615} après AVC. Une étude comparative récente a permis de mettre en évidence que la reboxetine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, était le traitement le plus efficace en comparaison avec un placebo dans le traitement de la dépression post-AVC, suivie de près par la duloxetine, un SNRI⁶⁰⁴. La dépression étant fortement associée au pronostic fonctionnel des patients victimes d'AVC⁶¹⁶, on peut imaginer que les IRSN seraient tout aussi efficaces que des ISRS dans la récupération motrice post-AVC.

Lors de la réalisation d'une tâche motrice, la molécule X, administrée en dose unique à des sujets sains, semble avoir un effet « booster » de l'activation de régions motrices clés avec une hyperactivation entre autre du S1M1, de la SMA, du PMC et du cortex cingulaire moteur. D'autres études ont pu mettre en évidence ce même effet chez des sujets sains après administration d'ISRS. En effet, la fluoxetine, a été montré comme focalisant l'activation du S1M1 et de la SMA et diminuant l'activation du cervelet lors d'une tâche motrice ⁶¹⁷. Après administration d'une dose unique de paroxetine, un ISRS, il a été de même observé une hyperactivation du S1M1 contralatéral à la main en mouvement, de la SMA et un hypoactivation des ganglions de la base et du cervelet ³⁷⁹. Cet effet sur l'activité cérébrale pouvant expliquer l'amélioration des performances observée au cours d'un apprentissage d'une tâche motrice ⁶¹⁰. Ces résultats ont été également retrouvés chez des patients victimes d'AVC ^{381,382}. Ainsi, l'ensemble de ces résultats étant en faveur d'un mécanisme de suractivation du cortex moteur qui relève d'une hyperexcitabilité corticale chimio-induite et identifiable par TMS ^{380,618}. En effet, il a été observé que le citalopram induit une modulation des phénomènes de neuroplasticité induits par la technique de stimulation cérébrale de type PAS (Paired Associative Stimulation) ; modulation se traduisant par un shift vers une facilitation de l'excitabilité corticospinale qui pourrait expliquer les effets positifs observés de ce type de molécules sur les mécanismes d'apprentissage, dans l'AVC et la dépression. Ainsi, étant donné les résultats observés avec la molécule X sur l'activité cérébrale, on pourrait faire l'hypothèse d'un mécanisme d'action similaire pour cet IRSN.

A côté de l'activation cérébrale, X induit une augmentation de la connectivité cérébrale au sein de certains réseaux cérébraux notamment, le SMN, l'ECN et le PN. En effet, on a pu observer notamment que le S1M1, le PMC et la SMA, le SPL et le cortex cingulaire moteur sont plus fonctionnellement connectés au sein du SMN sous X que sous placebo alors que des régions sensorielles primaire et associatives sont plus fonctionnellement connectées sous placebo que sous X. De même, X est responsable d'une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales appartenant à l'ECN et au PN. Cette augmentation de connectivité fonctionnelle au sein de différents réseaux cérébraux n'est pas celle habituellement retrouvée dans la littérature étudiant les effets d'ISRS. En effet, des effets de nature à diminuer la connectivité cérébrale sont le plus souvent retrouvés chez le sujet sain ^{383,384,619} et chez les patients atteints de dépression majeure ^{620,621}. Administré en dose unique, le citalopram a un impact immédiat et répandu sur les interactions cérébrales au sein de nombreuses régions corticales et sous-corticales sans altération des états cognitifs et comportementaux associée ⁶¹⁹. La diminution de connectivité cérébrale ainsi observée dans l'étude de Klaassens et al est expliquée par la prédominance des récepteurs inhibiteurs 5-HT₁ en comparaison avec les récepteurs excitateurs 5-HT₂ dans le cortex cérébral et notamment dans le cortex sensorimoteur, caractérisé par une forte densité d'axones sérotoninergiques ⁶²². L'augmentation de concentration de la 5-HT induite par un ISRS induirait une réduction de l'activité sérotoninergique à faible concentration suivie par une élévation à plus haute concentration, ce qui expliquerait l'augmentation de la connectivité fonctionnelle associée à l'augmentation de densité de matière grise au sein du précuneus ventral / cortex cingulaire postérieur, observée lorsque le citalopram est administré en dose chronique à des sujets sains ⁶²³. Ces changements sont dus aux phénomènes de plasticité cérébrale structurelle et fonctionnelle induits par la prise d'ISRS. On pourrait s'attendre à des effets similaires après

administration chronique d'une molécule de type IRSN. En plus d'avoir un impact sur l'activité et la connectivité du réseau moteur, la molécule X augmente la connectivité fonctionnelle du Pcu/pCC au sein du PN. Cette région, connue pour son rôle dans le contrôle moteur volontaire et complexe⁵⁰⁰, semble également jouer un rôle important dans la potentialisation induite par les ISRS³⁸⁴.

L'utilisation dans notre étude d'une molécule mixte ciblant également la noradrénaline pourrait expliquer l'augmentation de connectivité cérébrale au sein du SMN, ECN et PN observée et non la diminution rapportée avec les ISRS. Il a été en effet observé un effet différentiel des ISRS et des IRN (Inhibiteurs de la recapture la Noradrénaline) lors de tâches de traitements émotionnels⁶²⁴. Les ISRS sont responsables de la diminution de l'activation de régions clés dans ce type de tâche alors que les IRN augmentent l'activation de régions frontales et médiales cingulaires suggérant une augmentation de la régulation émotionnelle par les IRN. Cette méta-analyse révèle ainsi l'effet de supériorité des ISRS quant à leur efficacité pour le traitement des troubles affectifs. Une autre étude chez des patients dépressifs révèle cette fois-ci la supériorité de la duloxetine, un IRSN par rapport à l'escitalopram, administrées en dose chronique, dans l'amélioration des performances en mémoire de travail et en mémoire épisodique⁶²⁵. La mémoire jouant un rôle important dans la consolidation d'un comportement nouvellement appris, l'amélioration des mécanismes d'apprentissage et de la mémoire par ce type de molécule pharmacologique peut s'avérer cruciale pour les thérapies visant à promouvoir la récupération après un AVC⁵⁷². Ainsi, étant donné ses effets sur l'activité et la connectivité du réseau moteur trouvés dans notre étude et ses effets positifs sur les mécanismes de mémoire, un IRSN pourrait avoir tout son intérêt comme adjuvant thérapeutique dans l'AVC. Administrée en dose chronique, cette molécule pourrait être responsable d'un effet comportemental - et notamment moteur - associé ; comme ceux observés dans une étude réalisée chez des patients atteints de fibromyalgie¹⁶.

La molécule X, administrée en dose unique semble affecter de façon différentielle la connectivité fonctionnelle des régions cérébrales distinctes. En effet, en réalisant une analyse plus spécifique en « seed-to-voxels », on observe que la connectivité fonctionnelle entre des régions sous-corticales (noyau du raphé au niveau du pons et thalamus) ou cérébelleuses et des régions corticales (dlPFC, SMG et insula, pCC, aCC, PMC ; aPFC et SMG respectivement) est diminuée alors que la connectivité fonctionnelle entre des régions corticales sensorimotrices (S1M1, PMC) et frontales (aCC, aPFC) est augmentée. Ceci pourrait s'expliquer par l'effet différentiel de la molécule utilisée sur les niveaux extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline de différentes régions cérébrales. Une faible taux de sérotonine dans les aires de projections corticales pourrait expliquer l'absence d'inhibition excessive⁶²⁶ et donc l'augmentation de connectivité fonctionnelle observée au sein de réseaux corticaux dans l'analyse ICA et entre des régions corticales, en analyse « seed-to-voxels ». Un taux plus élevé de sérotonine au niveau de régions plus profondes pourrait expliquer des niveaux d'inhibition plus élevés et donc la diminution de la connectivité fonctionnelle observée. Les résultats observés dans notre étude pourraient également s'expliquer par le fait que l'effet neuromodulateur de la sérotonine s'exercerait plus sur la connectivité fonctionnelle longue distance, à travers l'activation d'interneurones inhibiteurs au niveau du vermis du cervelet et du pons, comme observé chez le rat⁶²⁷ alors qu'elle

génère des réponses biphasiques excitatrices au niveau des neurones transcalloux permettant la communication avec l'hémisphère controlatéral ⁶²⁸. Schaefer et collaborateurs observent une diminution immédiate et étendue de la connectivité fonctionnelle dans la plupart des régions corticales et sous-corticales de sujets sains après la prise d'une dose unique d'escitalopram. Ils retrouvent également une augmentation localisée de la connectivité fonctionnelle au niveau du cervelet et du thalamus ³⁸³. A l'inverse des résultats de Schaefer, on retrouve une diminution de la connectivité fonctionnelle en partant de régions sous corticales et cérébelleuses alors qu'une augmentation de la connectivité est observée entre des régions corticales et au sein de réseaux corticaux ; ce résultat pouvant aussi s'expliquer par l'utilisation dans notre étude d'une molécule mixte IRSN et que la noradrénaline libérée modulerait les effets des systèmes sérotoninergiques au niveau cortical et sous-cortical.

La diminution de connectivité fonctionnelle au repos observée après la prise d'un IRSN serait le reflet de la diminution du signal cérébral global à un niveau basal au niveau sous-cortical et cérébelleux. Cette tendance à la modulation des voies inhibitrices en 'resting-state' permettrait de mieux « booster » l'activité du système lors de la réalisation d'une tâche motrice et d'améliorer la réorganisation et le ré-établissement de la balance excitation/inhibition. Ces effets seraient importants dans les phénomènes de plasticité liés à l'apprentissage et dans la récupération motrice après un AVC ³⁷⁸.

8.5. Conclusion et perspectives

Les antidépresseurs de type IRSN ont des effets neuromodulateurs immédiats et qui affectent de nombreuses régions et réseaux cérébraux et notamment l'activité et la connectivité du réseau sensorimoteur. Ces effets peuvent être appréciés grâce à des techniques de neuroimagerie et notamment d'IRMf au repos. Cette technique étant assez sensible pour étudier les processus cérébraux instantanés à la suite de la prise de dose unique de traitement pharmacologique. Les effets de la molécule X sont largement répandus et influeraient sur l'activité et la connectivité de régions cérébrales diverses. Malgré cela, des changements comportementaux ne semblent être observables qu'au bout de 4 à 6 semaines de traitements antidépresseurs ⁶²⁴. Ainsi, cette étude met en évidence la pertinence de cette méthode de neuroimagerie en tant que révélateur de mécanisme d'action de différentes molécules et émet la perspective de tester cette molécule en administration chronique afin d'observer de potentiels effets comportementaux moteurs. L'observation de ces effets permettrait potentiellement de tester par la suite cette molécule chez des patients victimes d'AVC et d'évaluer son effet sur la récupération motrice et fonctionnelle de ces patients.

9. Etude 5 : Etude méthodologique d'analyse en IRMf

Contrôle des lésions, de la cinématique de mouvement et du bruit physiologique : impact sur les analyses IRMf des patients spastiques post-AVC.

9.1. Introduction

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est maintenant un outil largement utilisé pour examiner le fonctionnement cérébral de sujets sains ou de population pathologiques, pendant la réalisation de tâches spécifiques ou au repos. L'IRMf est basée sur l'effet BOLD (Blood oxygen level dependent) qui consiste en la détection de changements hémodynamiques subtils dans les tissus et les vaisseaux associés à l'oxygénation sanguine^{605,629}. Idéalement, les activations ne devraient pas exister en dehors de celles résultantes de perturbations spécifiques du signal BOLD dans les régions impliquées lors d'une tâche spécifique. Malheureusement, de nombreux autres paramètres peuvent contribuer à l'apparition de bruit dans les données d'IRMf, tels que les artefacts liés au mouvement de la tête⁶³⁰⁻⁶³², le bruit physiologique^{91,605,633-636} et la présence de lésions^{637,638}.

Les lésions cérébrales peuvent induire des changements d'intensité au niveau de la séquence IRM. En neuroimagerie, les analyses de groupe nécessitent que les images des patients correspondent spatialement entre elles et avec un modèle standard de cerveau, un processus appelé normalisation spatiale. Dans le cas de patients présentant des lésions cérébrales, comme après un AVC, le processus de normalisation peut être entravé par l'absence de correspondance entre l'image du sujet et le modèle standardisé. Il existe de nombreuses méthodes de normalisation spatiale qui utilisent la déformation affine et/ou non linéaire et régularisent l'estimation des paramètres de déformation. La technique de masquage CFM (Cost Function Masking) est une méthode qui élimine les lésions du calcul dans le processus de normalisation en lui attribuant la valeur zéro⁶³⁷. La technique de segmentation automatisée unifiée développée plus tard est un algorithme qui segmente et fait correspondre de façon itérative les classes de tissus et corrige les biais dus à l'homogénéité du champ magnétique⁶³⁹. Des études ont évalué l'effet de ces techniques et leur utilité lors du traitement des images et des résultats contradictoires sont retrouvés^{640,641}.

A côté des stratégies de normalisation, d'autres études se sont intéressées à l'impact des stratégies de traitement d'images sur l'activation cérébrale individuelle observée lors de la réalisation de mouvements en IRMf. L'analyse des données de l'IRMf obtenues auprès de patients neurologiques ayant des troubles du mouvement, comme les patients victimes d'un AVC, nécessite une surveillance des mouvements et de la conformité de réalisation des

tâches ⁶⁴²⁻⁶⁴⁴. De nombreux paramètres peuvent en effet affecter l'activation cérébrale qui en résulte. La tâche requise pourrait être exécutée incorrectement et des mouvements miroirs involontaires ⁶⁴⁵ ou des mouvements compensatoires ¹¹⁹ peuvent se produire. Plusieurs études en IRMf utilisant des tâches motrices ont testé différents protocoles pour la surveillance du mouvement, la conformité de sa réalisation ou pour obtenir les corrélats de cinématique du mouvement en utilisant des méthodes qualitatives ou quantitatives : enregistrement des angles articulaires ou de la force produite pendant l'exécution du mouvement. Ces informations sur les mouvements sont souvent entrées sous forme de régresseurs dans l'analyse statistique afin d'étudier leur impact sur les activations cérébrales. Les changements du flux sanguin régional pendant les mouvements des doigts ont souvent été étudiés ^{631,646,647} mais peu de choses ont été faites pour étudier l'effet de l'amplitude du mouvement sur l'activation du cerveau en raison de la nécessité d'avoir un matériel d'enregistrement spécifique. L'hypothèse prédominante au sujet de la cinématique de mouvement est qu'une amplitude de mouvement plus grande évoquerait un signal BOLD plus grand. Cette hypothèse est soutenue par les résultats de Waldvogel et al qui ont montré qu'un mouvement d'extension du doigt de grande amplitude a conduit à une intensité de signal BOLD plus élevée qu'un mouvement de petite amplitude ⁶⁴⁸. Cette étude soulève l'importance de contrôler non seulement la fréquence des mouvements mais aussi l'amplitude des mouvements afin de faciliter l'interprétation des résultats, en particulier lorsque des comparaisons sont faites entre les groupes de patients et les témoins.

Une autre source majeure de bruit connue provient des processus physiologiques tels que les fluctuations de la fréquence cardiaque et du cycle respiratoire ^{244,605} ou de leur interaction ⁶⁴⁹ qui induisent des fluctuations non neurologiques substantielles du signal BOLD. Le bruit physiologique a un impact sur les analyses en IRMf d'activation et de repos ou il peut être à l'origine de corrélations spatiales aberrantes ^{650,651}. Il a été démontré que des tâches cognitives de haut niveau et de mouvement simples peuvent entraîner des changements dans la fréquence cardiaque et respiratoire, qui peuvent être corrélés avec le signal BOLD. Des méthodes pour corriger le bruit physiologique existent. Elles sont basées sur les données, comme par exemple l'analyse en composantes indépendantes, ICA ⁶⁵² ou sur un modèle comme la méthode de correction d'images rétrospective, RETROICOR ⁶⁵³. Dans cette dernière, les données sont obtenues à partir d'enregistrements périphériques de la fréquence cardiaque et des cycles respiratoires pendant l'acquisition, en utilisant un électrocardiogramme (ECG), des unités photopléthysmographiques (PPU) ou des mesures de la ceinture respiratoire. Elles sont utilisées pour modéliser les caractéristiques du bruit physiologique et leur influence sur le signal BOLD. L'ajustement est ensuite soustrait des données pour éliminer la variance physiologique associée. La boîte à outils PhysIO (Kasper et al., 2017; <http://www.translationalneuromodeling.org/tnu-checkphysretroicor-toolbox/>) est une boîte à outils de correction du bruit physiologique basée sur des modèles entièrement automatisés qui implémente divers modèles de bruit dont RETROICOR. Sa flexibilité, sa robustesse et sa capacité de réduction significative du bruit ont été démontrées dans diverses études en IRMf ^{634,654-657}.

Dans notre étude, nous avons évalué différentes stratégies de traitement afin de prendre en compte les lésions dans le cadre d'une analyse de groupe des données d'IRMf obtenues

auprès d'une population de 15 patients victimes d'AVC, en phase subaiguë examinés au cours d'une tâche motrice. Tout d'abord, nous avons évalué la stratégie de masquage des lésions lors de la normalisation par rapport à l'absence de masquage. Cette étape a été motivée par les résultats confus et parfois opposés obtenus lors de la comparaison des deux stratégies. Nous avons réalisé cette évaluation en comparant les cartes d'activation cérébrale obtenues par l'analyse d'images fonctionnelles après normalisation en utilisant ou non le masquage des lésions. Les ROIs des lésions ont été tirées d'images structurales pondérées T1 et le masque des lésions a été intégré à l'étape de normalisation des images fonctionnelles. Le niveau et l'étendue de l'activation obtenue ont été utilisés pour déterminer la stratégie la plus appropriée pour les analyses ultérieures. Après avoir établi la procédure de normalisation adéquate, l'étape suivante de notre évaluation des stratégies de traitement consistait à étudier l'effet de l'ajout du paramètre d'amplitude de l'extension du poignet, enregistré à l'aide d'un goniomètre fabriqué au sein de l'unité, comme variable indépendante dans le modèle linéaire général pendant les analyses d'activation de l'IRMf de premier niveau. Enfin, dans la dernière étape, nous avons évalué l'effet de la correction du bruit physiologique sur les cartes d'activation obtenues. Etant donné les résultats parfois contradictoires de la littérature existante sur le sujet, nous n'avions pas spécialement d'hypothèse a priori.

9.2. Matériels & Méthodes

9.2.1. Participants

Les données ont été obtenues auprès de 15 patients victimes d'un premier AVC entraînant une déficience motrice (3 femmes ; âge moyen = $53,7 \pm 15,5$ ans, délai post-AVC = $5,6 \pm 1,7$ semaines, score moyen à l'échelle d'évaluation des déficits du Fugl-Meyer (FMS) = $44,8 \pm 28,2 / 100$, score moyen à l'échelle d'évaluation de la spasticité de Tardieu (score mTS) = $2,4 \pm 0,8 / 4$, un score de 4 indique une spasticité sévère) (tableau I). Des consentements écrits ont été obtenus de tous les patients conformément à la Déclaration d'Helsinki et l'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II en mars 2016.

Id. Du Patient	Main Dominante D: droite G : gauche	Sexe H : homme F: femme	Age (années)	Hémisphère lésé D : droit G : gauche	Délai post-AVC (Semaines)	Score au Fugl-Meyer (FMS/100)	Score de Tardieu (MTS/4)
1	G	F	45	D	5	12	2,75
2	G	F	28	G	8	36	2,75
3	G	H	38	D	5	23	3
4	G	H	57	D	6	28	3
5	G	H	69	G	4	32	3
6	G	H	64	G	8	18	1,75
7	D	H	47	G	9	96	1,75
8	D	H	73	D	5	90	1,25
9	D	F	77	D	5	80	1,75
10	D	H	47	D	6	41	3,5
11	D	H	60	D	7	37	2
12	D	H	52	D	4	28	2,5
13	D	H	26	D	5	80	2,5
14	D	H	68	D	4	53	2
15	D	H	54	D	6	17	1,75

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

9.2.2. Procédure expérimentale

Les patients sont allongés dans le scanner IRM en position couchée sur le dos, les yeux fermés. La tâche fonctionnelle étudiée était une tâche passive d'extension du poignet évaluée selon un paradigme bloqué. Le run fonctionnel d'une durée de 5 minutes a été répétée deux fois, en utilisant soit la main non affectée, soit la main parétique du patient. Avant chaque session d'acquisition, les instructions étaient données et tous les patients étaient familiarisés avec les paradigmes d'IRMf. Les instructions de tâches et les stimuli auditifs, qui informent sur la fréquence des mouvements, ont été présentés au patient au moyen d'un casque IRM

compatible. Les stimuli auditifs se sont poursuivis tout au long des périodes d'activation et de repos.

La série expérimentale consistait en dix essais présentés en blocs alternant entre 30 secondes de repos (R) et 30 secondes d'activation (tâche) (A). Pendant la condition (R), on a demandé au participant de se reposer et de ne pas penser au mouvement alors que pendant la condition (A), l'examineur, présent dans la salle d'IRMf avec le patient, a mobilisé le poignet du patient en levant et abaissant sa main de 0° à son amplitude maximale avec une fréquence de 0,5 Hz. Ainsi, 15 mouvements passifs ont été effectués par bloc d'activation.

Les amplitudes de mouvement ont été surveillées et enregistrées à l'aide de goniomètres IRM compatibles, fabriqués par un ingénieur de l'unité, attachés sur les mains du patient (Fig.124). Les goniomètres ne limitaient pas les mouvements et étaient reliés à un PC situé dans la salle des consoles. L'enregistrement a été synchronisé avec le signal déclencheur de l'acquisition IRM. Les données ont été stockées numériquement via le logiciel Labview (National Instruments Corp., Austin, TX, USA. Version 2009) installé sur l'ordinateur situé dans la console IRM et ont été ensuite analysées à postériori. Les amplitudes moyenne et maximale de la main en mouvement, effectuées par chaque patient, au cours de deux runs sont indiquées dans le tableau 1 en annexe 5. Une représentation graphique des angles du poignet d'un patient peut être trouvée dans le matériel supplémentaire (Fig.1), en annexe 5.

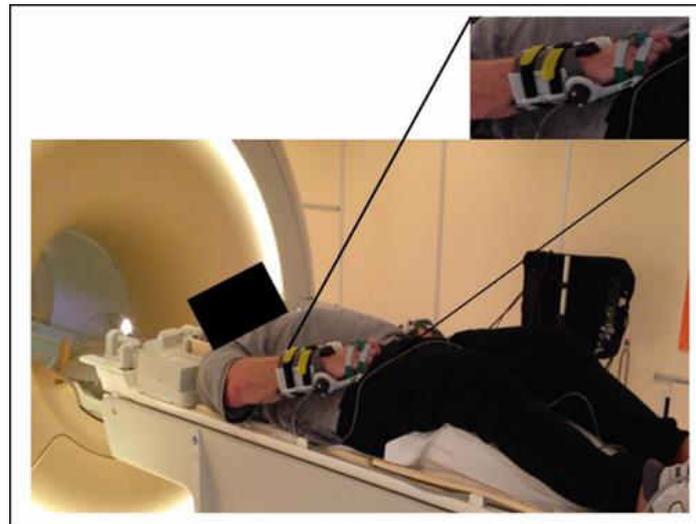


Figure 124. Photographie représentant un patient allongé dans l'IRM avec les goniomètres attachés au niveau de ses mains. Un zoom est fait du goniomètre attaché à la main droite au niveau du cadran supérieur.

9.2.3. Acquisition des données

Les images ont été acquises à l'aide d'un scanner IRM Philips Achieva 3T équipé d'une antenne 32 canaux (Philips Medical Systems, Best Netherlands) et de la technologie dsTream depuis Juillet 2016. Au cours de chacune des deux runs fonctionnels, des séquences pondérées en écho planaire (EPI) ont été acquises (TR = 2500 ms, TE = 3000 ms, angle de flip = 90°, FOV = 240 mm * 240 mm, taille de matrice = 80 * 80, taille de voxel = 3 * 3 * 3 mm³), résultant en l'acquisition de 47 coupes axiales par volume, parallèles au plan AC-PC. 120

volumes englobant l'ensemble du cerveau du cerveau ont ainsi été acquis par run. Les images structurales pondérées en T1 ont été acquises en utilisant une séquence MPRAGE avec les paramètres suivants (TR = 8 ms, TE = 3,7 ms, TI = 520 ms, angle de flip = 8°, FOV=240 mm * 240 mm, taille de voxel =1 * 1 * 1 mm³) résultant en l'acquisition de 170 coupes sagittales.

Le début de l'acquisition a été synchronisé avec le programme de présentation des stimuli auditifs (construit avec le logiciel OpenSesame ⁶¹¹) et le programme Labview.

La fréquence cardiaque de chaque patient a été mesurée pendant les acquisitions fonctionnelles à l'aide d'une unité de pléthysmographie (PPU, appareil d'enregistrement du scanner IRM Philips) placée au niveau de l'index du patient. Les données ont été échantillonnées à une fréquence de 500 Hz, enregistrées dans un fichier scanphyslog à l'aide du logiciel fourni avec l'IRM, et analysées a posteriori.

9.2.4. Analyses des données acquises

Masquage des lésions cérébrales

Un masque binaire de lésion individuel a été créé pour représenter les contours de la lésion à l'aide du logiciel MRICron (Rorden et Brett, 2000 ; <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>). Pour chaque patient, la lésion a été identifiée sur les séquences T1 et FLAIR, puis le volume d'intérêt (VOI) de la lésion a été dessiné sur chaque coupe affectée, de l'image pondérée T1. La VOI a ensuite été lissée à l'aide d'un filtre gaussien FWHM de 4 mm avec un seuil à 0,1 % (Brett, 2001). Un T1 masqué par la lésion a ensuite été créé en utilisant la fonction 'Imcalc' de SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Londres, Royaume-Uni ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) en entrant la formule (i1*.i2). Les images pondérées en T1 masquées par les cartes de lésion des quinze patients ont également été utilisées pour créer une carte de superposition des lésions à code couleur. Cette carte représentant les voxels touchés par la lésion afin de fournir une vue d'ensemble de toutes les zones cérébrales lésées (Fig. 125).

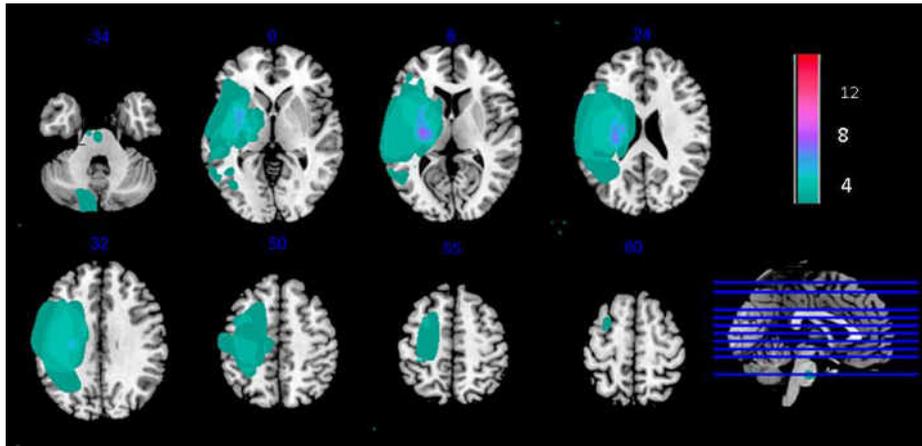


Figure 125. Carte de superposition des lésions individuelles des 15 patients inclus dans l'étude. Les cartes de lésion sont superposées sur un modèle T1 dans l'espace MNI. Toutes les lésions à droite ont été flippées à gauche. L'échelle couleur indique le nombre de patient ayant une lésion qui touche le voxel coloré.

Analyse des données physiologiques

Les données physiologiques ont été analysées à l'aide de la physIO Toolbox (⁶³⁴; <http://www.translationalneuromodeling.org/tnu-checkphysretroicor-toolbox/>). Cinq étapes majeures ont été effectuées afin de modéliser le bruit : lecture du fichier scanphyslog et sa synchronisation avec les paramètres appliqués lors de la correction temporelle, le prétraitement des données physiologiques périphériques et l'application d'un algorithme de détection des pics afin de récupérer les mesures physiologiques significatives et l'amélioration du SNR. Une expansion de Fourier du 3^{ème} ordre de la phase du signal cardiaque au niveau du voxel a ensuite été modélisée par un régresseur avec la méthode RETROICOR. Les fichiers contenant les données de bruit physiologique obtenus ont été entrés en régresseurs lors de la spécification du modèle GLM de premier niveau dans SPM. Trois patients ont été exclus après l'analyse à cause de la perte de signal pendant l'acquisition ou la mauvaise modélisation du bruit. Ainsi, seuls douze patients ont été inclus dans cette analyse.

Analyse des données d'IRMf

Le prétraitement et l'analyse des données obtenues en IRMf ont été effectués à l'aide de la toolbox SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Londres, Royaume-Uni ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Des étapes de prétraitement d'image standard ont été effectuées. Les volumes fonctionnels de chaque sujet ont été corrigés pour tenir compte de la différence temporelle, réalignés, co-enregistrés avec le volume anatomique, segmentés, normalisés spatialement par rapport au modèle de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI) et lissés à l'aide d'un filtre Gaussien de 6-6-6 mm³ afin de réduire la variabilité entre les sujets. Afin de tester l'effet du masquage des lésions pendant le prétraitement de l'image, la normalisation a été effectuée en utilisant le champ de déformation calculé dans l'étape de segmentation (segmentation unifiée et régularisation d'intensité) à l'aide du T1 masqué par la lésion ou de l'image T1 " brute ". Compte tenu des résultats obtenus lors de la comparaison statistique de ces procédures (voir section résultats), les images prétraitées sans masquage ont ensuite été utilisées pour les analyses de 1^{er} niveau.

Des cartes statistiques individuelles ont été calculées pour chaque patient à l'aide du modèle GLM fourni dans SPM12. Les régions cérébrales activées dans chacune des deux tâches expérimentales (mouvement passif avec la main non affectée (PMvt_UH) et la main affectée (PMvt_AH)) ont été révélées avec des comparaisons d'effets simples (contraste entre la tâche et les conditions de repos). Nous ré-exécutons ensuite l'analyse de 1^{er} niveau pour chaque patient tout en incluant un masque explicite (la lésion spécifique au patient - T1 masqué) afin d'exclure la lésion de l'analyse statistique. Nous avons également effectué les analyses avec l'ajout des régresseurs suivants : amplitude d'extension normalisée du poignet et/ou régresseur de bruit physiologique, afin d'évaluer leur impact sur les résultats obtenus en IRMf.

Les analyses ont ensuite été effectuées pour cinq stratégies de traitement différentes à l'aide de SPM12. Un diagramme schématique des étapes effectuées pour analyser les données de l'IRMf est illustré dans la figure 126.

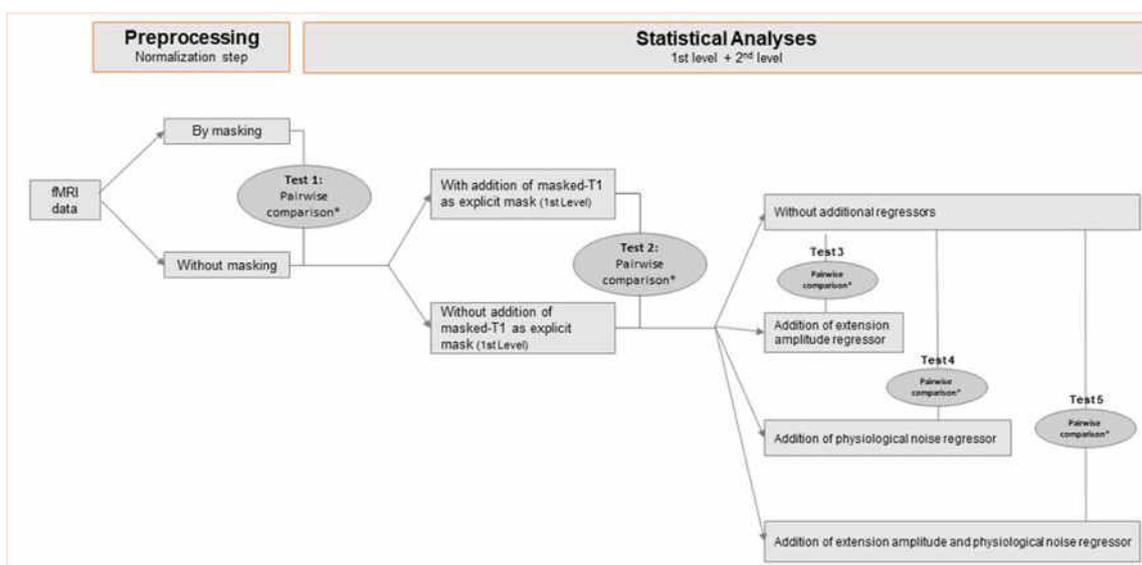


Figure 126. Diagramme représentant les différentes étapes successives de traitements des séquences obtenues en IRMf.

Les différents contrastes individuels ont ensuite été utilisés pour l'application de modèle de 2nd niveau. Des t – tests ont été utilisés pour créer des cartes de groupe pour chaque stratégie de traitement et pour chaque paradigme expérimental (mouvement passif de l'UH et de l'AH). Des t-tests appariés ont ensuite été appliqués entre les contrastes obtenus afin de comparer les différentes stratégies de traitement.

Cinq comparaisons appariées ont donc été testées afin d'examiner l'effet de chaque stratégie :

- a. Test 1 : Effet de l'utilisation d'un T1-masqué pendant la normalisation (maskT1N) sur les résultats d'activation (PMvt_UH/AH versus PMvt_UH/AH/AH + maskT1N).
- b. Test 2 : Effet de l'ajout de T1-masqué comme masque explicite lors des analyses de 1^{er} niveau (PMvt_UH/AH versus PMvt_UH/AH + maskT1).

c. Test 3 : Effet de l'ajout de régresseur d'amplitude articulaire d'extension en tant que covariable (**PMvt_UH/AH versus PMvt_UH/AH/AH + EACov**).

Une régression simple a également été effectuée afin de voir s'il y avait une corrélation entre l'activation ou la désactivation constatée dans le test 3 et l'amplitude moyenne de l'extension de chaque patient.

d. Test 4 : effet de l'ajout de régresseurs physiologiques comme covariables (**PMvt_UH/AH contre PMvt_UH/AH/AH + PhysCov**).

e. Test 5 : Effet de l'addition de l'amplitude d'extension et des régresseurs physiologiques en tant que covariables (**PMvt_UH/AH versus PMvt_UH/AH/AH + EAPhysCov**).

Le seuil statistique pour les analyses concernant la main non affectée a été fixé à $p < 0,05$ corrigé la méthode du FWE pour les comparaisons multiples. Les conditions test 3 à 5 ont été masquées inclusivement avec l'effet de la condition principale (PMvt versus condition basale). Etant donné que les activations provoquées par l'AH étaient moins intenses aux coordonnées de la région sensorimotrice retrouvées dans une étude précédente sur un groupe de patients victimes d'AVC (Tombari et al., 2004), nous avons cherché des effets en appliquant la méthode « small volume correction » (SVC) en utilisant une sphère de 15 mm centrée sur les coordonnées du cortex sensorimoteur (S1M1) ipsilésionnel, du cortex pariétal controlésionnel et du cervelet.

Les cartes d'activation résultantes ont ensuite été superposées à l'aide du modèle en coupe avec la toolbox *xjview* (<http://www.alivelearn.net/xjview>). Les coordonnées MNI et les valeurs de *t* statistiques sont indiquées dans les tableaux en annexe 5 pour chaque zone activée.

9.3. Résultats

9.3.1. Description de la population

La majorité des patients inclus dans l'étude ont souffert d'accident vasculaire ischémique (80%) alors que trois patients ont présenté une hémorragie intracrânienne primaire. 11 patients présentent une lésion dans l'hémisphère droit qui a été « flippée » vers l'hémisphère gauche à des fins de comparaison (Chollet et al., 1991). La carte de superposition des lésions dues à l'AVC (Fig. 125) montre une large distribution sur l'ensemble du cerveau, y compris des zones corticales, sous-corticales, cérébelleuses et du tronc cérébral. La majorité des patients ont ainsi des lésions qui touchent le territoire de l'artère cérébrale moyenne et le bras postérieur de la capsule interne, ce qui explique leur déficit moteur prédominant.

Même si le mouvement était fait passivement, l'amplitude maximale du mouvement était significativement réduite avec la main affaiblie par rapport à la main non affectée ($p < 0,001$) (tableau 1 en annexe 5).

9.3.2. Activations cérébrales lors du mouvement passif

L'enregistrement de l'amplitude du mouvement des deux mains nous a permis de vérifier les mouvements compensatoires éventuels. Aucun mouvement de la main controlatérale n'a été observé, excluant ainsi tout effet confondant dans les activations cérébrales obtenues.

L'extension passive de la main non affectée (PMvt_UH) (Fig. 127, tableau XIX.1) active des régions sensorimotrices, retrouvées habituellement dans la littérature, incluant le cortex sensorimoteur controlésionnel (S1M1) et le cervelet ipsilésionnel ($p\text{-FWE} < 0,05$).

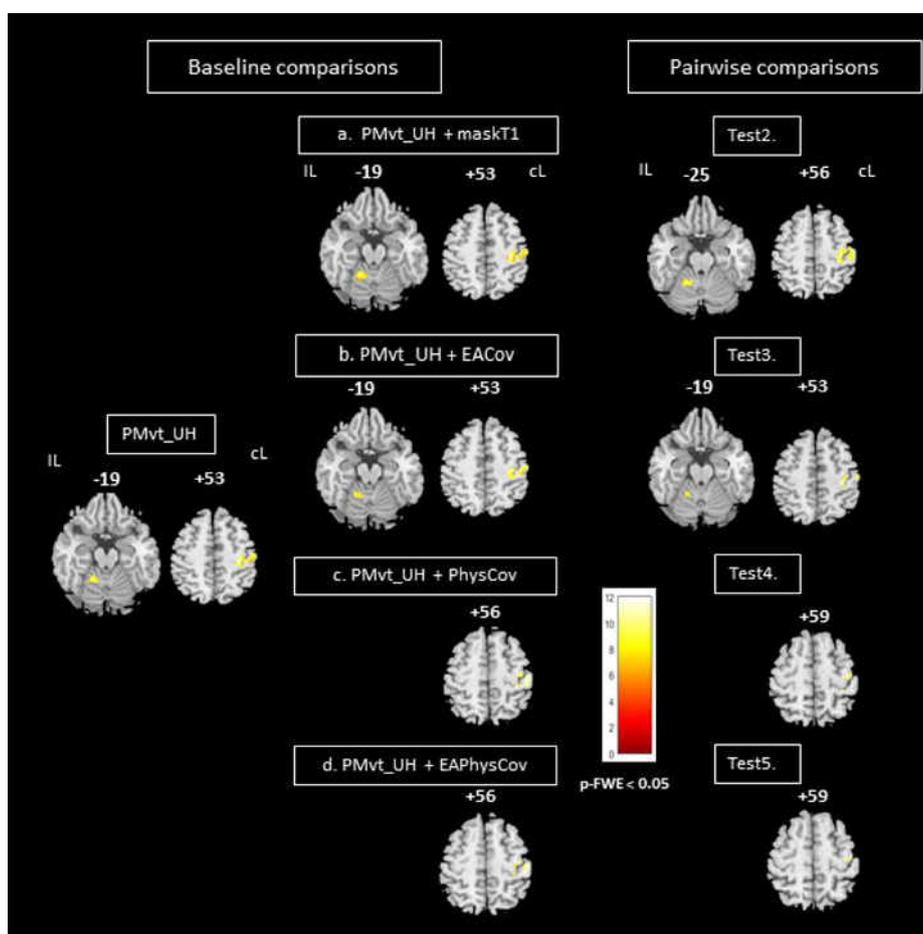


Figure 127. Pattern d'activation cérébrale dans les différentes conditions testées pour la main saine, non affectée (UH). Les activations sont affichées à $p < 0,05$ corrigé pour la méthode du Family Wise Error (FWE). Les barres de couleur montrent le niveau de significativité de chaque condition expérimentale. IL : hémisphère ipsilésionnel. cL : hémisphère controlésionnel.

Pour la main affectée, nous avons fixé le seuil à $p < 0,001$ non corrigé avec un seuil d'étendu du nombre de voxels à 40, soit un niveau inférieur à celui de la main non affectée pour tenir compte de l'activation réduite induite par le mouvement de la main parétique. De plus, seulement 7 des 15 patients avaient une activation significative au pic maximum de la région S1M1. Nous avons observé globalement le même profil d'activation ; cependant avec une activation moins intense et étendue des régions sensorimotrices et un profil d'activation plus

bilatéral des régions sensorimotrices, des gyri frontal inférieur et médial (le cortex prémoteur ventral et dorsal PMC et la SMA, BA6), le lobule pariétal inférieur bilatéral (IPL, BA40). Nous avons également observé des activations supplémentaires au niveau de l'insula (BA 13) et le thalamus contralatéral au mouvement (Fig. 128, tableau 2.1 en annexe 5).

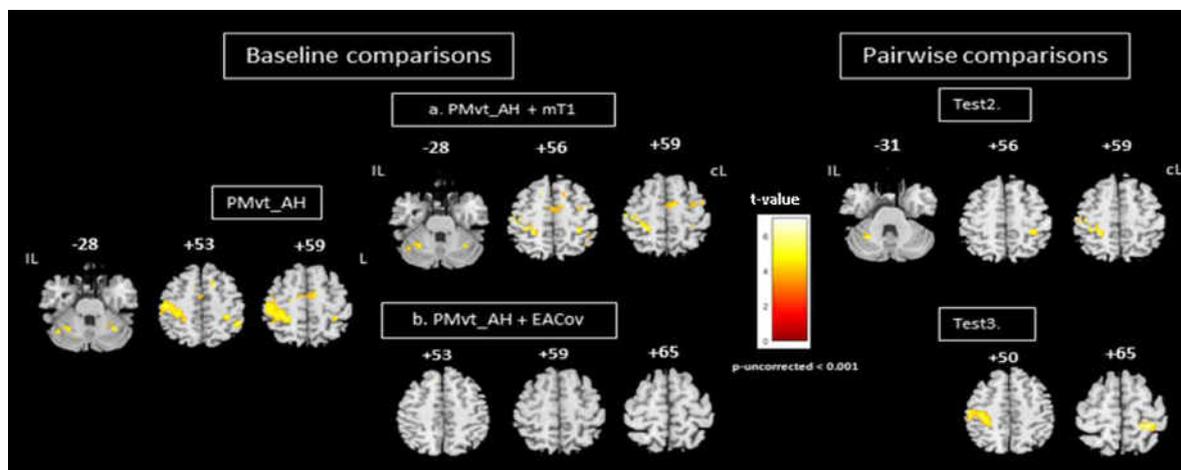


Figure 128. Pattern d'activation cérébrale dans les différentes conditions testées pour la main parétique, affectée (AH). Les résultats des comparaisons simples ont été seuillés à un seuil exploratoire réduit de $p < 0,001$ non corrigé avec un seuil d'étendue de voxels fixé à 40. Pour les comparaisons appariées, la correction par la méthode du « small volume correction » (SVC) a été appliquée. Les barres de couleur montrent le niveau de significativité de chaque condition expérimentale (valeurs de t statistiques). IL : hémisphère ipsilésionnel. cL : hémisphère controlésionnel.

Pour toutes les analyses de groupe avec les différents modes de traitement des images (Fig. 127, a à d), nous avons observé globalement le même schéma d'activation que celui obtenu pour les contrastes de base, à l'exception du cervelet qui n'a pas été trouvé activé dans les conditions où les régresseurs physiologiques ont été ajoutés.

9.3.3. Résultats obtenus en comparant les différentes stratégies de traitements

Test 1 : Effet du masquage de la lésion lors de la normalisation

Il n'y a pas d'effet significatif de l'utilisation d'un T1 masqué lors du prétraitement des données d'IRMf obtenues avec les patients AVC par rapport à l'utilisation d'un T1 non masqué (résultats non montrés). L'utilisation d'une T1 masqué par la lésion lors de la normalisation des images IRMf ne semble pas affecter l'intensité et l'étendue d'activation motrice induite par cette tâche. Cependant, nous avons constaté une légère augmentation des valeurs t dans la condition avec CFM par rapport à la condition sans CFM (voir résultats supplémentaires en annexe 5, Fig.1). Compte tenu de ces résultats, nous avons décidé d'utiliser les images traitées sans masquage des lésions pour les analyses ultérieures.

Test 2 : Effet de l'ajout du T1 masqué dans l'analyse de 1er niveau (PMvt_UH (/AH) vs PMvt_UH (/AH) + masqueT1)

Le masquage explicite de l'analyse statistique individuelle avec un T1 masqué par la lésion a réduit significativement le niveau d'activation induit par la tâche d'extension passive du poignet dans le contraste ($PMvt_UH > PMvt_UH + \text{masqueT1}$) dans le cortex sensorimoteur controlésionnel (S1M1) et le cervelet ipsilésionnel (test t appariés, $p\text{-FWE} < 0,05$) (Fig. 127, tableau 3, annexe 5). Le masque SPM issu de cette analyse montre en effet de multiples voxels éparpillés (en plus de ceux appartenant aux masques de lésion ajoutés à l'analyse individuelle) qui sont retirés de l'analyse (Fig.129).

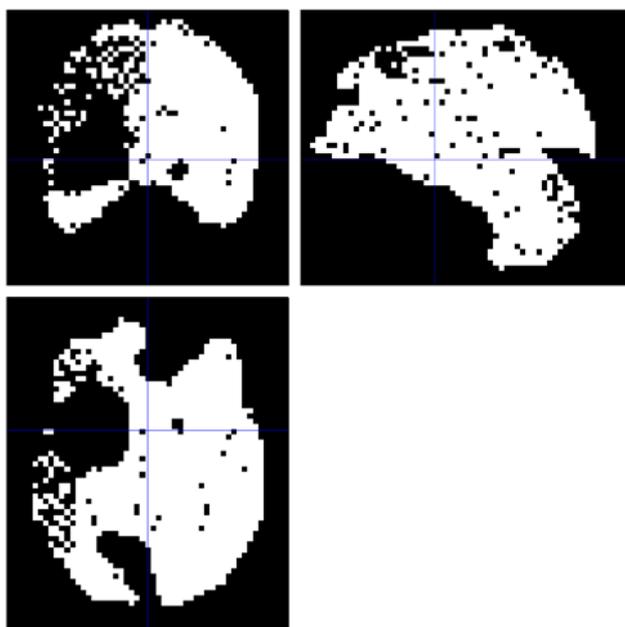


Figure 129. Masque SPM issu de l'analyse de groupe (2nd niveau) pour le contraste ($PMvt_UH + \text{masqueT1}$). De nombreux voxels additionnels n'appartenant pas au masque ajouté à l'analyse individuelle sont exclus de l'analyse de groupe.

Nous observons un résultat similaire ($p < 0,05$ SVC) pour la main affectée (Fig. 128, tableau 4, annexe 5).

Etant donné que cette procédure semble réduire l'intensité d'activation et afin d'éviter l'effet rémanent des différentes stratégies, nous avons décidé de ne pas masquer explicitement les analyses de 1^{er} niveau suivantes.

Il est intéressant de noter que nous avons également testé l'effet de l'ajout de la carte de superposition des lésions comme masque explicite lors de l'analyse de 2nd niveau. Les comparaisons appariées entre les contrastes de base explicitement masqués ($PMvt_UH$ et $PMvt_AH$) et les contrastes de base non masqués n'ont révélé aucune différence significative ($p\text{-FWE} < 0,05$).

Test 3 : Effet de l'ajout de régresseurs d'amplitude d'extension sous forme de covariables ($PMvt_UH (/AH)$ vs $PMvt_UH (/AH) + EACov$)

Les activations de S1M1 et cérébelleuses obtenues lors du mouvement passif de la main non affectée (Fig. 127, tableau 3) et de la main affectée (Fig.128, tableau 4) ont été significativement diminuées par l'ajout des amplitudes d'extension comme covariables dans

l'analyse du 1^{er} niveau. Aucune différence d'activation cérébelleuse n'a été trouvée pour la main affectée.

L'analyse de régression sur le groupe a révélé une corrélation positive entre les amplitudes d'extension moyenne et maximale pour chaque patient et l'activation de S1M1 et du cervelet observées lors de l'extension passive de la main non affectée (PMvt_UH) (Fig. 130A,B) et l'activation de S1M1 lors de l'extension passive de la main affectée (PMvt_AH) (Fig. 130C) (résultats non montrés).

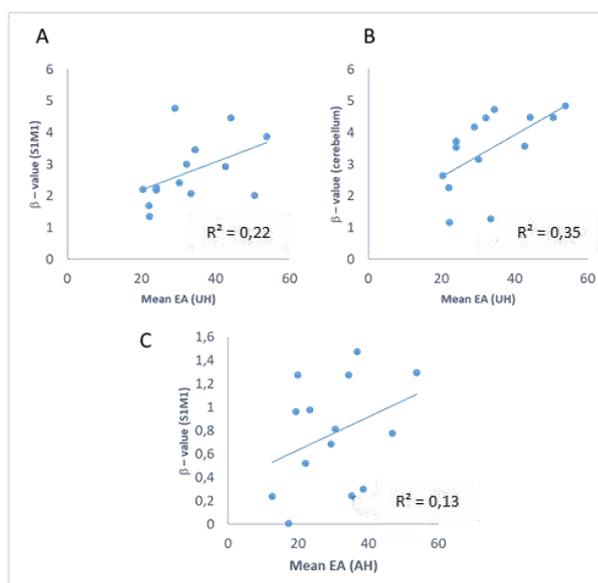


Figure 130. Résultats des analyses de régression des activations obtenus lors du mouvement passif des mains saine (A. pour le cortex sensorimoteur, S1M1 et B. pour le cervelet) et affectée (C. pour le S1M1) avec les amplitudes articulaires moyennes effectuées par chacune des mains lors des runs d'IRMf.

Test 4 : Effet de l'ajout de régresseurs physiologiques comme covariables (PMvt_UH (AH) vs PMvt_UH (AH) + PhysCov)

L'ajout de régresseurs physiologiques en tant que covariables a également réduit de façon significative l'activation sensorimotrice observée lors du mouvement passif d'extension de la main non affectée des patients victimes d'AVC (Fig. 127, tableau 3 en annexe 5). Pour la main affectée, aucune différence significative n'a été constatée même avec l'application de la méthode de correction SVC.

Un contraste F a été effectué afin d'examiner l'effet de l'addition des régresseurs physiologiques en tant que covariables de non intérêt. La Fig. 131 montre un exemple de la carte F obtenue pour un patient. Le tronc cérébral, le pons, les limites du cervelet et les ventricules correspondent aux sites de bruits physiologiques vasculaires signalés dans la littérature. Même si la correction physiologique du bruit dilue l'activation S1M1, elle semble cependant améliorer la spécificité de l'activation retrouvée.

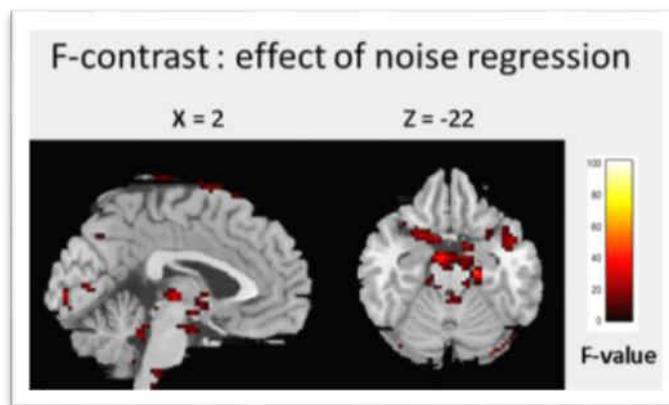


Figure 131. Contraste F montrant un exemple individuel du résultat de l'addition d'un régresseur physiologique comme covariable de non intérêt dans l'analyse de 1^{er} niveau. Les zones résultantes (tronc cérébral, pont, limites du cervelet, ventricules) observées correspondent aux sites de bruits physiologiques rapportés dans la littérature.

Test 5 : Effet de l'addition des amplitudes d'extension et des régresseurs de bruit physiologique (PMvt_UH (/AH) vs PMvt_UH (/AH) + EAPhysCov)

L'ajout d'amplitudes d'extension et de régresseurs physiologiques en tant que covariables a diminué de façon significative l'activation sensorimotrice résultant du mouvement passif de la main non affectée (Fig. 127, tableau 3 en annexe 5). Aucune différence d'activation n'a été observée pour le cervelet et lors de l'analyse de l'activation résultant du mouvement de la main affectée.

En outre, une analyse complémentaire supplémentaire a été effectuée afin de voir si le « flip » des lésions droites vers l'hémisphère gauche avant les analyses de groupe, avait un effet. Nous avons testé à nouveau cette stratégie en utilisant les contrastes obtenus uniquement avec les patients avec des lésions de l'hémisphère droit (11 sur 15). Aucune différence significative ($p\text{-FWE} < 0,05$) n'a été observée entre les activations provoquées par le mouvement passif de l'UH lorsque les deux régresseurs ont été ajoutés ou non mais à un seuil plus permissif ($p < 0,001$ non corrigé), nous avons trouvé des résultats similaires à ceux obtenus pour le groupe des quinze patients (Fig. 127). Ce résultat suggérant que l'ajout d'images de patients « flippés » n'a pas eu d'effet significatif sur les résultats observés.

9.4. Discussion

Différentes questions méthodologiques ont été abordées dans cette étude et différentes méthodes d'analyse de données d'IRMf obtenues avec des patients victimes d'AVC ont été testées. Plusieurs paramètres ont permis de moduler drastiquement l'activation de S1M1 observée lors de l'extension passive des poignets parétique et non parétique des patients inclus.

La nécessité de masquer les lésions lors de la normalisation ?

En ce qui concerne l'importance du masquage des lésions dans le cas d'un AVC, plusieurs articles ont abordé le problème résultant de l'utilisation d'algorithmes de déformation

automatisés non appropriés pour l'analyse des données d'IRMf des patients présentant des lésions cérébrales focales et de la nécessité de masquer la lésion pendant le processus de normalisation ^{637,640,641,658}. Dans notre étude utilisant des données de patients victimes d'AVC à la phase subaiguë, nous n'avons montré aucun effet significatif de la méthode CFM (cost function masking) sur les activations cérébrales obtenues en IRMf lorsque la routine de segmentation unifiée a été utilisée, bien que nous ayons observé une légère augmentation des valeurs t en incluant le masque (Fig. 17). Ce résultat peut être dû à une meilleure corégistration de l'anatomie et du fonctionnel ⁶⁴⁰ et à une éventuelle moindre distorsion induite par le masquage de la lésion au cours du processus de normalisation. Cependant, la différence n'est pas assez grande pour donner lieu à une significativité statistique ⁶⁴¹. En effet, un modèle de segmentation unifié, peut effectivement mieux modéliser implicitement les lésions en comparaison avec d'autres méthodes de normalisation (transformations affines ou non linéaires) même dans le cas de grandes régions cérébrales endommagées et de dilatation significative du LCR. Cependant, étant donné que la CFM n'exclut pas vraiment la zone du processus, mais implémente plutôt la solution appliquée aux parties non masquées de l'image à la zone sous le masque ⁶³⁷, le CFM peut améliorer encore plus la procédure et fournir des résultats plus sensibles. Cela peut être particulièrement important dans le cas de comparaisons entre un groupe de patients cérébrolésés et des témoins sains, étant donné la nécessité d'un alignement maximal entre les régions structurelles. Dans le cas d'études longitudinales courtes, la différence intra-individuelle peut être moins importante étant donné que la reconstruction de la lésion est un processus lent et qui n'entraînera pas des changements importants. Même si la précision de la délimitation lésionnelle n'est pas un paramètre critique à prendre en compte ^{637,641}, la procédure de masquage manuel prend beaucoup de temps, en particulier dans le cas de grandes lésions cortico-sous-corticales qui affectent presque toutes les coupes du volume acquis. De plus, outre sa subjectivité ^{638,659}, d'autres anomalies peuvent également exister dans le cerveau lésionnel en dehors de celles mises en évidence dans le masque et rendent le processus de normalisation non optimal. Ainsi, nous suggérons que jusqu'à ce qu'une procédure entièrement automatisée, facile à utiliser ⁶³⁸, validée et reproductible soit mise en place, un masquage des lésions peut ne pas être une étape nécessaire pendant la normalisation dans les cas où la routine de segmentation unifiée est utilisée ^{640,660}. En outre, un consensus concernant cette problématique doit être établi afin de faciliter les comparaisons et la reproductibilité des différentes études de neuroimagerie ainsi que de limiter les différences dans les résultats, en particulier celles qui impliquent des populations lésées. Compte tenu de ce dernier résultat et de notre conclusion, nous avons décidé d'utiliser les images normalisées sans masquage pour les analyses suivantes de l'étude.

La nécessité de masquer les lésions lors des analyses statistiques ?

Le masquage explicite des lésions dans l'analyse de 1^{er} niveau des données d'IRMf a réduit statistiquement l'activation des régions sensorimotrices impliquées dans la tâche motrice passive impliquant les mains affectée et non affectée de patients victimes d'AVC. En effet, les masques créés de façon automatique lors des analyses de 1^{er} niveau ont supprimé les activations pertinentes normalement induites par les mouvements de la main non affectée. Un résultat similaire et surprenant est également retrouvé pour la main affectée puisque les

zones éloignées des lésions sont également incluses dans le masque et donc exclues des analyses. Ceci semble dû à la suppression « exagérée » de voxels à chaque fois qu'un masque est généré c'est à dire dans les analyses de premier niveau et de deuxième niveau.

Les masques ont été dessinés sur des séquences T1 haute résolution et les lésions ont pu être légèrement surestimées lorsqu'elles ont été appliquées sur des images EPI moins résolues, ce qui aurait entraîné la perte d'activations périlésionnelles provoquées par le mouvement passif du poignet, zones qui pourrait refléter des processus de réorganisation cérébrale. Toutefois, les zones exclues n'étaient pas seulement des zones périlésionnelles. Par conséquent, le masquage explicite des lésions dans les analyses de 1^{er} niveau ne semble pas approprié lorsqu'il s'agit de données obtenues avec des patients victimes d'AVC. Cependant, masquer les analyses de 2nd niveau semble être une meilleure solution. En effet, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre la condition d'ajout d'un masque explicite créé à partir de la superposition des lésions de tous les patients et la condition où aucun masque explicite n'a été ajouté. Il semble donc que dans la lésion, il n'existe pas de tissu résiduel à l'origine de potentielles activations.

La nécessité de rajouter des régresseurs physiologique et de cinématique de mouvement ?

En ce qui concerne le bruit physiologique, nous avons constaté que l'ajout des régresseurs cardiaques dans le modèle GLM de 1^{er} niveau réduit l'activation de S1M1 lors du mouvement passif de la main non affectée. Le bruit physiologique cardiaque est connu pour représenter une grande proportion du bruit physiologique. Le cortex sensorimoteur S1M1, est cependant retrouvé activé après l'ajout des régresseurs physiologiques, ce qui confirme une fois de plus sa pertinence dans cette tâche. De nombreuses études ont discuté de l'impact du bruit physiologique sur la sensibilité des analyses en IRMf. En effet, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire est observée pendant les périodes actives des paradigmes en IRMf, ce qui résulte en une corrélation entre les régresseurs de bruit physiologique et les contrastes obtenus ⁶⁶¹. Ces fluctuations physiologiques liées à la tâche entraînent une diminution de la spécificité du signal d'IRMf par rapport au signal neuronal réel ⁶⁶². L'inclusion des régresseurs représentant le bruit des fluctuations cardiaques et respiratoires peut donc éliminer le biais dans les estimations de contraste. La carte d'activation représentant les résultats du contraste F appliqué sur les analyses avec régresseurs physiologiques (Fig.131) montre une bonne congruence avec la carte des sites de bruit cardiaque connus ^{634,662-664} suggérant ainsi une correction efficace du bruit cardiaque basée sur un modèle proposé par la toolbox physIO. Cette dernière semble être encore plus recommandée compte tenu de sa robustesse et de sa facilité d'utilisation, en particulier lorsqu'il s'agit de populations pathologiques plus sujettes au mouvement et donc aux artefacts physiologiques ⁶⁶⁵. Cependant, aucun effet physiologique de correction du bruit n'a été observé dans la condition impliquant la main affectée, même lorsque la méthode SVC a été appliquée. Ce résultat peut s'expliquer par le nombre réduit de patients pour cette analyse et l'activation résiduelle réduite de l'hémisphère lésionnel qui rend plus difficile l'obtention de résultats significatifs. Une autre hypothèse est que le mouvement était plus difficile à réaliser avec le poignet affecté étant donné la spasticité de certains patients qui augmente au fur et à mesure du run de mouvement passif, ce qui limite l'accomplissement de la tâche et donc ses corrélats physiologiques. La nécessité d'un contrôle de qualité des résultats est

cependant nécessaire étant donné que, dans certains cas, la détection des battements cardiaques peut échouer en raison, par exemple, d'un mouvement excessif du sujet et peut entraîner une mauvaise modélisation et correction du bruit physiologique. L'une des limites de notre étude est que nous n'avons utilisé que l'enregistrement cardiaque et nous ne pouvons donc pas exclure l'effet des fluctuations respiratoires non modélisées dans les résultats obtenus. Néanmoins, ces effets peuvent être minimes étant donné que la tâche est passive et n'est donc pas très fatigante pour le patient.

Enfin, en considérant les amplitudes de mouvement en tant que régresseurs dans l'analyse de 1^{er} niveau pour chacun des patients, nous avons constaté que l'ajout de ce régresseur a réduit l'intensité d'activation de régions sensorimotrices et cérébelleuses retrouvées activées pendant le mouvement passif d'extension des poignets affecté et non affecté, ce qui suggère une corrélation positive entre l'amplitude du mouvement et l'activation sensorimotrice. De plus en plus d'études s'intéressent aux caractéristiques du mouvement et aux activations corticales associées qui peuvent enrichir l'information obtenue par IRMf et aider à l'interprétation des résultats sous-jacents ^{643,648,666,667}. L'augmentation de l'intensité d'activation de S1M1 et l'activation étendue de la SMA, le PMC et le cervelet avec l'augmentation de l'amplitude d'extension du doigt observée dans l'étude de Waldvogel peut être due à l'augmentation de la fréquence de décharge due à un mouvement de flexion/extension d'amplitude plus grande et à l'utilisation possible d'autres muscles pour la stabilisation de la main ⁶⁴⁸. Cette constatation a été reproduite par Caselatto et al qui a observé chez un sujet, une plus grande zone d'activation cérébrale associée à une fréquence et une amplitude de mouvement plus élevées ⁶⁴³. Dans son étude, elle a constaté que le paramètre cinématique n'ajoutait pas de nouvelles informations et que les cartes corticales résultantes restaient inchangées chez un sujet sain alors que chez le patient hémiparétique testé, l'ajout du régresseur cinématique optimisait les cartes d'activation en montrant une activation plus étendue après inclusion du régresseur. En effet, ce dernier a permis de modéliser les phénomènes de syncinésies et les mouvements involontaires pendant les périodes de repos. Dans notre étude, le mouvement était parfaitement contrôlé en terme de fréquence et de durée puisqu'il était passif. Une différence de cinématique de mouvement pouvant être due à la diminution de l'amplitude d'extension de la main parétique résultant d'une limitation de mouvement ou à l'augmentation des contractions musculaires induites par la spasticité, peut conduire à une corrélation positive avec le signal BOLD et ainsi réduire l'activation motrice en incluant le régresseur d'amplitude articulaire. Nous avons montré dans notre étude que ces paramètres contribuaient de manière significative à l'activation sensorimotrice lors de mouvement de la main affectée et spastique des patients victimes d'AVC. De plus, une corrélation a été retrouvée entre l'intensité d'activation de S1M1 et le cervelet et les amplitudes articulaires d'extension du poignet, ce qui peut être le reflet que ces zones codent pour ce paramètre cinématique spécifique. Nous ne pouvons cependant pas exclure des variations non souhaitées ou inconscientes d'autres paramètres au cours de la tâche motrice comme les contractions produites, paramètre étant sensé être d'une importance mineure lors d'un mouvement passif. Ainsi, notre étude a révélé des composantes clés de l'activation sensorimotrice. Il est nécessaire de contrôler et de rapporter la cinématique des mouvements, comme la vitesse et l'amplitude pendant les examens d'IRMf, surtout lorsqu'il s'agit de mouvements volontaires. Cette conclusion est encore plus

pertinente lorsqu'il s'agit d'une population pathologique où tous les patients n'ont pas les mêmes caractéristiques de mouvement pour un même mouvement exécuté. La quantification des paramètres cinématiques et leur inclusion dans l'estimation du modèle peut être cruciale pour une meilleure interprétation des résultats en IRMf afin de mieux associer la différence observée à la différence de paramètres des mouvements, à la survenue de mouvements involontaires ou à l'expression de l'effet d'une intervention de rééducation ou de la plasticité induite par la récupération ^{642,643,647}.

Enfin, l'analyse effectuée uniquement avec les patients présentant la lésion dans le même hémisphère a révélé une activation réduite induite par la tâche même sans ajouter de régresseurs de bruit. Ce résultat simple révèle la valeur ajoutée du fait de « flipper » toutes les lésions vers un même hémisphère afin de ne pas exclure les patients des analyses IRMf et surtout celles concernant la population lésée où le signal est faible et la puissance statistique difficile à atteindre.

9.5. Conclusion et perspectives

Dans cette étude, nous avons pu évaluer différentes problématiques méthodologiques dans l'analyse en IRMf de l'activation cérébrale de patients spastiques post-AVC. Il est nécessaire de disposer de données propres, en particulier lorsqu'il s'agit d'étudier une population pathologique avec une réduction de l'intensité du signal due à la présence de lésions. Concernant le masquage des lésions, nous avons montré que la stratégie adoptée pour le traitement peut avoir un impact majeur puisqu'elle peut être responsable dans certains cas, d'une perte d'activation pertinente. De même, la correction du bruit physiologique et l'ajout d'informations sur la cinématique du mouvement sont responsables d'une perte de signal mais peuvent aider à mieux interpréter les résultats et à établir un lien plus direct entre les résultats obtenus et la tâche accomplie. Cependant, ceci ne doit pas être aux dépend de la puissance statistique de l'étude. Enfin, ces résultats révèlent la nécessité d'établir un consensus sur ces questions méthodologiques, ce qui peut permettre à long terme de mettre en œuvre des études solides et reproductibles.

Les données d'IRMf utilisées dans cette étude ont été obtenues dans le cadre d'une étude ancillaire d'un protocole clinique multicentrique, **BacloTox**. Ce protocole visant à évaluer et à comparer en IRMf et TMS, les effets de traitements antispastiques, le baclofène et la toxine botulique de type A sur la récupération fonctionnelle de patients hémiparétiques et spastiques après un AVC. Les résultats obtenus avec cette étude méthodologique nous permettent ainsi d'avoir une procédure précise et standardisée pour l'analyse des données d'IRMf obtenues dans le cadre de cette étude.

La fin du protocole n'étant prévue que pour la fin de l'année 2019, la levée d'aveugle ne se fera qu'à ce moment-là et il n'a été possible dans le cadre de cette thèse d'analyser que les données préliminaires obtenues à la visite d'inclusion avant l'administration des traitements pharmacologiques. Ainsi, dans l'étude suivante, nous présenterons ces données

préliminaires dont certains ont pu être présentés au congrès de l'ISPRM 2018 (International Society of Physical and Rehabilitation Medicine).

10. Etude 6 : Protocole BacloTox

Etude ancillaire en IRMf et TMS des corrélats neuronaux de la spasticité après AVC. Résultats préliminaires sur 18 patients à la visite d'inclusion du protocole BacloTox.

10.1. Introduction

La récupération fonctionnelle après un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) peut être limitée par l'apparition de différents symptômes et troubles associés tels que la dépression ou la spasticité.

La spasticité est un symptôme qui associe à la fois une composante d'exagération des réflexes d'étirement et une composante musculaire plus tardive (modifications des propriétés biomécaniques des fibres musculaires). Entre 4 et 27 % des patients en phase précoce et entre 17 et 43 % des patients en phase chronique vont présenter une spasticité qui peut être invalidante et responsable d'une majoration du handicap ⁶⁶⁸.

Les traitements habituels de la spasticité ont peu d'action sur la composante musculaire. Il est donc habituel de vouloir traiter ce symptôme précocement y compris à la phase de récupération ^{44,45}. Jusqu'à très récemment le traitement de la spasticité le plus utilisé était le baclofène oral. Actuellement, un nombre croissant de patients est traité par injections de toxine botulique de type A. Pourtant ces traitements n'ont été évalués dans la littérature qu'à la phase chronique (> 6 mois après l'AVC) et nous connaissons mal les effets de ces molécules sur la récupération fonctionnelle. La toxine botulique par son mode d'action est susceptible de majorer le déficit moteur. Cependant, certaines études ont montré que ce traitement pouvait aussi avoir une action modulatrice sur la plasticité cérébrale ^{240,241}. Le baclofène appartient à la classe des gabaergiques. Or, ces derniers ont une action délétère sur la récupération fonctionnelle et la plasticité cérébrale de modèles animaux ^{354,391}.

Ainsi, l'objectif principal du protocole BacloTox est de comparer l'effet sur la récupération motrice de deux traitements pharmacologiques de la spasticité administrés pendant la phase de récupération de patients spastiques après un premier AVC (le baclofène en forme orale et les injections intramusculaires de toxine botulique A). L'objectif de l'étude ancillaire est d'évaluer et de comparer les effets de ces traitements en IRMf et en TMS. Notre travail se limitera à la première visite et aux examens d'IRM et de TMS avant le début des traitements.

10.2. Matériels & Méthodes

Le protocole BaclTox s'adresse à une population de patients hémipariés suite à un premier AVC et ayant développé une spasticité. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase IV, comparative, prospective, randomisée et contrôlée contre placebo en double aveugle, évaluant les effets de deux traitements précoces de la spasticité sur la récupération motrice post-AVC : le baclofène (forme orale) et la toxine botulique A (injection intramusculaire). L'étude ancillaire se déroulant uniquement dans le centre de Toulouse vise à évaluer et comparer les effets des traitements sur la plasticité cérébrale en IRMf et en TMS. Cette étude a reçu l'avis favorable de l'ANSM en Décembre 2014 et du comité institutionnel d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II) en Octobre 2015.

Etant donné que le protocole est en aveugle et sa fin prévue à la fin de l'année 2019, nous nous concentrerons essentiellement dans ce chapitre sur la description de la méthodologie et des résultats obtenus lors de la visite d'inclusion des patients.

10.2.1. Participants

18 patients (dont 5 femmes, âge moyen [Min ; Max] = 56.8 ans [26 ; 77]) ont été inclus au cours de leur hospitalisation au sein du service MPR, après avoir été informés des modalités de déroulement de l'examen et signé un consentement éclairé en accord avec la déclaration de Helsinki.

Les principaux critères d'inclusions sont la survenue d'un premier AVC ischémique ou hémorragique depuis moins de 2 mois, responsable d'une hémiparésie et d'une spasticité justifiant un traitement (score de Tardieu ≥ 2 sur un des groupes musculaires suivant : triceps sural, fléchisseur du poignet, fléchisseur des doigts, fléchisseur du coude).

Pour ce qui est des principaux critères d'exclusion, on retrouve la prise d'un traitement anti-spastique au moment de l'inclusion, un antécédent d'injection de toxine botulique et une insuffisance rénale lors de l'inclusion ; auxquels s'ajoutent les critères d'exclusion spécifiques à la réalisation d'un examen IRM et TMS.

L'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion dans le protocole sont listés en annexe 6; une description détaillée des patients sera faite dans la section des résultats (10.3.1.).

10.2.2. Procédure expérimentale

10.2.2.1. Schéma général du déroulé du protocole

Au total, le protocole BacloTox compte 5 visites distinctes (Fig. 132).

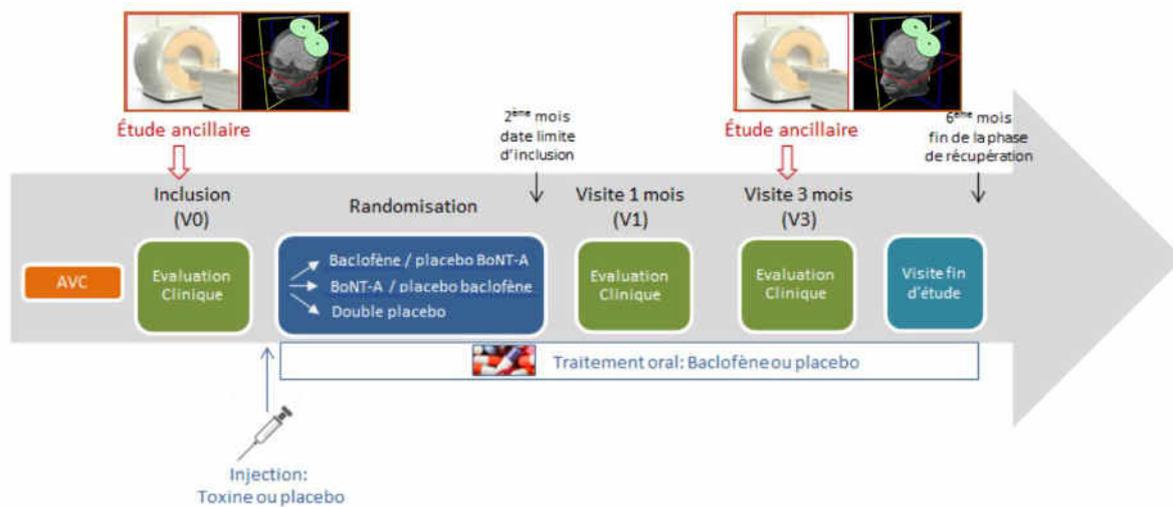


Figure 132. Design du protocole BacloTox.

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur, au maximum 2 mois après l'AVC et entre 2 à 5 jours avant la visite d'inclusion. L'investigateur s'assure de l'éligibilité du patient (critères d'inclusion et de non-inclusion) et recueille le consentement libre, éclairé et écrit de ce dernier. L'investigateur vérifie les résultats du bilan biologique hépatique la formule de numération sanguine.

La randomisation est réalisée a priori c'est à dire avant le démarrage de l'étude en suivant un plan à trois bras (toxine, baclofène, placebo) de type 2 - 2 - 1 respectivement. Ainsi, 3 groupes de patients sont définis a priori :

- ✓ Un groupe toxine botulique et placebo de baclofène
- ✓ Un groupe baclofène et placebo de toxine botulique
- ✓ Un groupe double placebo.

Tous les patients, quel que soit leur groupe, bénéficient d'une prise en charge rééducative quotidienne tout au long du protocole, qui se poursuivra après la fin de l'étude.

La visite d'inclusion, réalisée 2 jours au plus tôt et 5 jours au plus tard après la visite de pré-inclusion est effectuée en hospitalisation dans chacun des centres du protocole. Elle comprend un examen clinique, neurologique et une évaluation de la spasticité, qui sont décrits plus en détail dans le paragraphe sur les procédures d'évaluation.

Le médecin investigateur réalise ensuite les injections intramusculaires et la prescription des comprimés avec respectivement les ampoules et les blisters du lot thérapeutique correspondant au numéro d'inclusion du patient et selon le protocole défini. Le médecin recherche et recueille les éventuels évènements indésirables.

Deux visites de suivis sont effectuées par la suite, une visite à 1 mois et une visite à 3 mois ; au cours desquels une évaluation clinique, neurologique ainsi que le recueil d'évènements indésirables seront effectués.

Enfin, une visite de fin de recherche, s'effectue entre le 4^{ème} et le 6^{ème} mois après l'inclusion dans le cadre d'une consultation programmée habituelle de suivi des hémiplegiques vasculaires. Le médecin investigateur du centre réalise un examen clinique de fin d'étude et s'assure que la période de décroissance progressive de la posologie des comprimés s'est déroulée sans effets indésirables.

Un tableau récapitulatif du suivi patient est représenté en annexe 6 de l'étude 6. Les évaluations en TMS et en IRMf concernant uniquement les patients inclus dans l'étude ancillaire se déroulent à la visite d'inclusion (V0) et à la visite à 3 mois.

10.2.2.2. Procédure d'évaluation à la visite d'inclusion

Evaluation clinique de la motricité

Cette évaluation consiste en l'administration de différentes échelles cliniques qui évaluent des domaines variés. Une évaluation du déficit et de la fonction motrice des membres supérieur et inférieur avec l'administration des échelles de Fugl-Meyer (FMS) et le questionnaire du Rivermead Motor Assessment (RMA), une évaluation globale du handicap avec le score de Rankin et une mesure d'activité fonctionnelle avec l'échelle de Barthel. Une mesure de temps de réaction et d'évaluation analogique (EVA) de la douleur sont également réalisées.

Evaluation clinique de la spasticité

Une évaluation de la spasticité se fait par l'échelle d'Ashworth, qui est l'échelle la plus couramment utilisée pour mesurer l'intensité de la résistance à l'étirement passif. L'échelle de Tardieu (mTS) apparaît comme étant plus précise que l'échelle d'Ashworth dans le sens où elle mesure la résistance à l'étirement à différentes vitesses.

Evaluation clinique des capacités d'imagerie motrice

Cette évaluation se fait à l'aide du KVIQ (Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire). Les différents mouvements sont cotés sur une échelle à 5 points notant la clarté de l'image et l'intensité de la sensation. Le score total et maximal pouvant être obtenu est de 170.

Examen d'IRMf

A l'inclusion, chaque patient réalise un examen d'IRMf à l'unité Inserm ToNIC de l'hôpital Purpan, dans le but d'obtenir le profil d'activation induit par des tâches motrices passives ou d'imagerie motrice d'extension du poignet et le profil de connectivité cérébrale au repos. Les images anatomiques en T1, sont également utilisées pour la neuronavigation lors de

l'examen TMS afin de s'assurer du bon positionnement de la bobine au cours de l'examen et de son bon repositionnement d'une visite à l'autre.

- Le paradigme en IRMf d'activation pour les tâches motrices est le même que celui utilisé dans l'étude méthodologique décrite dans l'étude précédente (§1.2.2 ; 1.2.3 & 1.2.4.). Au total, 4 runs fonctionnels d'activation sont ainsi testés, un run de mouvement passif d'extension du poignet et un run fonctionnel d'imagerie motrice. Chacun de ses deux runs étant répétés deux fois, une avec la main saine, non affectée et une avec la main parétique spastique.

Pour chaque carte cérébrale obtenue, des index d'asymétrie ou de latéralité d'activation (LI) pourront être calculés pour chaque patient. Cet index correspond au rapport entre le nombre de voxels activés au niveau de l'hémisphère ipsilésionnel (« gauche ») et l'hémisphère controlésionnel (« droit ») selon la formule :

$$LI = \frac{Q_{LH} - Q_{RH}}{Q_{RH}}$$

Q_{LH} : représentant un nombre de voxels ou une intensité d'activation au niveau de l'hémisphère gauche, ipsilésionnel.

Q_{RH} : représentant un nombre de voxels ou une intensité d'activation au niveau de l'hémisphère droit, controlésionnel.

Cet index renseigne sur l'étendue de latéralisation de l'activation d'une région cérébrale donnée et sur la dominance hémisphérique au cours d'une tâche donnée ⁵²⁵. L'index d'asymétrie peut donc osciller entre + 1, activation purement controlatérale (comme chez le sujet sain) à - 1, activation purement ipsilatérale.

- Concernant l'IRMf au repos, le patient est allongé dans le scanner avec les yeux ouverts. Il lui est demandé de rester « détendu, éveillé, de ne penser à rien en particulier et de fixer une croix de fixation affichée à l'écran » pendant une durée totale d'acquisition de 10 minutes.

200 volumes de 46 coupes transverses ont été acquises (TE = 30 ms, TR = 2500 ms, angle de flip = 90°, taille de voxel = 3*3*3 mm³, taille de la matrice = 80 * 79) pendant une durée totale d'acquisition de 10 min.

Les images acquises sont prétraitées avec le logiciel SPM12 comme décrit précédemment (étude 5, § 1.2.4.). Le traitement se poursuit ensuite avec la toolbox CONN (version 17a : <http://www.nitrc.org/projects/conn>). Les paramètres de mouvements excessifs ont été estimés en utilisant la toolbox ART (Artifacts detection tools) en appliquant un seuil d'exclusion d'« outliers » pour le signal global supérieur à 3 SD et pour le mouvement supérieur à 1 mm. Les composantes principales du mouvement ainsi que ceux issus de la substance blanche et du LCR ont été estimés et exclus en utilisant la méthode de correction « aCompCor » intégrée dans la toolbox CONN. Un filtre temporel entre 0.008 et 0.09 Hz a

été appliqué au signal BOLD résiduel afin de minimiser le bruit haute fréquence et les dérives de signal basse fréquence. Au niveau individuel, les paramètres de réaligement, les « outliers » ainsi que l'effet de la session ont été inclus en tant que covariables de premier niveau. Des analyses « seed - to - voxels » ont été réalisées afin d'étudier la connectivité fonctionnelle (CF) entre des régions motrices et tous les autres voxels du cerveau. Des régressions linéaires entre les résultats de connectivité fonctionnelle et les scores de déficit moteur (FMS) et de spasticité (mTS) ont été également réalisées, nous permettant d'obtenir des valeurs de β (représentant la pente de la droite de régression entre les valeurs de connectivité fonctionnelle et les scores cliniques). Un seuil à $p < 0.001$ au niveau de l'intensité du voxel et $p\text{-FDR} < 0.05$ au niveau du cluster sont appliqués sur l'ensemble des analyses.

Les coordonnées des régions cérébrales dans l'espace MNI ainsi que les valeurs de t et de β de corrélation sont rapportées dans des tableaux en annexe 6.

Evaluation électrophysiologique

Des paramètres électrophysiologiques reflétant l'état d'excitabilité du cortex moteur primaire, sont obtenus grâce à des enregistrements électromyographies (EMG) du muscle Extensor Carpi Radialis (ECR) déficitaire après stimulation TMS à V0 et V3. Les enregistrements EMG de surface se font en utilisant des électrodes de surface placés au niveau du corps musculaire. Une *interface CED 1902 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Angleterre)* contrôlée par le logiciel *Signal6* est utilisée pour l'acquisition et le traitement des signaux bruts. Les signaux sont amplifiés (*3000) et filtrés (application filtre passe bas à 1000 Hz) sur une durée de 70 ms et à une fréquence d'échantillonnage à 4000 Hz. Les fichiers sont enregistrés pour leur analyse ultérieure.

Des mesures de PEM sont réalisées. Du fait de l'impossibilité de mesurer un seuil moteur (RMT) chez la majorité de nos patients à la visite d'inclusion vue leur faible niveau d'excitabilité, nous choisissons l'intensité de stimulation magnétique permettant d'obtenir un PEM mesurable et stable pour un patient donné. La même intensité sera utilisée à V3.

Des courbes en intensité (CI) sont également mesurées. Cette technique consiste à appliquer une stimulation magnétique au niveau du « hot spot » du muscle, avec des intensités croissantes exprimées en fonction du pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur (allant de 40 à 100% du MSO, Maximum Stimulator Output). Elle permet d'établir une courbe des variations de la surface du PEM du muscle étudié en fonction de l'intensité de stimulation. Les mesures sont réalisées avant et après chaque intervention.

Etant donné la nature polyphasique du muscle ECR, des surfaces redressées et non pas des amplitudes de PEM sont calculées. Que cela soit pour les mesures de PEM ou de CI, 10 mesures de PEM consécutives sont réalisées pour chaque intensité de stimulation. Chaque PEM est centré, rectifié et sa surface est mesurée en utilisant le logiciel *Signal6*. Pour chaque intensité, une moyenne des dix surfaces est calculée résultant en une mesure de PEM par intensité.

10.3. Résultats préliminaires

10.3.1. Description de la population

A ce jour, 133 patients ont été inclus dans l'étude clinique dont 18 dans l'étude ancillaire. Quatre patients ont présenté un hématome sous-cortical et 14 un infarctus cérébral cortical et/ou sous-cortical depuis une durée moyenne de 5.8 semaines (min - max : 4 - 9). Une carte d'étendue lésionnelle a pu être réalisée à partir des T1 obtenus avec 17 patients étant donné qu'un patient n'a pas pu réaliser l'examen IRM. Les images des patients avec des lésions touchant l'hémisphère droit (4 / 17) ont été « flippées » à gauche dans un but de comparaison. On observe une large distribution des lésions sur l'ensemble du cerveau avec des lésions affectant des régions corticales, sous-corticales et cérébelleuses.

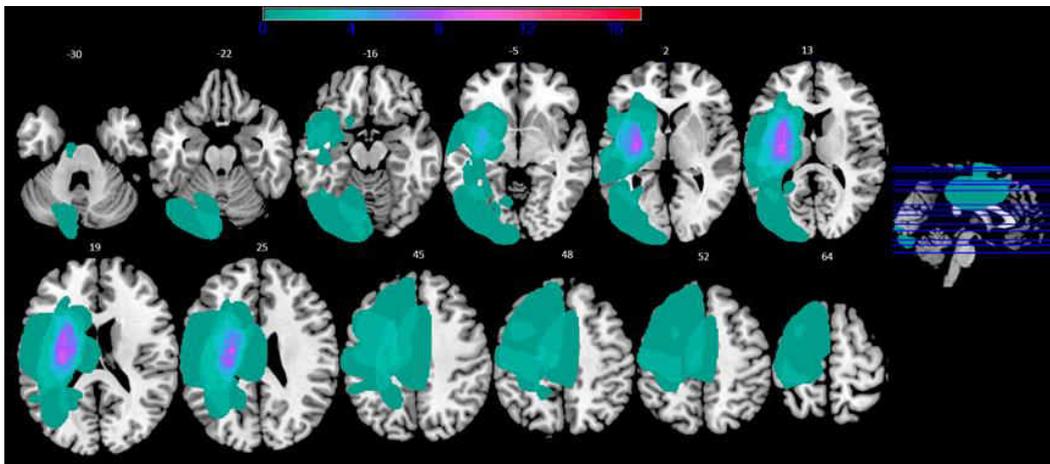


Figure 133. Carte cérébrale de superposition des lésions.

Le Score de Fugl-Meyer moyen du groupe, permettant une appréciation du déficit moteur, est égal à $43 \pm 26.9 / 100$ (min - max : 12 - 96). Le score total moyen à l'échelle de Tardieu (mTS) = $9.4 \pm 2.4 / 16$ (min - max : 5 - 14). Le KVIQ (Kinesthetic and Visuel Imagery Questionnaire) permet d'obtenir un indice de la capacité d'un individu à imaginer différents mouvements par visualisation ou kinesthésie. Le score moyen étant de $98 \pm 31.40 / 170$ (min - max : 43 - 163). Une description détaillée de l'ensemble des résultats obtenus par les patients à l'évaluation clinique est retrouvée dans le tableau1.

Id. Patient	Age (année)	Sexe F : Femme H : Homme	Délai post- AVC (Semaine)	Hémisphère Lésé D : Droit G : Gauche	Type AVC I : Ischémique H : Hémorragique	NIHSS (/34)	FMS (/100)	KVIQ(/170)	mTS (/16)	AshS (/16)	RMA (/38)	BI (/100)	Rankin (0-5)	RT (ms)	EVA (/10)
01	45	F	5	D	I	16	12	76	11	11	2	5	5	683	3
02	28	F	8	G	I	6	36	73	11	9	21	100	3	427	2
03	38	M	5	D	I	9	23	119	12	10	7	50	4	646	0
04	57	M	6	D	H	7	28	135	12	4	9	65	4	559	0
05	69	M	4	G	I	7	32	109	12	9	10	60	4	729	0
06	64	M	8	G	H	10	18	48	7	3	6	20	4	660	4
07	47	M	9	G	I	4	96	95	7	4	36	100	2	391	0
08	73	M	5	D	I	3	90	108	5	2	36	90	2	514	0
09	77	F	5	D	H	3	80	116	7	3	23	60	3	777	0
10	47	M	6	D	I	9	41	43	14	4	13	55	4	479	0
11	60	M	7	D	I	4	37	99	8	5	12	80	4	430	0
12	52	M	4	D	I	7	28	56	10	4	7	45	4	630	0
13	26	M	5	D	I	2	80	136	10	6	30	95	2	334	0
14	68	M	4	D	I	6	53	83	8	6	13	70	4	436	0
15	69	M	4	G	I	3	20	163	9	10	5	45	4	426	0
16	54	M	6	D	I	11	17	105	7	3	7	50	4	476	0
17	75	F	8	D	H	5	56	97	9	6	7	30	4	585	1
18	74	F	6	D	I	13	22	103	11	3	1	30	4	757	0

Tableau 7. Tableaux descriptifs de la population de patients inclus dans le protocole.

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale score, scores à la pré-inclusion des patients dans le protocole ; FMS : Fugl-Meyer Score ; KVIQ : Kinesthetic & Visual Imagery Questionnaire ; mTS: Score à l'échelle de Tardieu ; AshS : score à l'échelle d'Ashworth ; RMA : score à l'échelle du Rivermed Motor Assessment ; BI : Index de Barthel ; Rankin : Score de Rankin ; RT : Temps de réaction ;EVA : échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur

10.3.2. Résultats de neuroimagerie

10.3.2.1. *Pattern d'activation cérébrale*

Les cartes cérébrales d'activation obtenues dans les différentes conditions sont représentées dans les figures 134 et 135. A des fins exploratoires et de comparaison entre les différentes conditions, un seuil à $p < 0.05$ non corrigé ($k = 10$) a été appliqué (figures). Un seuil à $p < 0.05$ corrigé par la méthode de Bonferroni-Holm a été ensuite appliqué afin de décrire les régions significativement activées (tableaux en annexe 6).

Lors du mouvement passif

Le mouvement passif d'extension de la main saine des patients spastiques inclus entraîne l'activation étendue du réseau sensorimoteur. Ainsi, on observe une activation majeure de S1M1 droit controlésionnel, du cervelet ipsilésionnel, de la SMA et du gyrus cingulaire ainsi que des régions des gyri frontaux et pariétaux (40, 7). On observe également l'activation d'autres régions non sensorimotrices notamment des régions temporales (BA21) (Fig. 134A).

Le mouvement passif de la main affectée spastique entraîne l'activation intense et bilatérale du réseau sensorimoteur avec notamment l'activation du cortex sensorimoteur (S1M1), du cervelet et de régions insulaires (BA13) et temporales (Fig. 134B).

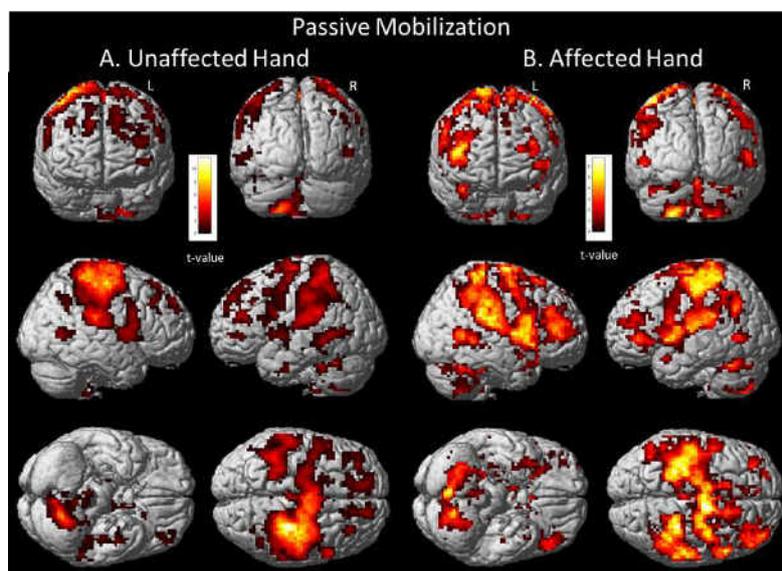


Figure 134. Cartes d'activation cérébrale dans la condition mouvement passif de la main saine (A) et de la main affectée, spastique (B).

Lors du mouvement imaginé

Le mouvement imaginé d'extension de la main saine des patients après leur AVC entraîne l'activation étendue et bilatérale du réseau sensorimoteur. On observe l'activation du cervelet majoritairement postérieure, du gyrus frontal médial (SMA et le gyrus cingulaire),

de régions du cortex sensorimoteur (S1M1) et du lobule pariétal inférieur (IPL, BA40) (Fig. 135A).

L'imagination de la main affectée entraîne un pattern d'activation similaire mais plus étendu au niveau de cortex sensorimoteur ipsilésionnel et controlésionnel et des régions frontales médiales (SMA, gyrus cingulaire médian) et supérieures (BA47, 44). Le cervelet semble cependant moins activé en comparaison avec la main saine (Fig. 135B).

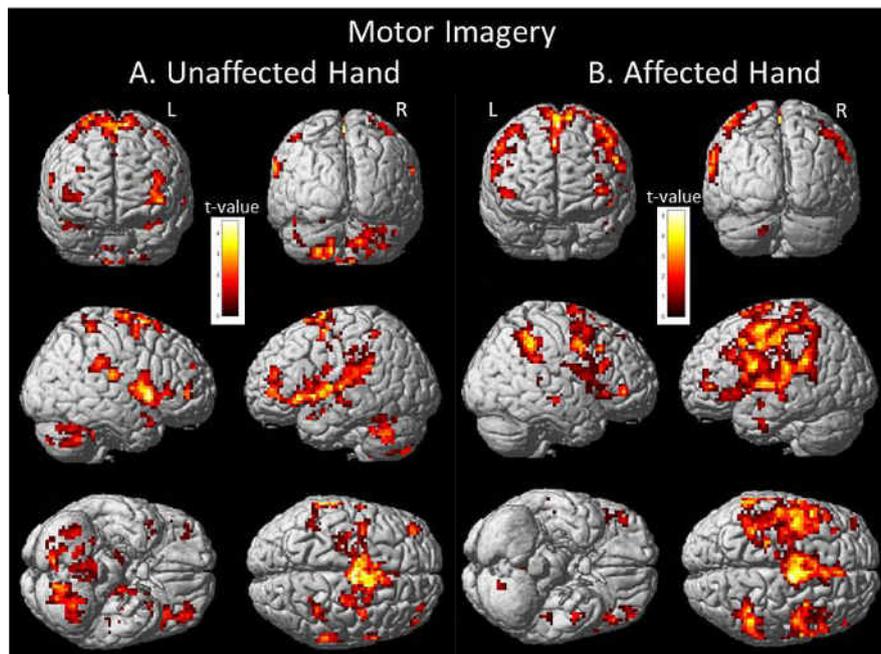


Figure 135. Cartes d'activation cérébrale dans la condition mouvement imaginé de la main saine (A) et de la main affectée, spastique (B).

10.3.2.2. Résultats des analyses en connectivité fonctionnelle

Des analyses de connectivité fonctionnelle (CF) de type « seed-to-voxels » ont pu être réalisées sur les images obtenues en IRMf au repos. Des corrélations ont été réalisées à partir des résultats de connectivité fonctionnelle de régions cérébrales ipsilésionnelles, les scores moteurs (Fugl-Meyer score, FMS) et de spasticité (modified Tardieu scale score, mTS) obtenus à l'inclusion.

La connectivité fonctionnelle existante entre le M1 ipsilésionnel et le cervelet ipsilésionnel est positivement corrélée aux FMS des patients inclus. Plus le FMS est élevé, plus la CF entre ces deux régions est importante ($\beta = 0.0053$, $T(15) = 5.25$, $p < 0.001$).

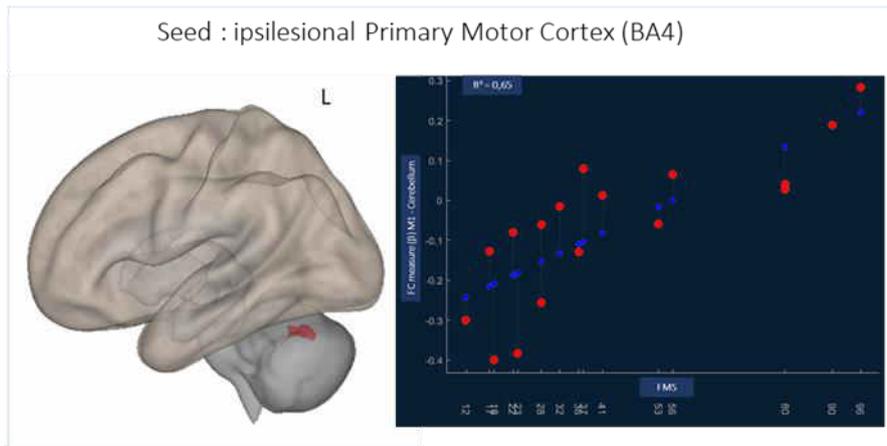


Figure 136. Résultat de la régression linéaire entre la connectivité fonctionnelle du cortex moteur primaire (M1) ipsilésionnel et les scores à l'échelle du Fugl-Meyer (FMS).

De même, plus le FMS est élevé, plus la connectivité fonctionnelle entre le lobule pariétal inférieur (IPL, BA40) ipsilésionnel est augmentée avec le cervelet ($\beta = 0.0043$, $T(15) = 6.64$, $p < 0.001$) et le putamen ($\beta = 0.0052$, $T(15) = 6.98$, $p < 0.001$) controlésionnels.

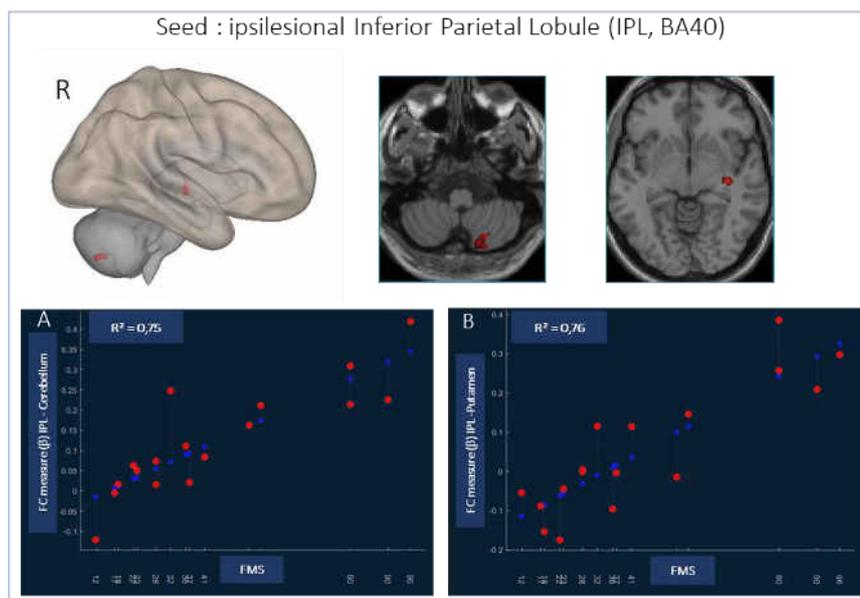


Figure 137. Résultat de la régression linéaire entre la connectivité fonctionnelle du lobule pariétal inférieur (BA40) ipsilésionnel et les scores à l'échelle du Fugl-Meyer (FMS).

Concernant la spasticité, sa sévérité est associée à une diminution significative de la connectivité fonctionnelle entre le noyau caudé ipsilésionnel et le cortex premoteur (PMC, BA6) ipsilésionnel (Fig. 138 : $\beta = 0-0.047$, $T(15) = -6.83$, $p < 0.001$).

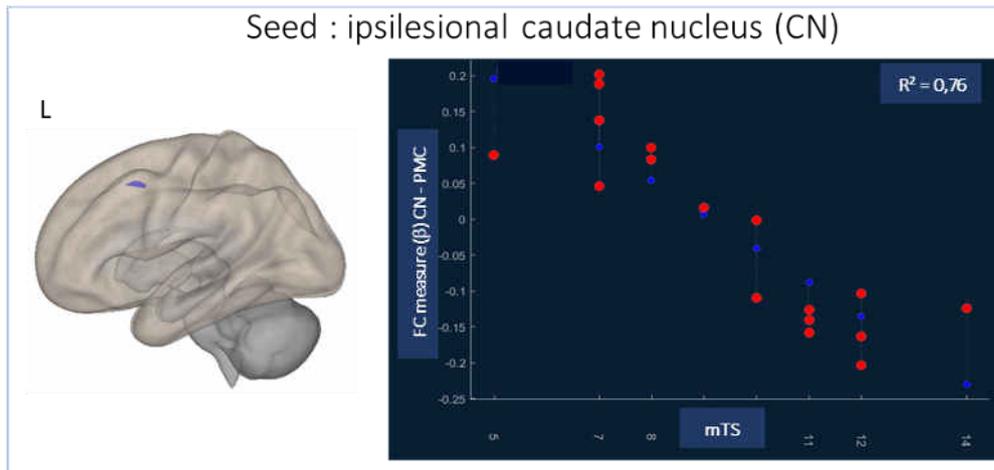


Figure 138. Résultat de la régression linéaire entre la connectivité fonctionnelle du noyau caudé (CN) ipsilésionnel et les scores à l'échelle de spasticité de Tardieu (mTS).

10.3.3. Recherche de corrélation

Toujours dans un but exploratoire, des corrélations ont été effectuées entre les différents scores cliniques, les résultats en TMS (PEM) et en neuroimagerie (LI).

La sévérité de la spasticité évaluée avec l'échelle de Tardieu (mTS) est associée à la sévérité du déficit moteur global évalué par l'échelle du Fugl-Meyer ($F_{1,16} = 4.5$, $p < 0.04$, $R^2 = 0.22$).

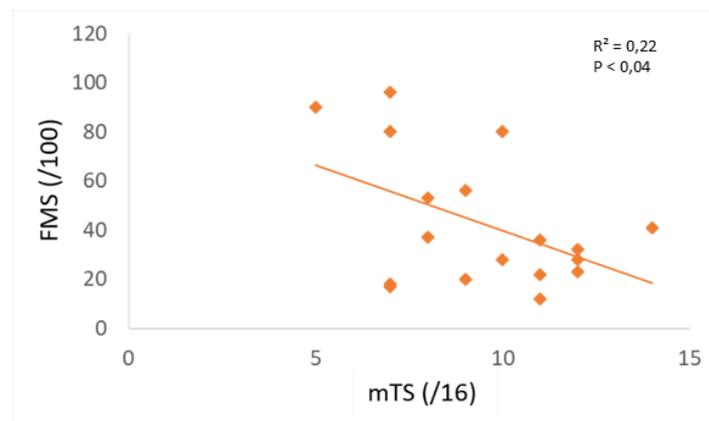


Figure 139. Corrélation entre les scores obtenus aux échelles du Fugl-Meyer (FMS) et de spasticité de Tardieu (mTS).

Les résultats significatifs ($F_{1,15} = 6.9$, $p < 0.019$, $R^2 = 0.31$) de la corrélation entre l'index d'asymétrie mesuré sur le cervelet et les FMS, révèlent que les patients les moins déficitaires semblent avoir une activation de leur cervelet plus latéralisée du côté ipsilatéral. Il ne semble pas y avoir de règle concernant les patients les plus lourds.

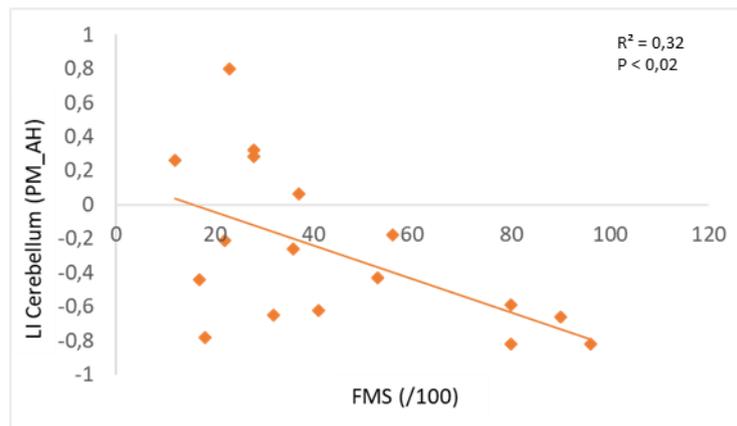


Figure 140. Corrélation entre l'index d'asymétrie mesuré sur l'activation du cervelet lors du mouvement passif de la main affectée (LI cerebellum PM_AH) et les scores de déficit moteur (FMS).

Enfin, une tendance à la corrélation semble exister entre l'excitabilité corticospinale mesurée par TMS et la latéralisation d'activation du S1M1. En effet, les patients avec un niveau d'excitabilité corticospinale plus important révélé par des mesures de PEM plus élevées ont une activation du S1M1 latéralisée en ipsilésionnel.

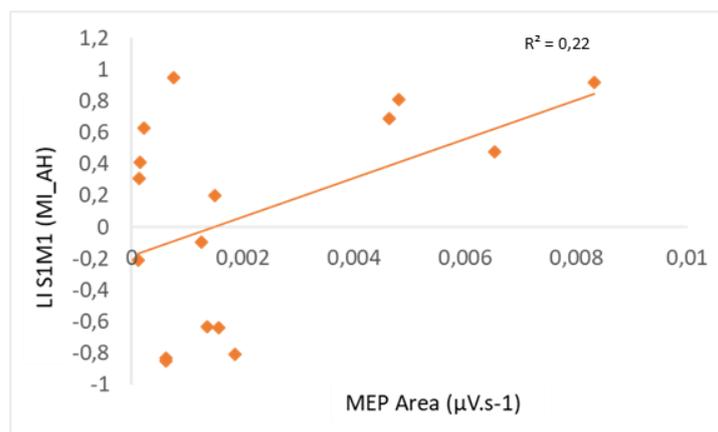


Figure 141. Corrélation entre l'index d'asymétrie mesuré sur l'activation du cervelet lors du mouvement passif de la main affectée (LI cerebellum PM_AH) et les scores de déficit moteur (FMS).

10.4. Discussion et perspectives

Le protocole BacloTox a pour but de tester et de comparer les effets de médicaments anti-spastiques (la toxine botulique de type A et le Baclofène) sur la récupération motrice de patients victimes d'AVC. L'étude étant en cours, des données préliminaires obtenues ont pu être analysées afin de donner le profil de ces patients spastiques à leur inclusion dans le protocole, c'est-à-dire à moins de deux mois de leur AVC.

On retrouve ainsi que la sévérité de la spasticité est associée à la sévérité du déficit moteur. Ce résultat confirme la pertinence de l'objectif de ce protocole. En effet, on pourrait imaginer qu'un traitement qui serait efficace pour diminuer la spasticité permettrait une meilleure récupération motrice ultérieure. Une étude a pu en effet mettre en évidence que la

diminution de la spasticité au niveau du bras est associée avec une amélioration significative de sa fonctionnalité ⁶⁶⁹. Une méta-analyse récente n'arrive pas à conclure sur l'existence de réels bénéfices de la toxine botulique sur la fonction du membre supérieur des patients et met en évidence sa possible efficacité en injections répétées chez des patients à fort potentiel de récupération ⁶⁷⁰.

Cette corrélation du déficit moteur évalué avec l'échelle du Fugl-Meyer est retrouvée uniquement avec l'échelle de Tardieu et pas avec les résultats obtenus avec l'échelle d'Ashworth. Ce résultat est en faveur du fait que l'échelle d'Ashworth n'est pas une échelle de spasticité pure et que celle de Tardieu serait ainsi plus adaptée pour évaluer la spasticité de patients victimes d'AVC ^{163,164}.

Les résultats en IRMf d'activation viennent confirmer les patterns habituellement retrouvés dans la littérature sur l'AVC à part le fait que l'activation lors du mouvement passif de la main affectée est étrangement bilatérale par rapport aux études antérieures sur ce type de mouvement ²³⁸. Ceci pouvant s'expliquer par l'hétérogénéité de localisation lésionnelle de notre population par rapport à ceux de l'étude de Dechaumont-Palacin et collaborateurs dont les patients étaient sous-corticaux. On retrouve ainsi ce pattern d'activation plus bilatérale lors de mouvements passifs et imaginés de la main affectée en comparaison avec la main saine ^{14,83,92}. Des études ont évalué les effets de la toxine botulique sur le pattern d'activation lors de mouvement exécuté ou imaginé de patients AVC et ont retrouvé une diminution de l'activation globale et une re-latéralisation de l'activation de régions motrices après injections de toxine ^{84,85,102,240,671}. Ces changements d'activité cérébrale étant associés à une diminution des symptômes de spasticité ²⁴¹.

Les patients les moins déficitaires du point de vue déficiences motrices ont une activation du cervelet qui est plus latéralisée du côté ipsilatéral à la main en mouvement. Ceci appuie l'hypothèse selon laquelle un retour à un profil plus normalisé de l'activation cérébrale, du moins cérébelleuse est en faveur d'une meilleure récupération motrice des patients post-AVC ¹³.

Concernant la spasticité, une corrélation négative a été retrouvée entre la connectivité fonctionnelle du noyau caudé avec le cortex prémoteur (PMC) et les scores de spasticité à l'échelle de Tardieu. En effet, plus la connectivité fonctionnelle entre ces régions diminue, plus la spasticité est importante. Une étude a permis de mettre en évidence que des lésions au niveau notamment des ganglions de la base et de certains faisceaux de substance blanche étaient associés à une spasticité sévère ⁶⁷². Les ganglions de la base sont importants dans le contrôle moteur et ont des connexions bidirectionnelles avec les régions motrices et notamment le cortex prémoteur ⁶⁷³. Le noyau caudé est lésé chez un nombre important de nos patients (Cf. Fig. 133), ce qui pourrait expliquer sa diminution de connectivité fonctionnelle avec le PMC et donc la facilitation de l'apparition de symptômes de spasticité.

Ainsi, l'ensemble des résultats nous permettent déjà d'avoir le profil des patients spastiques à la phase subaiguë de leur AVC. Un nombre plus important de patients reste encore à inclure dans l'étude qui va permettre de confirmer ou non les résultats préliminaires obtenus ainsi que d'étudier et de comparer les effets des traitements de la spasticité sur l'ensemble des paramètres cliniques, électrophysiologiques et en neuroimagerie. De plus, des examens

en IRM de tenseur de diffusion sont également réalisés par les patients inclus. Ceci nous permettra d'avoir un indicateur supplémentaire sur les origines de la spasticité et de confirmer l'implication de faisceaux alternatifs tel que le faisceau réticulospinal dans la spasticité¹⁰⁸.

PARTIE IV
DISCUSSION
&
PERSPECTIVES

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Au cours de ma thèse, j'ai pu travailler sur différents protocoles cliniques ; chacun des protocoles m'a permis de tester un outil d'évaluation ou une intervention thérapeutique spécifique. Ces travaux ont un but d'application dans l'évaluation et la rééducation des déficits moteurs du membre supérieur de patients victimes d'AVC. Ils se sont inscrits ainsi dans la continuité des travaux de l'équipe se focalisant sur les thérapeutiques après lésion cérébrale et leurs corrélats cérébraux.

Outils d'évaluation

Grâce aux études de *réalité virtuelle (étude 1)* et *pharmacologique (étude 4)*, nous avons pu confirmer le potentiel des techniques de neuroimagerie fonctionnelle, à savoir l'*IRMf d'activation* et *au repos* à mettre en évidence l'effet neuromodulateur cérébral d'un stimulus virtuel ou d'une molécule pharmacologique de type IRSN chez des sujets sains. Ceci a tout son intérêt étant donné que ces techniques sont en mesure d'identifier les corrélats cérébraux de l'effet d'une intervention donnée. Elles permettent donc de mettre en évidence des biomarqueurs de l'efficacité/inefficacité d'une intervention thérapeutique spécifique mais également montrent des cibles thérapeutiques cérébrales utiles dans les études sur la récupération et la rééducation post-AVC ^{47,541,674}.

L'*IRMf d'activation*, a été également utilisée dans l'étude *MIPAS (étude 2)*. Les résultats des analyses ont permis de révéler le profil d'activation et de connectivité fonctionnelle de l'imagerie motrice chez des patients victimes d'AVC. Ces derniers sont similaires à ceux obtenus lors des mouvements passifs et exécutés et confirment sa pertinence d'utilisation chez des patients aux déficits sévères ^{83,540}. Cette technique s'est révélée être également un outil supplémentaire pour évaluer la compliance d'un patient à réaliser de l'IM ^{530,675} et pourrait permettre d'avoir des informations sur la stratégie d'IM utilisée individuellement ⁵³⁵. De plus, les analyses de connectivité fonctionnelle cérébrale ont permis de mettre en évidence que la connectivité fonctionnelle du cortex prémoteur ipsilésionnel pourrait être un facteur pronostic intéressant dans l'AVC ⁴³⁵.

Dans *MIPAS*, nous avons fait le choix d'utiliser des *mesures instrumentales d'amplitudes articulaires* à l'aide d'un goniomètre électronique pour l'évaluation de la motricité de la main des patients AVC inclus. Cette évaluation était considérée comme donnant des informations plus précises sur la motricité en comparaison avec des échelles cliniques ^{173,566}. L'utilisation de cet outil nous a permis de mettre en évidence un effet moteur de sessions de rééducation courtes (15 minutes) ; chose qui n'a pas été possible dans d'autres études évaluant l'effet d'interventions similaires par des échelles cliniques ou des tests évaluant l'apprentissage ^{125,565}. Ces résultats nous ont confortés dans l'idée que les échelles cliniques peuvent ne pas être assez sensibles pour mettre en évidence des améliorations ou des effets plus discrets d'interventions thérapeutiques ponctuelles ^{570,587}. De plus, la dissociation des effets électrophysiologiques et moteurs observés dans cette étude posent la question de la pertinence d'utilisation des mesures d'excitabilité corticospinale pour évaluer les effets d'une thérapeutique ciblant la motricité.

Ces derniers résultats sont en accord les recommandations actuelles, à savoir l'utilisation de mesures cinématiques pour une évaluation plus précise et adaptée des déficits et de la

récupération après une pathologie neurologique telle que l'AVC ^{190,197,570}. L'étude 3 a été conçue afin d'évaluer les propriétés psychométriques de mesures cinématiques obtenues à l'aide d'une orthèse de rééducation, l'Armeo®Spring. Nous avons ainsi pu mettre en évidence la reproductibilité et la validité de *mesures cinématiques*. Les paramètres « jerk » et « vitesse moyenne » semblent pertinents pour évaluer les déficits et les performances motrices; le « nombre de pics de vitesse » et la « durée de l'exercice » semblant être, eux, plus adaptés pour évaluer l'effet d'une intervention thérapeutique donnée sur les processus d'apprentissage. Les résultats de cette étude donnent ainsi des arguments en faveur de la pertinence d'utilisation de cet outil et des exercices d'évaluation qu'il propose, notamment l'exercice « capture horizontale », comme outil d'évaluation de patients victimes d'AVC. Cette évaluation peut se faire en complément de mesures cliniques, instrumentales, électrophysiologiques et/ou en neuroimagerie.

Outils de rééducation

L'équipe a mis en place le protocole MIPAS aux vues des résultats négatifs de l'essai CIPASS (effets de sessions répétées de la PAS chez l'hémiplégique après AVC, ⁵⁶⁵) et des données de la littérature en faveur du bénéfice potentiel d'un couplage d'une technique de SCNI à une technique de rééducation ou à un traitement pharmacologique ⁶⁷⁶. Ce protocole avait pour objectif de tester les effets d'une session associant une technique de SCNI, la PAS à des *exercices d'IM* sur l'excitabilité et la motricité de membre supérieur de patients victimes d'AVC. Nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes d'effet électrophysiologique ou moteur de cette association en comparaison avec chacune des interventions prises séparément. Par contre, une session de 15 minutes d'*exercices d'IM* associée à de la placeboPAS a été capable d'entraîner une augmentation de l'excitabilité corticospinale visible à 25 et 35 minutes après la fin de la session ; les sessions « PAS seule » et « PAS +IM » ont induit une facilitation motrice de la main parétique des patients visibles juste après la fin de la stimulation et se maintenant jusqu'à 30 minutes post-stimulation pour la session PAS. L'absence d'effet sur l'excitabilité corticospinale de l'association des deux interventions peut être expliquée par le potentiel effet d'interaction homéostatique qui a pu se mettre en place, induisant ainsi une saturation voire une inversion des mécanismes de LTP normalement induits ²⁹⁹. Une session de 15min d'IM seule ne semble pas suffisante pour induire un effet moteur. De plus, grâce à MIPAS, nous avons pu mettre en évidence que les patients avec des lésions sous-corticales et un bon niveau moteur semblent plus sensibles aux effets facilitateurs du PAS. Ce résultat pourrait expliquer l'absence d'effets observée dans CIPASS. Néanmoins, cette analyse simplificatrice ne tient vraisemblablement pas compte d'autres facteurs primordiaux qui expliqueraient pourquoi certains patients avec ces critères sont ou non répondeurs.

D'autres interventions thérapeutiques ont pu être testées lors de ma thèse et ont démontré des effets modulateurs cérébraux chez des sujets sains. Ces effets modulateurs ont été induits par l'*action/observation et imitation d'une main en mouvement dans un environnement virtuel* (EV) (résultats donnant lieu à un article publié dans une revue internationale, ⁶⁷⁷) et une *molécule pharmacologique de type IRSN*, qui sont présentés dans les *études 1 et 4* respectivement. Dans la première, une main en mouvement présentée dans un environnement virtuel a été capable de moduler l'activation de régions cérébrales motrices ainsi que des régions appartenant au MNS, AON et DMN. Cette modulation cérébrale était similaire à celle observée avec une main réelle. Cette étude nous a permis de confirmer la pertinence d'utilisation de

paradigmes de stimulations en RV dans la rééducation de déficits moteurs comme après un AVC et ainsi d'en développer un, utilisant cette main en mouvement dans lors d'une séance de rééducation motrice. Des résultats préliminaires prometteurs ont pu être obtenus chez des patients très déficitaires. Concernant l'étude évaluant l'effet d'une molécule type IRSN sur la connectivité cérébrale de sujets sains, on a pu mettre en évidence des effets neuromodulateurs de l'activité et de la connectivité fonctionnelle de régions cérébrales motrices. Ces résultats permettent d'envisager de tester cette molécule en dose chronique et d'en observer ses effets comportementaux, ceci dans le but d'y trouver une pertinence d'utilisation dans la rééducation motrice chez les patients victimes d'AVC.

Enfin, un protocole multicentrique est en cours qui a pour objectif d'évaluer et de comparer les effets de deux *médicaments anti-spastique (Baclofène et Toxine Botulique de type A)* sur la récupération motrice de patients hémiparétiques spastiques après un AVC. Dans ce protocole *BacloTox* (étude 6), une évaluation multidimensionnelle des patients est réalisée ; évaluation clinique à l'aide d'échelles validées, électrophysiologique en TMS par des mesures de PEM et CI et en neuroimagerie par des paramètres obtenus à partir d'images acquises lors d'IRMf d'activation, au repos mais également *d'IRM structurelles par une analyse DTI*. L'objectif principal de cette étude reste de mettre en évidence le potentiel bénéfique d'un traitement plutôt que l'autre sur la récupération motrice mais un des objectifs secondaires sera de savoir si les données obtenues avec les différents outils d'évaluation donnent des informations similaires, complémentaires ou contradictoires.

Limites de ce travail et perspectives

Malgré les résultats prometteurs de l'ensemble de ces études, certaines limites sont à discuter.

Dans le protocole *MIPAS*, 3 sessions ont été testées et nous n'étions pas en mesure de proposer une session « double placebo » étant donné que les patients inclus étaient en cours de rééducation et nous ne pouvions pas nous permettre de proposer une session ou aucune intervention thérapeutique n'était administrée. De plus l'ajout d'une session proposant un placebo de l'IM (imagerie mentale d'un objet par exemple) aurait permis de montrer que les effets observés étaient spécifiques à l'imagination d'un mouvement et non du processus cognitif de manière générale. De plus, nous avons utilisé des mesures centimétriques et la réponse PEM observée à la suite de la stimulation TMS pour le choix de la zone à stimuler. Une analyse des données enregistrées grâce à la neuronavigation utilisant les T1 individuels, permettrait de savoir si nous avons stimulé au bon endroit et d'en déduire une explication pour les effets observés et de mieux appréhender l'effet chez les répondeurs et non répondeurs.

Enfin, les patients inclus dans cette étude étaient à des phases différentes de leur récupération. Certains étaient en phase subaiguë et d'autres à la phase chronique (> 6 mois post-AVC). Étant donné l'importance des phénomènes de réorganisation cérébrale qui se déroulent pendant la récupération ^{123,678}, on pourrait penser que les résultats seraient différents en fonction des sous-groupes. Néanmoins, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les effets observés et le délai post-AVC.

Concernant l'étude 3, sur les paramètres cinématiques obtenus avec l'orthèse de rééducation Armeo®Spring. La tâche utilisée à savoir, « capture horizontale », qui consistait à bouger son bras dans un plan horizontal afin d'attraper la boule n'était pas très intuitive pour les

patients et considérée comme difficile. Ceci était lié au fait que des mouvements dans le plan horizontal représentait à certains moments des mouvements dans le plan vertical à l'écran. Ainsi, on ne peut pas exclure le fait que l'effet d'apprentissage existant et qui perdure le long des essais pourrait être dû à la difficulté de la tâche ; effet qui serait potentiellement absent ou diminué dans le cas d'utilisation d'une autre tâche plus intuitive ou écologique. De plus, nous avons choisi d'étudier certains paramètres cinématiques après examen de la littérature. De nombreux autres paramètres auraient pu être calculés comme par exemple, la « vitesse de mouvement » qui est un paramètre pertinent et recommandé dans l'évaluation post-AVC⁵⁹⁵. Ce paramètre pourrait être facilement calculable lors d'une analyse 'trajectoire individuelle' prévue dans ce travail. Ceci nous permettrait de savoir si les effets observés sont les mêmes que ceux obtenus en faisant une moyenne sur l'ensemble de l'exercice. Les mêmes analyses sont également prévues en cinématiques 3D afin de voir le lien existant entre les deux types d'évaluation cinématique.

Enfin, concernant les études effectuées chez des sujets sains, l'âge des participants inclus était en moyenne inférieur à celui de patients victimes d'AVC et l'effectif des études reste réduit pour conclure à un effet généralisable. La question reste posée de savoir si on obtiendrait les mêmes résultats avec un plus grand nombre de sujets plus âgés et surtout chez des patients après lésion cérébrale. La limite d'effectif concerne aussi les protocoles *MIPAS* et *Armeo®Spring*, pour lesquels les résultats seraient peut-être moins variables si la taille de l'échantillon était augmentée.



PARTIE V
RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : Rapport à Madame la ministre de la santé et des sports. 2009:209.
2. de Pouvourville G. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2016;8(2):161-168. doi:10.1016/S1878-6480(16)30330-5.
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Review) Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2014,. 2014;(7). doi:10.1002/14651858.CD000213.pub3.Copyright.
4. Daviet JC, Dudognon PJ, Salle JY, Lissandre MJP, Borie RMJ. Rééducation des accidentés vasculaires cérébraux . Bilan et prise en charge. 2010;(6574).
5. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76(5):406-412. doi:10.1016/S0003-9993(95)80568-0.
6. Zeiler SR, Krakauer JW. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(6):609-616. doi:10.1097/WCO.0000000000000025.
7. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke.* 2017;12(5):444-450. doi:10.1177/1747493017711816.
8. Stein J. Motor recovery strategies after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2004;11(2):12-22. doi:10.1310/RK4A-6ETG-K8RL-3XA7.
9. Max O-C, Sharon N, Ambrosch K, Bovend'Eerd T, Koenig S, Lange B. Emerging Therapies in Neurorehabilitation: Virtual reality. In: Springer-Verlag, ed. *Biosystems & Biorobotics*. Vol 10. Biosystems. Gothenburg, Sweden; 2016:251-272. doi:10.1007/978-3-319-24901-8.
10. Mazzoleni S, Filippi M, Carrozza MC, Posteraro F, Puzzolante L, Falchi E. Robot-aided therapy on the upper limb of subacute and chronic stroke patients: A biomechanical approach. In: *2011 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics*. IEEE; 2011:1-6. doi:10.1109/ICORR.2011.5975422.
11. Dionísio A, Duarte IC, Patrício M, Castelo-Branco M. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;27(1):1-31. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008.
12. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(6):639-643. doi:10.1097/WCO.0b013e32831897a3.
13. Loubinoux I, Dechaumont-Palacin S, Castel-Lacanal E, et al. Prognostic value of fMRI in recovery of hand function in subcortical stroke patients. *Cereb Cortex.* 2007;17(12):2980-2987. doi:10.1093/cercor/bhm023.
14. Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, et al. A longitudinal fMRI study: In recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage.* 2004;23(3):827-839. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.058.
15. Golestani A-M, Tymchuk S, Demchuk A, Goodyear BG, Group V-2 S. Longitudinal Evaluation of Resting-State fMRI After Acute Stroke With Hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(2):153-163. doi:10.1177/1545968312457827.
16. Schmidt-Wilcke T, Ichesco E, Hampson JP, et al. Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *NeuroImage Clin.* 2014;6:252-261. doi:10.1016/j.nicl.2014.09.007.
17. Sivan M, O'Connor RJ, Makower S, Levesley M, Bhakta B. Systematic review of outcome measures used in the evaluation of robot-assisted upper limb exercise in stroke. *J Rehabil Med.* 2011;43(3):181-189. doi:10.2340/16501977-0674.
18. Santisteban L, Térémetz M, Bleton J-P, Baron J-C, Maier MA, Lindberg PG. Upper Limb Outcome Measures Used in Stroke Rehabilitation Studies: A Systematic Literature Review. *PLoS One.* 2016. doi:10.1371/journal.pone.0154792.
19. Colombo R, Pisano F, Micera S, et al. Assessing Mechanisms of Recovery During Robot-Aided Neurorehabilitation of the Upper Limb. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22(1):50-63. doi:10.1177/1545968307303401.
20. Yong Jo J, Lee A, Su Kim M, et al. Prediction of Motor Recovery Using Quantitative Parameters of Motor Evoked Potential in Patients With Stroke. *Ann Rehabil Med Orig Artic Ann Rehabil Med.* 2016;40(5):806-815. doi:10.5535/arm.2016.40.5.806.
21. Liu H, Au-Yeung SSY. Reliability of transcranial magnetic stimulation induced corticomotor excitability measurements for a hand muscle in healthy and chronic stroke subjects. *J Neurol Sci.* 2014;341(1-2):105-109. doi:10.1016/j.jns.2014.04.012.
22. Germanotta M, Cruciani A, Pecchioli C, et al. Reliability, validity and discriminant ability of the instrumental indices provided by a novel planar robotic device for upper limb rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil.* 2018;15(1):39. doi:10.1186/s12984-018-0385-8.
23. Valero-Cabré a, Pascual-Leone a, Coubard O a. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167(4):291-316. doi:10.1016/j.neurol.2010.10.013.
24. Cortes M, Black-Schaffer RM, Edwards DJ. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: An overview for neurorehabilitation clinicians. *Neuromodulation.* 2012;15(4):319-325. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00459.x.

25. Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, et al. Induction of Cortical Plastic Changes in Wrist Muscles by Paired Associative Stimulation in the Recovery Phase of Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23(4):366-372. doi:10.1177/1545968308322841.
26. Castel-Lacanal E, Gerdelat-Mas A, Marque P, Loubinoux I, Simonetta-Moreau M. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients. *Exp Brain Res*. 2007;180(1):113-122. doi:10.1007/s00221-006-0844-5.
27. Tarri M, Brimhat N, Gasq D, et al. Five-day course of paired associative stimulation fails to improve motor function in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017;61(2):78-84. doi:10.1016/j.rehab.2017.11.002.
28. Lucas MF, Teixeira S, Paes F, et al. Motor Imagery and Stroke Neurorehabilitation : An Overview of Basic Concepts and Therapeutic Effects. *J Neurosci*. 2011;2(2):96-101.
29. Kho AY, Liu KPY, Chung RCK. Meta-analysis on the effect of mental imagery on motor recovery of the hemiplegic upper extremity function. *Aust Occup Ther J*. 2014;61(2):38-48. doi:10.1111/1440-1630.12084.
30. Cicinelli P, Marconi B, Zaccagnini M, Pasqualetti P, Filippi MM, Rossini PM. Imagery-induced cortical excitability changes in stroke: A transcranial magnetic stimulation study. *Cereb Cortex*. 2006;16(2):247-253. doi:10.1093/cercor/bhi103.
31. Kaneko F, Hayami T, Aoyama T, Kizuka T. Motor imagery and electrical stimulation reproduce corticospinal excitability at levels similar to voluntary muscle contraction. *J Neuroeng Rehabil*. 2014;11(1):94. doi:10.1186/1743-0003-11-94.
32. Cirillo J, Lavender AP, Ridding MC, Semmler JG. Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals. *J Physiol*. 2009;587(Pt 24):5831-5842. doi:10.1113/jphysiol.2009.181834.
33. Rösser N, Flöel A. Pharmacological enhancement of motor recovery in subacute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation*. 2008;23(1):95-103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356593>. Accessed August 4, 2018.
34. Chollet F, Tardy J, Pariente J. The Role of Fluoxetine and Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors in Motor Recovery Following Acute Ischemic Stroke. *US Stroke*. 2012;8(1):37-41.
35. Lesch KP, Waider J. Serotonin in the Modulation of Neural Plasticity and Networks: Implications for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron*. 2012;76(1):175-191. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.013.
36. Bezanson C. Les accidents vasculaires cérébraux. *Rev Francoph d'Orthoptie*. 2016;9(2):63-67. doi:10.1016/j.rfo.2016.03.002.
37. (ANAES) AN d'Accréditation et d'Évaluation en S. *Prise En Charge Initiale Des Patients Adultes Atteints d' Accident Vasculaire Cérébral.*; 2002.
38. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-176. doi:10.1159/000441085.
39. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, et al. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2017;(5):95-100. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/pdf/2017_5_2.pdf.
40. Lecoffre, Camille; Decool EO. Mortalité cardio-neuro-vasculaire et désavantage social en France en 2011. *Bhe*. 2016;20-21:352-358.
41. Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire & Collège de Chirurgie Vasculaire. 133 Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC). *Rev Crit Theor Litt*. 2010:1-11.
42. Brugerolle B. Les accidents vasculaires cérébraux. *Déficiences Mot situations Handicap*. 2002:170-175. http://www.moteurline.apf.asso.fr/IMG/pdf/avc_BB_170-175.pdf.
43. Welmer AK, Von Arbin M, Holmqvist LW, Sommerfeld DK. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(4):247-253. doi:10.1159/000091222.
44. Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, Bruno MA, Laureys S, Gosseries O. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Inj*. 2013;27(10):1093-1105. doi:10.3109/02699052.2013.804202.
45. Yelnik A, Quintaine V, Jousse M, Genet F. Traitements de la spasticité. 2016;13(15):1-12.
46. Rosso C, Samson Y. The ischemic penumbra: The location rather than the volume of recovery determines outcome. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):35-41. doi:10.1097/WCO.0000000000000047.
47. Baron J-C, Cohen LG, Cramer SC, et al. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(3):260-267. doi:10.1159/000080293.
48. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015;91(8):528-536. doi:http://www.aafp.org/afp/2015/0415/p528.html. Accessed September 16, 2016.
49. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. *Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Vol 46.; 2015. doi:10.1161/STR.0000000000000069.
50. Hollender KD. Screening, diagnosis, and treatment of post-stroke depression. *J Neurosci Nurs*. 2014;46(3):135-141. doi:10.1097/JNN.0000000000000047.

51. Wang F, Yuan T, Pereira A, Verkhatsky A, Huang JH, Huang JH. Glial Cells and Synaptic Plasticity. *Neural Plast.* 2016;2016:5042902. doi:10.1155/2016/5042902.
52. Halassa MM, Haydon PG. Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:335-355. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135843.
53. Nitsche M a, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol.* 2012;590(Pt 19):4641-4662. doi:10.1113/jphysiol.2012.232975.
54. Hölscher C. Long-term potentiation: a good model for learning and memory? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1997;21(1):47-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9075258>. Accessed August 7, 2018.
55. Bliss TVP, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66 Suppl 1(Suppl 1):3-17. doi:10.1590/S1807-59322011001300002.
56. Bliss T V, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232(2):331-356. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4727084>. Accessed July 25, 2018.
57. Feldman DE. Synaptic Mechanisms for Plasticity in Neocortex. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32(1):33-55. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135516.
58. Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci.* 1996;8(4):658-665. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9081617>. Accessed July 25, 2018.
59. Fox K, Stryker M. Integrating Hebbian and homeostatic plasticity: introduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1715). doi:10.1098/rstb.2016.0413.
60. Wolters A. A Temporally Asymmetric Hebbian Rule Governing Plasticity in the Human Motor Cortex. *J Neurophysiol.* 2003;89(5):2339-2345. doi:10.1152/jn.00900.2002.
61. Ganguly K, Poo M ming. Activity-dependent neural plasticity from bench to bedside. *Neuron.* 2013;80(3):729-741. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.028.
62. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: Local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(1):1-17. doi:10.1101/cshperspect.a005736.
63. Chistiakova M, Bannon NM, Chen J-Y, Bazhenov M, Volgushev M. Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments. *Front Comput Neurosci.* 2015;9:89. doi:10.3389/fncom.2015.00089.
64. Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 1996;19(4):126-130. doi:10.1016/S0166-2236(96)80018-X.
65. Rebola N, Carta M, Lanore F, Blanchet C, Mulle C. NMDA receptor-dependent metaplasticity at hippocampal mossy fiber synapses. *Nat Neurosci.* 2011;14(6):691-693. doi:10.1038/nn.2809.
66. Wiesel TN, Hubel DH. EFFECTS OF VISUAL DEPRIVATION ON MORPHOLOGY AND PHYSIOLOGY OF CELLS IN THE CAT'S LATERAL GENICULATE BODY. *J Neurophysiol.* 1963;26(6):978-993. doi:10.1152/jn.1963.26.6.978.
67. Martin JH. The Corticospinal System: From Development to Motor Control. *Neurosci.* 2005;11(2):161-173. doi:10.1177/1073858404270843.
68. Bavelier D, Levi DM, Li RW, Dan Y, Hensch TK. Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. *J Neurosci.* 2010;30(45):14964-14971. doi:10.1523/JNEUROSCI.4812-10.2010.
69. McGee AW, Yang Y, Fischer QS, Daw NW, Strittmatter SM. Experience-driven plasticity of visual cortex limited by myelin and Nogo receptor. *Science.* 2005;309(5744):2222-2226. doi:10.1126/science.1114362.
70. Harauzov A, Spolidoro M, DiCristo G, et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci.* 2010;30(1):361-371. doi:10.1523/JNEUROSCI.2233-09.2010.
71. Nudo RJ. Plasticity. *NeuroRx.* 2006;3(October):420-427. doi:10.1016/j.nurx.2006.07.006.
72. Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. Chemical and anatomical plasticity of brain. 1964 [classical article]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(4):459-470. doi:10.1176/jnp.8.4.459.
73. Mohammed AH, Zhu SW, Darmopil S, et al. Environmental enrichment and the brain. *Prog Brain Res.* 2002;138:109-133. doi:10.1016/S0079-6123(02)38074-9.
74. Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol.* 1990;63(1):82-104. doi:10.1152/jn.1990.63.1.82.
75. Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;74(1):27-55. doi:10.1006/nlme.1999.3934.
76. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 1995;74(3):1037-1045. <http://jn.physiology.org/content/74/3/1037.abstract>.
77. Vahdat S, Darainy M, Ostry DJ. Structure of Plasticity in Human Sensory and Motor Networks Due to Perceptual Learning. *J Neurosci.* 2014;34(7):2451-2463. doi:10.1523/JNEUROSCI.4291-13.2014.

78. Loubinoux I, Brihmat N, Castel-Lacanal E, Marque P. Cerebral imaging of post-stroke plasticity and tissue repair. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(9):577-583. doi:10.1016/j.neurol.2017.09.007.
79. Hylin MJ, Kerr AL, Holden R. Understanding the Mechanisms of Recovery and/or Compensation following Injury. *Neural Plast*. 2017;2017:7125057. doi:10.1155/2017/7125057.
80. Stinear CM, Byblow WD. Predicting and accelerating motor recovery after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(6):1. doi:10.1097/WCO.000000000000153.
81. Borich MR, Wolf SL, Tan AQ, Palmer JA. Targeted Neuromodulation of Abnormal Interhemispheric Connectivity to Promote Neural Plasticity and Recovery of Arm Function after Stroke: A Randomized Crossover Clinical Trial Study Protocol. *Neural Plast*. 2018;2018:9875326. doi:10.1155/2018/9875326.
82. Cramer SC, Crafton KR. Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. *Exp Brain Res*. 2006;168(1-2):25-32. doi:10.1007/s00221-005-0082-2.
83. Szameitat AJ, Shen S, Conforto A, Sterr A. Cortical activation during executed, imagined, observed, and passive wrist movements in healthy volunteers and stroke patients. *Neuroimage*. 2012;62(1):266-280. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.009.
84. Veverka T, Hluštík P, Tomášová Z, et al. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2012;319(1-2):89-95. doi:10.1016/j.jns.2012.05.008.
85. Veverka T, Hluštík P, Hok P, et al. Cortical activity modulation by botulinum toxin type A in patients with post-stroke arm spasticity : Real and imagined hand movement. *J Neurol Sci*. 2014;346(1-2):276-283. doi:10.1016/j.jns.2014.09.009.
86. Thiel A, Vahdat S. Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke. *Stroke*. 2015;46(1):296-301. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006307.
87. Koch P, Schulz R, Hummel FC. Structural connectivity analyses in motor recovery research after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(3):233-244. doi:10.1002/acn3.278.
88. Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):206-216. doi:10.1016/S1474-4422(13)70264-3.
89. Zhang Y, Wang L, Yang J, et al. Abnormal functional networks in resting-state of the sub-cortical chronic stroke patients with hemiplegia. *Brain Res*. 2017;1663:51-58. doi:10.1016/j.brainres.2017.02.012.
90. Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernardi G. Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke*. 1997;28(1):110-117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996498>. Accessed July 31, 2018.
91. Hua Liu, Luping Song TZ. Changes in brain activation in stroke patients after mental practice and physical exercise: a functional MRI study. *Neural Regen Res*. 2014;9(15):1474. doi:10.4103/1673-5374.139465.
92. Orihuela-Espina F, Fernández del Castillo I, Palafox L, et al. Neural reorganization accompanying upper limb motor rehabilitation from stroke with virtual reality-based gesture therapy. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20(3):197-209. doi:10.1310/tsr2003-197.
93. Mintzopoulos D, Khanicheh A, Konstas AA, et al. Functional MRI of Rehabilitation in Chronic Stroke Patients Using Novel MR-Compatible Hand Robots. *Open Neuroimag J*. 2008;2:94-101. doi:10.2174/1874440000802010094.
94. Koganemaru S, Sawamoto N, Aso T, et al. Task-specific brain reorganization in motor recovery induced by a hybrid-rehabilitation combining training with brain stimulation after stroke. *Neurosci Res*. 2015. doi:10.1016/j.neures.2014.10.004.
95. Biernaskie J. Efficacy of Rehabilitative Experience Declines with Time after Focal Ischemic Brain Injury. *J Neurosci*. 2004;24(5):1245-1254. doi:10.1523/JNEUROSCI.3834-03.2004.
96. Kugler C, Altenhoner T, Lochner P, Ferbert A, Hessian Stroke Data Bank Study Group ASH. Does age influence early recovery from ischemic stroke? *J Neurol*. 2003;250(6):676-681. doi:10.1007/s00415-003-1054-8.
97. Raffin E, Richard N, Giraux P, Reilly KT. Primary motor cortex changes after amputation correlate with phantom limb pain and the ability to move the phantom limb. *Neuroimage*. 2016;130:134-144. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.01.063.
98. Opavsky R, Hlustik P, Kanovsky P. Cortical plasticity and its implications for focal hand dystonia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006;150(2):223-226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426782>. Accessed July 31, 2018.
99. Ryu JS, Lee JW, Lee S II, Chun MH. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. *Top Stroke Rehabil*. 2010;17(5):380-388. doi:10.1310/tsr1705-380.
100. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Morris D. Effect of Constraint-Induced Movement. 2006;296(17):2095-2104. doi:10.1001/jama.296.17.2095.
101. Page SJ, Levine P, Sisto S, Bond Q, Johnston M V. Stroke patients' and therapists' opinions of constraint-induced movement therapy. *Clin Rehabil*. 2002;16(1):55-60. doi:10.1191/0269215502cr473oa.
102. Tomasova Z, Hluštík P, Král M, et al. Cortical activation changes in patients suffering from post-stroke arm spasticity and treated with botulinum toxin A. *J Neuroimaging*. 2013;23(3):337-344. doi:10.1111/j.1552-

- 6569.2011.00682.x.
103. Furlan L, Conforto AB, Cohen LG, Sterr A. Upper limb immobilisation: A neural plasticity model with relevance to poststroke motor rehabilitation. *Neural Plast.* 2016;2016(January). doi:10.1155/2016/8176217.
 104. Faralli A, Bigoni M, Mauro A, Rossi F, Carulli D. Noninvasive strategies to promote functional recovery after stroke. *Neural Plast.* 2013;2013:854597. http://gw2jh3xr2c.search.serialssolutions.com?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:medl&rft.genre=article&rft_id=info:doi/10.1155/2013/854597&rft_id=info:pmid/23864962&rft.issn=1687-5443&rft.volume=2013&rft.iss
 105. Rizzo V, Siebner HS, Morgante F, Mastroeni C, Girlanda P, Quartarone A. Paired associative stimulation of left and right human motor cortex shapes interhemispheric motor inhibition based on a hebbian mechanism. *Cereb Cortex.* 2009;19(4):907-915. doi:10.1093/cercor/bhn144.
 106. Krakauer JW, Marshall RS. The proportional recovery rule for stroke revisited. *Ann Neurol.* 2015;78(6):845-847. doi:10.1002/ana.24537.
 107. BRUNNSTROM S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Phys Ther.* 1966;46(4):357-375.
 108. Li S. Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke. *Front Neurol.* 2017;8(APR). doi:10.3389/fneur.2017.00120.
 109. Li S, Francisco GE. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(April):1-9. doi:10.3389/fnhum.2015.00192.
 110. Carmichael ST. The 3 Rs of Stroke Biology: Radial, Relayed, and Regenerative. *Neurotherapeutics.* 2016;13(2):348-359. doi:10.1007/s13311-015-0408-0.
 111. Page SJ, Gater DR, Bach-Y-Rita P. Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(8):1377-1381. doi:10.1016/j.apmr.2003.12.031.
 112. K n nen M, Tarkka IM, Niskanen E, et al. Functional MRI and motor behavioral changes obtained with constraint-induced movement therapy in chronic stroke. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):578-586. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03572.x.
 113. R sser N, Heuschmann P, Wersching H, Breitenstein C, Knecht S, Fl el A. Levodopa improves procedural motor learning in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(9):1633-1641. doi:10.1016/j.apmr.2008.02.030.
 114. Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22(1):64-71. doi:10.1177/1545968307305302.
 115. Winters C, van Wegen EEH, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(7):614-622. doi:10.1177/1545968314562115.
 116. Cortes JC, Goldsmith J, Harran MD, et al. A Short and Distinct Time Window for Recovery of Arm Motor Control Early After Stroke Revealed With a Global Measure of Trajectory Kinematics. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(6):552-560. doi:10.1177/1545968317697034.
 117. Xu J, Ejaz N, Hertler B, et al. Separable systems for recovery of finger strength and control after stroke. *J Neurophysiol.* 2017;118(2):1151-1163. doi:10.1152/jn.00123.2017.
 118. Levin MF, Kleim JA, Wolf SL. What Do Motor "Recovery" and "Compensation" Mean in Patients Following Stroke? *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23(4):313-319. doi:10.1177/1545968308328727.
 119. Jones TA. Motor compensation and its effects on neural reorganization after stroke. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(5):267-280. doi:10.1038/nrn.2017.26.
 120. Kitago T, Liang J, Huang VS, et al. Improvement after constraint-induced movement therapy: Recovery of normal motor control or task-specific compensation? *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(2):99-109. doi:10.1177/1545968312452631.
 121. Foroud A, Whishaw IQ. Changes in the kinematic structure and non-kinematic features of movements during skilled reaching after stroke: A Laban Movement Analysis in two case studies. *J Neurosci Methods.* 2006;158(1):137-149. doi:10.1016/j.jneumeth.2006.05.007.
 122. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, et al. Standardised measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable (SRRR). *Int J Stroke.* 2017;in press(5):451-461. doi:10.1177/1747493017711813.
 123. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(12):861-872. doi:10.1038/nrn2735.
 124. Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, DeJong G. Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(12 SUPPL.):34-40. doi:10.1016/j.apmr.2005.08.119.
 125. Palmer JA, Wolf SL, Borich MR. Paired associative stimulation modulates corticomotor excitability in chronic stroke: A preliminary investigation. *Restor Neurol Neurosci.* 2018;36(2):183-194. doi:10.3233/RNN-170785.
 126. Colomer C, Baldov  A, Torrom  S, et al. Efficacy of Armeo  Spring during the chronic phase of stroke. Study in mild to moderate cases of hemiparesis. *Neurologia.* 2013;28(5):261-267. doi:10.1016/j.nrl.2012.04.017.

127. Hummel F, Cohen LG. Improvement of Motor Function with Noninvasive Cortical Stimulation in a Patient with Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;14-19. doi:10.1177/1545968304272698.
128. Merians AS, Poizner H, Boian R, Burdea G, Adamovich S. Sensorimotor Training in a Virtual Reality Environment: Does It Improve Functional Recovery Poststroke? *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20(2):252-267. doi:10.1177/1545968306286914.
129. Feng W, Wang J, Chhatbar PY, et al. Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes. *Ann Neurol*. 2015;78(6):860-870. doi:10.1002/ana.24510.
130. Guggisberg AG, Nicolo P, Cohen LG, Schnider A, Buch ER. Longitudinal Structural and Functional Differences Between Proportional and Poor Motor Recovery After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(12):1029-1041. doi:10.1177/1545968317740634.
131. Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol*. 2015;78(6):848-859. doi:10.1002/ana.24472.
132. Thibaut A, Simis M, Battistella LR, et al. Using Brain Oscillations and Corticospinal Excitability to Understand and Predict Post-Stroke Motor Function. *Front Neurol*. 2017;8:187. doi:10.3389/fneur.2017.00187.
133. 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;4:201-208. doi:10.1016/j.nicl.2013.12.003.
134. Ward NS. Using oscillations to understand recovery after stroke. *Brain*. 2015;138(10):2811-2813. doi:10.1093/brain/awv265.
135. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, et al. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. 2017;12(125):480-493. doi:10.1177/1747493017714176.
136. Helenius J, Henninger N. Leukoaraiosis Burden Significantly Modulates the Association Between Infarct Volume and National Institutes of Health Stroke Scale in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(7):1857-1863. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009258.
137. Feys H, De Weerd W, Nuyens G, van de Winckel A, Selz B, Kiekens C. Predicting motor recovery of the upper limb after stroke rehabilitation: value of a clinical examination. *Physiother Res Int*. 2000;5(1):1-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785907>. Accessed August 8, 2018.
138. Granger C V, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. The stroke rehabilitation outcome study: Part II. Relative merits of the total Barthel index score and a four-item subscore in predicting patient outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70(2):100-103.
139. Riley JD, Le V, Der-Yeghiaian L, et al. Anatomy of Stroke Injury Predicts Gains From Therapy. *Stroke*. 2011;42(2):421-426. doi:10.1161/STROKEAHA.110.599340.
140. Calautti C, Baron J-C. Functional Neuroimaging Studies of Motor Recovery After Stroke in Adults. *Stroke*. 2003;34(6):1553-1566. doi:10.1161/01.STR.0000071761.36075.A6.
141. Carter AR, Astafiev S V., Lang CE, et al. Resting state inter-hemispheric fMRI connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol*. 2009;67(3):NA-NA. doi:10.1002/ana.21905.
142. Lee Y, Hsieh Y, Wu C, Lin K, Chen C. Proximal Fugl-Meyer Assessment Scores Predict Clinically Important Upper Limb Improvement After 3 Stroke Rehabilitative Interventions. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(12):2137-2144. doi:10.1016/j.apmr.2015.07.019.
143. Michielsen ME, Selles RW, van der Geest JN, et al. Motor Recovery and Cortical Reorganization After Mirror Therapy in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(3):223-233. doi:10.1177/1545968310385127.
144. Takahashi CD, Der-Yeghiaian L, Le V, Motiwala RR, Cramer SC. Robot-based hand motor therapy after stroke. *Brain*. 2008;131(2):425-437. doi:10.1093/brain/awm311.
145. Nouri S, Cramer SC. Anatomy and physiology predict response to motor cortex stimulation after stroke. *Neurology*. 2011;77(11):1076-1083. doi:10.1212/WNL.0b013e31822e1482.
146. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012;135(8):2527-2535. doi:10.1093/brain/aws146.
147. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith M-C, Borges VM, Barber PA. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(11):811-820. doi:10.1002/acn3.488.
148. Stinear CM, Byblow WD, Ward SH. An update on predicting motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(8):489-498. doi:10.1016/j.rehab.2014.08.006.
149. Delarque A, Viton JM, Bensoussan L, et al. Évaluation clinique et fonctionnelle d'un handicap moteur, cognitif ou sensoriel (49). 2006;(49):1-28.
150. Organization G: WH. ICF International Classification of Functioning, Disability and Health. 2001.
151. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-870. doi:10.1161/01.STR.20.7.864.
152. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S SS. The post-stroke hemiplegic patient: A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.

153. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke: A Critical Review of Its Measurement Properties. *Neurorehabil Neural Repair*. 2002;16(3):232-240.
154. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*. 1981;4(4):483-492. doi:10.1097/00004356-198112000-00001.
155. HSIEH C-L, HSUEH I-P, CHIANG F-M, LIN P-H. Inter-rater reliability and validity of the Action Research arm test in stroke patients. *Age Ageing*. 1998;27(2):107-113. doi:10.1093/ageing/27.2.107.
156. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604 LP-607. <http://stroke.ahajournals.org/content/19/5/604.abstract>.
157. Williams G, Robertson V, Greenwood K, Goldie P, Morris ME. The Concurrent Validity and Responsiveness of the High-Level Mobility Assessment Tool for Measuring the Mobility Limitations of People With Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(3):437-442. doi:<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.10.028>.
158. Fougeyrollas P, Noreau L, Bergeron H, Cloutier R, Dion SA, St-Michel G. Social consequences of long term impairments and disabilities: conceptual approach and assessment of handicap. *Int J Rehabil Res*. 1998;21(2):127-141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9924676>. Accessed December 2, 2018.
159. Lemmens J, I S M van Engelen E, Post MWM, et al. Reproducibility and validity of the Dutch Life Habits Questionnaire (LIFE-H 3.0) in older adults. *Clin Rehabil*. 2007;21(9):853-862. doi:10.1177/0269215507077599.
160. Rochette A, Desrosiers J, Bravo G, St-Cyr-Tribble D, Bourget A. Changes in Participation After a Mild Stroke: Quantitative and Qualitative Perspectives. *Top Stroke Rehabil*. 2007;14(3):59-68. doi:10.1310/tsr1403-59.
161. Wood-Dauphinee SL, Opzoomer MA, Williams JI, Marchand B, Spitzer WO. Assessment of global function: The Reintegration to Normal Living Index. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988;69(8):583-590.
162. Gregson JM, Leathley M, Moore AP, Sharma AK, Smith TL, Watkins CL. Reliability of the tone assessment scale and the modified Ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(9):1013-1016. doi:10.1016/S0003-9993(99)90053-9.
163. A D Pandyan, G R Johnson, C I M Price, R H Curless, M P Barnes and HR. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999;13(5):373-383.
164. Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*. 2006;28(15):899-907. doi:10.1080/09638280500404305.
165. Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am J Occup Ther*. 1985;39(6):386-391. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3160243>. Accessed August 8, 2018.
166. Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R. Hand strength and dexterity. *Am J Occup Ther*. 1971;25(2):77-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5551515>. Accessed August 8, 2018.
167. Hsieh Y, Lin K, Wu C, et al. Predicting Clinically Significant Changes in Motor and Functional Outcomes After Robot-Assisted Stroke Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(2):316-321. doi:10.1016/j.apmr.2013.09.018.
168. Hilari K, Boreham L-D. Visual analogue scales in stroke: what can they tell us about health-related quality of life? *BMJ Open*. 2013;3(9):e003309. doi:10.1136/bmjopen-2013-003309.
169. Price CIM, Curless RH, Rodgers H. Can Stroke Patients Use Visual Analogue Scales ? 2016.
170. Osternig LR. Isokinetic dynamometry: implications for muscle testing and rehabilitation. *Exerc Sport Sci Rev*. 1986;14:45-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3525192>. Accessed August 1, 2018.
171. Iwamoto K, Yoshio M, Takata Y, Kozuka N. Reliability and validity of standing balance assessment index using a hand-held dynamometer in stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(11):3158-3161. doi:10.1589/jpts.28.3158.
172. Robertson JVG, Pradon D, Bensmail D, Fermanian C, Bussel B, Roche N. Relevance of botulinum toxin injection and nerve block of rectus femoris to kinematic and functional parameters of stiff knee gait in hemiplegic adults. *Gait Posture*. 2009;29(1):108-112. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.07.005.
173. Michaud Y, Nordin J-Y. Étude cinématique de la flexion-extension du genou à l'aide d'électrogoniomètre: Résultats sur 9 sujets sains. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2005;91(1):44-50. doi:10.1016/S0035-1040(05)84274-6.
174. Culhane KM, O'Connor M, Lyons D, Lyons GM. Accelerometers in rehabilitation medicine for older adults. *Age Ageing*. 2005;34(6):556-560. doi:10.1093/ageing/afi192.
175. Henriksen M, Lund H, Moe-Nilssen R, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Test-retest reliability of trunk accelerometric gait analysis. *Gait Posture*. 2004;19(3):288-297. doi:10.1016/S0966-6362(03)00069-9.
176. Paraschiv-Ionescu A, Buchser EE, Rutschmann B, Najafi B, Aminian K. Ambulatory system for the quantitative and qualitative analysis of gait and posture in chronic pain patients treated with spinal cord stimulation. *Gait Posture*. 2004;20(2):113-125. doi:10.1016/j.gaitpost.2003.07.005.
177. Rand D, Eng JJ. Predicting daily use of the affected upper extremity 1 year after stroke. *J Stroke Cerebrovasc*

- Dis. 2015;24(2):274-283. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.039.
178. Bowman J, Lannin N, Cook C, McCluskey A. Development and psychometric testing of the Clinician Readiness for Measuring Outcomes Scale. *J Eval Clin Pract.* 2009;15(1):76-84. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.00957.x.
 179. Alt Murphy M, Häger CK. Kinematic analysis of the upper extremity after stroke – how far have we reached and what have we grasped? *Phys Ther Rev.* 2015. doi:10.1179/1743288X15Y.0000000002.
 180. AN KN, CHAO EY. Kinematic analysis of human movement. *Ann Biomed Eng.* 2014;12:585-597. doi:10.1002/9781119058144.
 181. Saint-Pierre F. Analyse Instrumentale De La Cinematique De La Marche. *Haute autorité de santé.* 2007:1-36.
 182. Nordin N, Xie SQ, Wunsche B. Assessment of movement quality in robot- assisted upper limb rehabilitation after stroke: a review. *J Neuroeng Rehabil.* 2014;11:137. doi:10.1186/1743-0003-11-137.
 183. Wu C yi, Chen C ling, Tang SF, Lin K chung, Huang Y ying. Kinematic and Clinical Analyses of Upper-Extremity Movements After Constraint-Induced Movement Therapy in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(8):964-970. doi:10.1016/j.apmr.2007.05.012.
 184. Murphy MA, Willén C, Sunnerhagen KS. Kinematic variables quantifying upper-extremity performance after stroke during reaching and drinking from a glass. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(1):71-80. doi:10.1177/1545968310370748.
 185. De Los Reyes-Guzmán A, Dimbwadyo-Terrer I, Trincado-Alonso F, Monasterio-Huelin F, Torricelli D, Gil-Agudo A. Quantitative assessment based on kinematic measures of functional impairments during upper extremity movements: A review. *Clin Biomech.* 2014;29(7):719-727. doi:10.1016/j.clinbiomech.2014.06.013.
 186. Wagenaar RC, Beek WJ. Hemiplegic gait: A kinematic analysis using walking speed as a basis. *J Biomech.* 1992;25(9):1007-1015. doi:10.1016/0021-9290(92)90036-Z.
 187. Boudarham J, Roche N, Pradon D, Bonnyaud C, Bensmail D, Zory R. Variations in Kinematics during Clinical Gait Analysis in Stroke Patients. Hug F, ed. *PLoS One.* 2013;8(6):e66421. doi:10.1371/journal.pone.0066421.
 188. Térémets M, Colle F, Hamdoun S, Maier MA, Lindberg PG. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2015;12(1):64. doi:10.1186/s12984-015-0054-0.
 189. Subramanian SK, Yamanaka J, Chilingaryan G, Levin MF. Validity of movement pattern kinematics as measures of arm motor impairment poststroke. *Stroke.* 2010;41(10):2303-2308. doi:10.1161/STROKEAHA.110.593368.
 190. Aprile I, Rabuffetti M, Padua L, Di Sipio E, Simbolotti C, Ferrarin M. Kinematic analysis of the upper limb motor strategies in stroke patients as a tool towards advanced neurorehabilitation strategies: a preliminary study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:636123. doi:10.1155/2014/636123.
 191. McCrea PH, Eng JJ, Hodgson AJ. Saturated Muscle Activation Contributes to Compensatory Reaching Strategies After Stroke. *J Neurophysiol.* 2005;94(5):2999-3008. doi:10.1152/jn.00732.2004.
 192. Archambault P, Pigeon P, Feldman AG, Levin MF. Recruitment and sequencing of different degrees of freedom during pointing movements involving the trunk in healthy and hemiparetic subjects. *Exp Brain Res.* 1999;126(1):55-67. doi:10.1007/s002210050716.
 193. Cirstea MC, Mitnitski AB, Feldman AG, Levin MF. Interjoint coordination dynamics during reaching in stroke. *Exp Brain Res.* 2003;151(3):289-300. doi:10.1007/s00221-003-1438-0.
 194. van Kordelaar J, van Wegen E, Kwakkel G. Impact of Time on Quality of Motor Control of the Paretic Upper Limb After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(2):338-344. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.006.
 195. Alt Murphy M, Willén C, Sunnerhagen KS. Movement Kinematics During a Drinking Task Are Associated With the Activity Capacity Level After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(9):1106-1115. doi:10.1177/1545968312448234.
 196. van Dokkum L, Hauret I, Mottet D, Froger J, Métrot J, Laffont I. The Contribution of Kinematics in the Assessment of Upper Limb Motor Recovery Early After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(1):4-12. doi:10.1177/1545968313498514.
 197. Balasubramanian S, Colombo R, Sterpi I, Sanguineti V, Burdet E. Robotic Assessment of Upper Limb Motor Function After Stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91:S255-S269. doi:10.1097/PHM.0b013e31826bcd1.
 198. Zariffa J, Kapadia N, Kramer JLK, et al. Relationship between clinical assessments of function and measurements from an upper-limb robotic rehabilitation device in cervical spinal cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2012;20(3):341-350. doi:10.1109/TNSRE.2011.2181537.
 199. Chang WH, Kim Y-H. Robot-assisted Therapy in Stroke Rehabilitation. *J Stroke.* 2013;15(3):174. doi:10.5853/jos.2013.15.3.174.
 200. Finley MA, Dipietro L, Ohlhoff J, Whittall J, Krebs HI, Bever CT. Robot on Healthy Adults. 2013;25(2):103-110.
 201. Colombo R, Cusmano I, Sterpi I, Mazzone A, Delconte C, Pisano F. Test-retest reliability of robotic assessment measures for the evaluation of upper limb recovery. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.*

- 2014;22(5):1020-1029. doi:10.1109/TNSRE.2014.2306571.
202. Gilliaux M, Lejeune T, Detrembleur C, et al. Using the robotic device REAplan as a valid, reliable, and sensitive tool to quantify upper limb impairments in stroke patients. *J Rehabil Med.* 2014;46(2):117-125. doi:10.2340/16501977-1245.
 203. Celik O, O'Malley MK, Boake C, Levin HS, Yozbatiran N, Reistetter TA. Normalized movement quality measures for therapeutic robots strongly correlate with clinical motor impairment measures. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2010;18(4):433-444. doi:10.1109/TNSRE.2010.2047600.
 204. Duret C, Courtial O, Grosmaire AG, Hutin E. Use of a robotic device for the rehabilitation of severe upper limb paresis in subacute stroke: Exploration of patient/robot interactions and the motor recovery process. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/482389.
 205. Colombo R, Pisano F, Micera S, et al. Robotic Techniques for Upper Limb Evaluation and Rehabilitation of Stroke Patients. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2005;13(3):311-324. doi:10.1109/TNSRE.2005.848352.
 206. Frisoli A, Sotgiu E, Procopio C, et al. Training and assessment of upper limb motor function with a robotic exoskeleton after stroke. *2012 4Th Ieee Ras Embs Int Conf Biomed Robot Biomechatronics.* 2012:1782-1787. doi:10.1109/BioRob.2012.6290843.
 207. Dehem S, Gilliaux M, Lejeune T, et al. Assessment of upper limb spasticity in stroke patients using the robotic device REAplan. *J Rehabil Med.* 2017;49(7):565-571. doi:10.2340/16501977-2248.
 208. Gilliaux M, Lejeune T, Detrembleur C, Sapin J, Dehez B, Stoquart G. A robotic device as a sensitive quantitative tool to assess upper limb impairments in stroke patients: A preliminary prospective cohort study. *J Rehabil Med.* 2012;44(3):210-217. doi:10.2340/16501977-0926.
 209. Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul.* 2008;1(4):345-362. doi:10.1016/j.brs.2008.07.004.
 210. Chan IHL, Fong KNK, Chan DYL, et al. Effects of Arm Weight Support Training to Promote Recovery of Upper Limb Function for Subacute Patients after Stroke with Different Levels of Arm Impairments. *Biomed Res Int.* 2016;2016(2002). doi:10.1155/2016/9346374.
 211. Cho KH, Song W. Robot-Assisted Reach Training for Improving Upper Extremity Function of Chronic Stroke. *Tohoku J Exp Med.* 2015:149-155. doi:10.1620/tjem.237.149. Correspondence.
 212. Jackson AF, Bolger DJ. The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us. *Psychophysiology.* 2014;51(11):1061-1071. doi:10.1111/psyp.12283.
 213. Baillet S. Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nat Neurosci.* 2017;20(3):327-339. doi:10.1038/nn.4504.
 214. Paggiaro A, Birbaumer N, Cavinato M, et al. Magnetoencephalography in Stroke Recovery and Rehabilitation. *Front Neurol.* 2016;7:35. doi:10.3389/fneur.2016.00035.
 215. Borich MR, Brown KE, Lakhani B, Boyd LA. Applications of Electroencephalography to Characterize Brain Activity. *J Neurol Phys Ther.* 2015;39(1):43-51. doi:10.1097/NPT.0000000000000072.
 216. Giaquinto S, Cobianchi A, Macera F, Nolfè G. EEG recordings in the course of recovery from stroke. *Stroke.* 1994;25(11):2204-2209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7974546>. Accessed August 1, 2018.
 217. Wolf ME, Ebert AD, Chatzikonstantinou A. The use of routine EEG in acute ischemic stroke patients without seizures: generalized but not focal EEG pathology is associated with clinical deterioration. *Int J Neurosci.* 2017;127(5):421-426. doi:10.1080/00207454.2016.1189913.
 218. Kaiser V, Daly I, Pichiorri F, Mattia D, Mu GR, Neuper C. Relationship Between Electrical Brain Responses to Motor Imagery and Motor Impairment in Stroke. *Stroke.* 2012. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665489.
 219. de Vico Fallani F, Astolfi L, Cincotti F, et al. Evaluation of the brain network organization from EEG signals: a preliminary evidence in stroke patient. *Anat Rec (Hoboken).* 2009;292(12):2023-2031. doi:10.1002/ar.20965.
 220. Laaksonen K, Helle L, Parkkonen L, et al. Alterations in Spontaneous Brain Oscillations during Stroke Recovery. Chacron MJ, ed. *PLoS One.* 2013;8(4):e61146. doi:10.1371/journal.pone.0061146.
 221. Wilson TW, Fleischer A, Archer D, Hayasaka S, Sawaki L. Oscillatory MEG motor activity reflects therapy-related plasticity in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(2):188-193. doi:10.1177/1545968310378511.
 222. Wey, H.-Y., Desai, V. R., & Duong TQ. A review of current imaging methods used in stroke research. *Neurological Research.* *Neurol research.* 2013;35(10):1092-1102. doi:10.1179/1743132813Y.0000000250.A.
 223. Chollet F, Di Piero V, Wise R, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1991;29(1):63-71. doi:10.1002/ana.410290112.
 224. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol.* 1992;31(5):463-472. doi:10.1002/ana.410310502.
 225. Kim YK, Yang EJ, Cho K, Lim JY, Paik N-J. Functional Recovery After Ischemic Stroke Is Associated With Reduced GABAergic Inhibition in the Cerebral Cortex. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(6):576-583.

- doi:10.1177/1545968313520411.
226. Lee G, Kim JS, Oh SJ, Kang D-W, Kim JS, Kwon SU. ¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO) Positron Emission Tomography (PET) Predicts Early Infarct Growth in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2015;25(4):652-655. doi:10.1111/jon.12180.
 227. De Reuck J, Leys D, De Keyser J. Is positron emission tomography useful in stroke? *Acta Neurol Belg*. 1997;97(3):168-171. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9345587>. Accessed July 31, 2018.
 228. Kumar S, Rajshekher G, Prabhakar S. Positron emission tomography in neurological diseases. *Neurol India*. 2005;53(2):149-155. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010050>. Accessed July 31, 2018.
 229. Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke*. 17(5):817-830. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3532434>. Accessed October 30, 2018.
 230. Planton M, Raposo N, Danet L, Albucher J-F, Péran P, Pariente J. Impact of spontaneous intracerebral hemorrhage on cognitive functioning: An update. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(7-8):481-489. doi:10.1016/j.neurol.2017.06.010.
 231. Thiel A, Cechetto DF, Heiss W-D, Hachinski V, Whitehead SN. Amyloid burden, neuroinflammation, and links to cognitive decline after ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(9):2825-2829. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004285.
 232. Sahathevan R, Linden T, Villemagne VL, et al. Positron Emission Tomographic Imaging in Stroke: Cross-Sectional and Follow-Up Assessment of Amyloid in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(1):113-119. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010528.
 233. Zhang S, Li X, Lv J, Jiang X, Guo L, Liu T. Characterizing and differentiating task-based and resting state fMRI signals via two-stage sparse representations. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(1):21-32. doi:10.1007/s11682-015-9359-7.
 234. Lv H, Wang Z, Tong E, et al. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*. January 2018. doi:10.3174/ajnr.A5527.
 235. Loubinoux I. Can fMRI measures of brain motor activation add significantly to other variables in the prediction of treatment response? *Stroke*. 2007;38(7):2032-2033. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488908.
 236. Kim YH, You SH, Kwon YH, Hallett M, Kim JH, Jang SH. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology*. 2006;67(2):330-333. doi:10.1212/01.wnl.0000225178.85833.0d.
 237. 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):2771-2782. doi:10.1016/j.NEUROIMAGE.2011.10.023.
 238. Dechaumont-Palacin S, Marque P, De Boissezon X, et al. Neural correlates of proprioceptive integration in the contralesional hemisphere of very impaired patients shortly after a subcortical stroke: an FMRI study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(2):154-165. doi:10.1177/1545968307307118.
 239. Manganotti P, Acler M, Formaggio E, et al. Changes in cerebral activity after decreased upper-limb hypertonus: An EMG-fMRI study. *Magn Reson Imaging*. 2010;28(5):646-652. doi:10.1016/j.mri.2009.12.023.
 240. Bergfeldt U, Jonsson T, Bergfeldt L, Julin P. Cortical activation changes and improved motor function in stroke patients after focal spasticity therapy- an interventional study applying repeated fMRI. *BMC Neurol*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12883-015-0306-4.
 241. Šenkárová Z, Hlušík P, Otruba P, Herzig R, Kaňovský P. Modulation of cortical activity in patients suffering from upper arm spasticity following stroke and treated with Botulinum toxin A: An fMRI study. *J Neuroimaging*. 2010;20(1):9-15. doi:10.1111/j.1552-6569.2009.00375.x.
 242. Hong IK, Choi JB, Lee JH. Cortical changes after mental imagery training combined with electromyography-triggered electrical stimulation in patients with chronic stroke. *Stroke*. 2012;43(9):2506-2509. doi:10.1161/STROKEAHA.112.663641.
 243. Chang C, Cunningham JP, Glover GH. Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *Neuroimage*. 2009;44(3):857-869. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.029. Influence.
 244. Murphy K, Harris AD, Wise RG. Robustly measuring vascular reactivity differences with breath-hold: Normalising stimulus-evoked and resting state BOLD fMRI data. *Neuroimage*. 2011;54(1):369-379. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.059.
 245. Ovadia-Caro S, Villringer K, Fiebach J, et al. Longitudinal effects of lesions on functional networks after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(8):1279-1285. doi:10.1038/jcbfm.2013.80.
 246. Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal Changes of Resting-State Functional Connectivity During Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1357-1362. doi:10.1161/STROKEAHA.110.596155.
 247. Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*. 2010;133(4):1224-1238. doi:10.1093/brain/awq043.
 248. Chen JL, Schlaug G. Increased resting state connectivity between ipsilesional motor cortex and contralesional premotor cortex after transcranial direct current stimulation with physical therapy. *Sci Rep*. 2016;6(1):23271. doi:10.1038/srep23271.
 249. Fan Y-T, Wu C-Y, Liu H-L, Lin K-C, Wai Y-Y, Chen Y-L. Neuroplastic changes in resting-state functional connectivity after stroke rehabilitation. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:546. doi:10.3389/fnhum.2015.00546.
 250. Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, Hess CP, Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber

- Tractography: Technical Considerations. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):843-852. doi:10.3174/ajnr.A1052.
251. Kastler B, Vetter D, Patay Z, Germain P. *Comprendre l'IRM.*; 2011.
 252. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, et al. Increased corticospinal tract fractional anisotropy can discriminate stroke onset within the first 4.5 hours. *Stroke.* 2013;44(4):1162-1165. doi:10.1161/STROKEAHA.111.678110.
 253. Pedraza S, Puig J, Blasco G, Prados F, Thiel A. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology.* 2011;76(18):1606-1607. doi:10.1212/WNL.0b013e318210e81b.
 254. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology.* 2010;74(4):280-287. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9.
 255. Zheng X, Schlaug G. Structural white matter changes in descending motor tracts correlate with improvements in motor impairment after undergoing a treatment course of tDCS and physical therapy. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(April):1-10. doi:10.3389/fnhum.2015.00229.
 256. Rosso C, Valabregue R, Attal Y, et al. Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke. *PLoS One.* 2013;8(9):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0073164.
 257. Chen JL, Schlaug G. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. *Front Neurol.* 2013;4 NOV(November):1-7. doi:10.3389/fneur.2013.00178.
 258. Schulz R, Park E, Lee J, et al. Synergistic but independent: The role of corticospinal and alternate motor fibers for residual motor output after stroke. *NeuroImage Clin.* 2017;15(April):118-124. doi:10.1016/j.nicl.2017.04.016.
 259. Jang SHH, Chang CH, Lee J, Kim CS, Seo JP, Yeo SS. Functional role of the corticoreticular pathway in chronic stroke patients. *Stroke.* 2013;44(4):1099-1104. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000269.
 260. Rüber T, Schlaug G, Lindenberg R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology.* 2012;79(6):515-522. doi:10.1212/WNL.0b013e31826356e8.
 261. Lemon RN. Descending Pathways in Motor Control. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31(1):195-218. doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547.
 262. Baker SN, Zaaimi B, Fisher KM, Edgley SA, Soteropoulos DS. *Pathways Mediating Functional Recovery.* Vol 218. 1st ed. Elsevier B.V.; 2015. doi:10.1016/bs.pbr.2014.12.010.
 263. Reis J, Schambra HM, Cohen LG, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(5):1590-1595. doi:10.1073/pnas.0805413106.
 264. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation , June 5 - 7 , 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;108:1-16.
 265. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *Lancet.* 1985;325(8437):1106-1107. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
 266. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2(3):145-156. doi:10.1016/S1474-4422(03)00321-1.
 267. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000;406(July):147-150.
 268. Boyd L, Brown KE, Ledwell NM, Neva JL. Use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of selected movement disorders. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2014;4:133. doi:10.2147/DNND.S70079.
 269. Bashir S, Mizrahi I, Weaver K, Fregni F, Pascual-Leone A. Assessment and Modulation of Neural Plasticity in Rehabilitation With Transcranial Magnetic Stimulation. *PM&R.* 2010;2(12):S253-S268. doi:10.1016/j.pmrj.2010.10.015.
 270. Roman H, John S. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res.* 2003:1-16. doi:10.1007/s00221-002-1234-2.
 271. McDonnell MN, Ridding MC, Miles TS. Do alternate methods of analysing motor evoked potentials give comparable results? *J Neurosci Methods.* 2004. doi:10.1016/j.jneumeth.2003.12.020.
 272. Möller C, Arai N, Lücke J, Ziemann U. Clinical Neurophysiology Hysteresis effects on the input - output curve of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(5):1003-1008. doi:10.1016/j.clinph.2009.03.001.
 273. Massie CL, Malcolm MP. Considerations for stimulus-response curves in stroke: an investigation comparing collection and analysis methods. *Int J Neurosci.* 2012;123(3):1-26. doi:10.3109/00207454.2012.738734.
 274. Cassidy JM, Chu H, Chen M, Kimberley TJ, Carey JR. Interhemispheric Inhibition Measurement Reliability in Stroke: A Pilot Study. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2016;19(8):838-847. doi:10.1111/ner.12459.
 275. Vahabzadeh-Hagh A. Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Protocols. In: ; 2014:117-127. doi:10.1007/978-1-4939-0879-0_6.
 276. Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway

- obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods*. 2001. doi:10.1016/S0165-0270(01)00468-X.
277. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2010;40(1):7-17. doi:10.1016/J.NEUCLI.2010.01.006.
 278. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage*. 2009;44(3):790-795. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.040.
 279. Bashir S, Edwards D, Pascual-Leone A. Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. *Brain Topogr*. 2011;24(1):54-64. doi:10.1007/s10548-010-0165-7.
 280. Escudero J V, Sancho J, Bautista D, Escudero M, López-Trigo J. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29(9):1854-1859. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731608>. Accessed August 1, 2018.
 281. Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, N P. Magnetic transcranial stimulation in acute stroke : early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;101:233-239.
 282. Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther*. 2007;87(6):719-736. doi:10.2522/ptj.20060274.
 283. 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*. 1993;116 (Pt 6):1371-1385. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8293276>. Accessed August 1, 2018.
 284. Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, et al. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain*. 1997;120 (Pt 4):605-619. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153123>. Accessed August 1, 2018.
 285. Takechi U, Matsunaga K, Nakanishi R, et al. Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(10):2055-2069. doi:10.1016/j.clinph.2014.01.034.
 286. Lotze M. The Role of Multiple Contralesional Motor Areas for Complex Hand Movements after Internal Capsular Lesion. *J Neurosci*. 2006;26(22):6096-6102. doi:10.1523/JNEUROSCI.4564-05.2006.
 287. Liepert J, Graef S, Uhde I, Leidner O, Weiller C. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(5):321-326. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10987321>. Accessed August 1, 2018.
 288. Veldman MP, Maffiuletti NA, Hallett M, Zijdwind I, Hortobágyi T. Direct and crossed effects of somatosensory stimulation on neuronal excitability and motor performance in humans. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:22-35. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.07.013.
 289. Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B, Hallett M. Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(3):146-151. doi:10.1034/j.1600-0404.2002.1o004.x.
 290. Ridding MC, Taylor JL. Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol*. 2001;537(2):623-631. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.00623.x.
 291. Wischniewski M, Schutter DJLG. Efficacy and time course of paired associative stimulation in cortical plasticity: Implications for neuropsychiatry. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):732-739. doi:10.1016/j.clinph.2015.04.072.
 292. Classen J, Wolters A, Stefan K, et al. Paired associative stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57(C):563-569. doi:10.1016/S1567-424X(09)70395-2.
 293. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123 Pt 3:572-584. doi:10.1093/brain/123.3.572.
 294. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. *Mechanisms of Enhancement of Human Motor Cortex Excitability Induced by Interventional Paired Associative Stimulation*. Vol 543.; 2002. doi:10.1113/jphysiol.2002.023317.
 295. Bagnato S, Agostino R, Modugno N, Quartarone A, Berardelli A. Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients on and off therapy. *Mov Disord*. 2006;21(5):639-645. doi:10.1002/mds.20778.
 296. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain*. 2003;126(Pt 12):2586-2596. doi:10.1093/brain/awg273.
 297. Fathi D, Ueki Y, Mima T, et al. Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(1):90-93. doi:10.1016/j.clinph.2009.07.048.
 298. Popa T, Velayudhan B, Hubsch C, et al. Cerebellar processing of sensory inputs primes motor cortex plasticity. *Cereb Cortex*. 2013;23(2):305-314. doi:10.1093/cercor/bhs016.
 299. Avanzino L, Gueugneau N, Bisio A, Ruggeri P, Papaxanthis C, Bove M. Motor cortical plasticity induced

- by motor learning through mental practice. *Front Behav Neurosci.* 2015;9(April):1-10. doi:10.3389/fnbeh.2015.00105.
300. Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, et al. Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *J Physiol.* 2006;575(2):657-670. doi:10.1113/jphysiol.2006.114025.
 301. Tsang P, Bailey AZ, Nelson AJ. Rapid-rate paired associative stimulation over the primary somatosensory cortex. *PLoS One.* 2015;10(3):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0120731.
 302. Calabro RS, Russo M, Naro A, et al. Who May Benefit From Armeo Power Treatment? A Neurophysiological Approach to Predict Neurorehabilitation Outcomes. *PM R.* 2016;8(10):971-978. doi:10.1016/j.pmrj.2016.02.004.
 303. Fratello F, Veniero D, Curcio G, et al. Modulation of corticospinal excitability by paired associative stimulation: Reproducibility of effects and intraindividual reliability. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(12):2667-2674. doi:10.1016/j.clinph.2006.07.315.
 304. Müller-Dahlhaus JFM, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res.* 2008;187(3):467-475. doi:10.1007/s00221-008-1319-7.
 305. Meyer S, De Bruyn N, Lafosse C, et al. Somatosensory Impairments in the Upper Limb Poststroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(8):731-742. doi:10.1177/1545968315624779.
 306. Sugavanam T, Mead G, Bulley C, Donaghy M, van Wijck F. The effects and experiences of goal setting in stroke rehabilitation - a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2013;35(3):177-190. doi:10.3109/09638288.2012.690501.
 307. Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: Further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke.* 2011;42(1):153-158. doi:10.1161/STROKEAHA.110.594598.
 308. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. 2018;19(12). doi:10.1007/s11883-017-0686-6.Early.
 309. French B, Thomas LH, Coupe J, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* November 2016. doi:10.1002/14651858.CD006073.pub3.
 310. Thomas LH, French B, Coupe J, et al. Repetitive Task Training for Improving Functional Ability after Stroke: A Major Update of a Cochrane Review. *Stroke.* 2017;48(4):e102-e103. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016503.
 311. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, et al. Effects of Augmented Exercise Therapy Time After Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke.* 2004;35(11):2529-2539. doi:10.1161/01.STR.0000143153.76460.7d.
 312. Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke.* 2014;45(7):2053-2058. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004695.
 313. Carmelo C. Bottom-Up or Top-Down Approach? Understanding the Way to Reach the Milestone of Recovery in Stroke. *Int J Neurorehabilitation.* 2015;02(02). doi:10.4172/2376-0281.1000e107.
 314. Haute Autorité de Santé (HAS). Accident vasculaire cérébral : méthodes de rééducation de la fonction motrice chez l'adulte - Argumentaire scientifique. *Has.* 2012. doi:978 2 11 128573 6.
 315. Lindberg P, Schmitz C, Forssberg H, Engardt M, Borg J. Effects of passive-active movement training on upper limb motor function and cortical activation in chronic patients with stroke: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2004;36(3):117-123. doi:10.1080/16501970410023434.
 316. Smedes F, van der Salm A, Koel G, Oosterveld F. Manual mobilization of the wrist: A pilot study in rehabilitation of patients with a chronic hemiplegic hand post-stroke. *J Hand Ther.* 2014;27(3):209-216. doi:10.1016/j.jht.2013.12.011.
 317. Wist S, Clivaz J, Sattelmayer M. Muscle strengthening for hemiparesis after stroke: A meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(2):114-124. doi:10.1016/j.rehab.2016.02.001.
 318. Golaszewski SM, Bergmann J, Christova M, et al. Modulation of motor cortex excitability by different levels of whole-hand afferent electrical stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):193-199. doi:10.1016/j.clinph.2011.06.010.
 319. Shin HK, Cho SH, Jeon H, et al. Cortical effect and functional recovery by the electromyography-triggered neuromuscular stimulation in chronic stroke patients. *Neurosci Lett.* 2008;442(3):174-179. doi:10.1016/J.NEULET.2008.07.026.
 320. Rushton D. Functional Electrical Stimulation and rehabilitation—an hypothesis. *Med Eng Phys.* 2003;25(1):75-78. doi:10.1016/S1350-4533(02)00040-1.
 321. Hara Y, Obayashi S, Tsujiuchi K, Muraoka Y. The effects of electromyography-controlled functional electrical stimulation on upper extremity function and cortical perfusion in stroke patients. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(10):2008-2015. doi:10.1016/J.CLINPH.2013.03.030.
 322. Roy AM. Functional Electrical Stimulation Information for Patients and Families. *Stroke Engine.* 2010:1-5. www.strokengine.ca.
 323. Alon G, Levitt AF, McCarthy PA. Functional Electrical Stimulation Enhancement of Upper Extremity Functional Recovery During Stroke Rehabilitation: A Pilot Study. *Neurorehabil Neural Repair.*

- 2007;21(3):207-215. doi:10.1177/1545968306297871.
324. Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol.* 2002;51(1):122-125. doi:10.1002/ana.10070.
 325. Popović DB, Sinkaer T, Popović MB. Electrical stimulation as a means for achieving recovery of function in stroke patients. *NeuroRehabilitation.* 2009;25(1):45-58. doi:10.3233/NRE-2009-0498.
 326. Torriani-Pasin C, Bonuzzi GMG, Palma GC dos S, et al. Motor learning in post stroke subjects: the effects of practice conditions on the temporal synchronization. *Mot Rev Educ Física.* 2018;24(2). doi:10.1590/s1980-6574201800020005.
 327. Hardwick RM, Rajan VA, Bastian AJ, Krakauer JW, Celnik PA. Motor Learning in Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(2):178-189. doi:10.1177/1545968316675432.
 328. Murata Y, Higo N, Oishi T, et al. Effects of Motor Training on the Recovery of Manual Dexterity After Primary Motor Cortex Lesion in Macaque Monkeys. *J Neurophysiol.* 2008;99(2):773-786. <http://jn.physiology.org/content/99/2/773.abstract>.
 329. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science.* 1994;263(5151):1287-1289. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8122113>. Accessed August 2, 2018.
 330. Hardwick RM, Rajan VA, Bastian AJ, Krakauer JW, Celnik PA. Motor Learning in Stroke: Trained Patients Are Not Equal to Untrained Patients With Less Impairment. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;1545968316675432. doi:10.1177/1545968316675432.
 331. Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain.* 2002;125(Pt 4):773-788. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912111>. Accessed August 2, 2018.
 332. Lefebvre S, Dricot L, Laloux P, et al. Neural substrates underlying stimulation-enhanced motor skill learning after stroke. *Brain.* 2015;138(2014):149-163. doi:10.1093/brain/awu336.
 333. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. THE PLASTIC HUMAN BRAIN CORTEX. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28(1):377-401. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216.
 334. Hosp JA, Luft AR. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plast.* 2011;2011. doi:10.1155/2011/871296.
 335. Stoykov ME, Lewis GN, Corcos DM. Comparison of Bilateral and Unilateral Training for Upper Extremity Hemiparesis in Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23(9):945-953. doi:10.1177/1545968309338190.
 336. McCombe Waller S, Whittall J. Bilateral arm training: why and who benefits? *NeuroRehabilitation.* 2008;23(1):29-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356587>. Accessed August 2, 2018.
 337. Tsai KH, Yeh CY, Chang HY, Chen JJ. Effects of a single session of prolonged muscle stretch on spastic muscle of stroke patients. *Proc Natl Sci Counc Repub China B.* 2001;25(2):76-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11370763>. Accessed August 2, 2018.
 338. Jung YJ, Hong JH, Kwon HG, et al. The effect of a stretching device on hand spasticity in chronic hemiparetic stroke patients. *NeuroRehabilitation.* 2011;29(1):53-59. doi:10.3233/NRE-2011-0677.
 339. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database Syst Rev.* January 2017. doi:10.1002/14651858.CD007455.pub3.
 340. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(6):e98-e169. doi:10.1161/STR.0000000000000098.
 341. Warner G, Packer T, Villeneuve M, Audulv A, Versnel J. A systematic review of the effectiveness of stroke self-management programs for improving function and participation outcomes: self-management programs for stroke survivors. *Disabil Rehabil.* 2015;37(23):2141-2163. doi:10.3109/09638288.2014.996674.
 342. Fryer CE, Luker JA, McDonnell MN, Hillier SL. Self management programmes for quality of life in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD010442. doi:10.1002/14651858.CD010442.pub2.
 343. Parke HL, Epiphaniou E, Pearce G, et al. Self-Management Support Interventions for Stroke Survivors: A Systematic Meta-Review. Timmer A, ed. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131448. doi:10.1371/journal.pone.0131448.
 344. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* April 2014. doi:10.1002/14651858.CD001920.pub3.
 345. van Duijnhoven HJR, Heeren A, Peters MAM, et al. Effects of Exercise Therapy on Balance Capacity in Chronic Stroke. *Stroke.* 2016;47(10):2603-2610. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013839.
 346. Pollock A, Gray C, Culham E, Durward BR, Langhorne P. Interventions for improving sit-to-stand ability following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD007232. doi:10.1002/14651858.CD007232.pub4.
 347. Cordon M, Marinescu GA. Functional Rehabilitation Strategies for the Improvement of Balance in Patients with Hemiplegia after an Ischemic Stroke. *Procedia - Soc Behav Sci.* 2014;117:575-580. doi:10.1016/J.SBSPRO.2014.02.265.
 348. WOLF S, LECRAW D, BARTON L, JANN B. Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the

- effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol*. 1989;104(2):125-132. doi:10.1016/S0014-4886(89)80005-6.
349. Milner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E. Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke*. 1999;30(3):586-592. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10066856>. Accessed August 2, 2018.
 350. Peurala SH, Kantanen MP, Sjögren T, Paltamaa J, Karhula M, Heinonen A. Effectiveness of constraint-induced movement therapy on activity and participation after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil*. 2012;26(3):209-223. doi:10.1177/0269215511420306.
 351. Wittenberg GF, Schaechter JD. The neural basis of constraint-induced movement therapy. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(6):582-588. doi:10.1097/WCO.0b013e3283320229.
 352. Liepert J, Milner WH, Bauder H, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett*. 1998;250(1):5-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696052>. Accessed August 2, 2018.
 353. Nijland R, Kwakkel G, Bakers J, van Wegen E. Constraint-Induced Movement Therapy for the Upper Paretic Limb in Acute or Sub-Acute Stroke: A Systematic Review. *Int J Stroke*. 2011;6(5):425-433. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00646.x.
 354. Goldstein LB. Basic and Clinical Studies of Pharmacologic Effects on Recovery from Brain Injury. *J Neural Transplant Plast*. 1993;4(3):175-192. doi:10.1155/NP.1993.175.
 355. Papadopoulos CM, Tsai S-Y, Guillen V, Ortega J, Kartje GL, Wolf WA. Motor Recovery and Axonal Plasticity With Short-Term Amphetamine After Stroke. *Stroke*. 2009;40(1):294-302. doi:10.1161/STROKEAHA.108.519769.
 356. Bütéfisch CM. Modulation of use-dependent plasticity by D-amphetamine. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:242-245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14677401>. Accessed August 4, 2018.
 357. Ziemann U, Tam A, Bütéfisch C, Cohen LG. Dual modulating effects of amphetamine on neuronal excitability and stimulation-induced plasticity in human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(8):1308-1315. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140012>. Accessed August 4, 2018.
 358. Crisostomo EA, Duncan PW, Propst M, Dawson D V, Davis JN. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol*. 1988;23(1):94-97. doi:10.1002/ana.410230117.
 359. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke*. 1995;26(12):2254-2259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7491646>. Accessed August 4, 2018.
 360. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, et al. Physiotherapy Coupled With Dextroamphetamine for Rehabilitation After Hemiparetic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Stroke*. 2006;37(1):179-185. doi:10.1161/01.STR.0000195169.42447.78.
 361. Martinsson L, Hårdemark H-G, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. January 2007. doi:10.1002/14651858.CD002090.pub2.
 362. King M, Rauch LHG, Brooks SJ, Stein DJ, Lutz K. Methylphenidate Enhances Grip Force and Alters Brain Connectivity. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(7):1443-1451. doi:10.1249/MSS.0000000000001252.
 363. Farr OM, Zhang S, Hu S, et al. The effects of methylphenidate on resting-state striatal, thalamic and global functional connectivity in healthy adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;1-15. doi:10.1017/S1461145714000674.
 364. Tardy J, Pariente J, Leger A, et al. Methylphenidate modulates cerebral post-stroke reorganization. *Neuroimage*. 2006;33:913-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.014.
 365. Lazar RM, Berman MF, Festa JR, Geller AE, Matejovsky TG, Marshall RS. GABAergic but not anticholinergic agents re-induce clinical deficits after stroke. *J Neurol Sci*. 2010;292(1-2):72-76. doi:10.1016/j.jns.2010.01.024.
 366. Zorowitz RD. Road to recovery: drugs used in stroke rehabilitation. *Expert Rev Neurother*. 2004;4(2):219-231. doi:10.1586/14737175.4.2.219.
 367. Nadeau SE, Behrman AL, Davis SE, et al. Donepezil as an adjuvant to constraint-induced therapy for upper-limb dysfunction after stroke: an exploratory randomized clinical trial. *J Rehabil Res Dev*. 2004;41(4):525-534. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558381>. Accessed August 4, 2018.
 368. Flöel A, Breitenstein C, Hummel F, et al. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol*. 2005;58(1):121-130. doi:10.1002/ana.20536.
 369. Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9284):787-790. doi:10.1016/S0140-6736(01)05966-9.
 370. Restemeyer C, Weiller C, Liepert J. No effect of a levodopa single dose on motor performance and motor excitability in chronic stroke. A double-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(2):143-150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726273>. Accessed August 9, 2018.
 371. Tran DA, Pajaro-Blazquez M, Daneault J-F, et al. Combining Dopaminergic Facilitation with Robot-Assisted Upper Limb Therapy in Stroke Survivors. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016;95(6):459-474.

- doi:10.1097/PHM.0000000000000438.
372. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*. 2005;45(2):201-206. doi:10.1016/J.NEURON.2004.12.033.
 373. Suppa A, Biaisotta A, Belvisi D, et al. Heat-Evoked Experimental Pain Induces Long-Term Potentiation-Like Plasticity in Human Primary Motor Cortex. *Cereb Cortex*. 2013;23(8):1942-1951. doi:10.1093/cercor/bhs182.
 374. Hoyte L, Barber P, Buchan A, Hill M. The Rise and Fall of NMDA Antagonists for Ischemic Stroke. *Curr Mol Med*. 2004;4(2):131-136. doi:10.2174/1566524043479248.
 375. Dhawan J, Benveniste H, Luo Z, Nawrocky M, Smith SD, Biegon A. A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke. *Future Neurol*. 2011;6(6):823-834. doi:10.2217/fnl.11.55.
 376. Brühl AB, Kaffenberger T, Herwig U. Serotonergic and noradrenergic modulation of emotion processing by single dose antidepressants. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(2):521-533. doi:10.1038/npp.2009.159.
 377. Van Wingen GA, Tendolkar I, Urner M, et al. Short-term antidepressant administration reduces default mode and task-positive network connectivity in healthy individuals during rest. *Neuroimage*. 2014;88:47-53. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.022.
 378. Pinto CB, Saleh Velez FG, Lopes F, et al. SSRI and Motor Recovery in Stroke: Reestablishment of Inhibitory Neural Network Tonus. *Front Neurosci*. 2017;11:637. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2017.00637>.
 379. Loubinoux I, Pariente J, Boulanouar K, et al. A single dose of the serotonin neurotransmission agonist paroxetine enhances motor output: Double-blind, placebo-controlled, fMRI study in healthy subjects. *Neuroimage*. 2002;15(1):26-36. doi:10.1006/ning.2001.0957.
 380. Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, Rascol O, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *Neuroimage*. 2005;27(2):314-322. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.009.
 381. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*. 2001;50(6):718-729. doi:10.1002/ana.1257.
 382. Chollet F, Tardy J, Albucher J, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123-130. doi:10.1016/S1474-4422(10)70314-8.
 383. Schaefer A, Burmann I, Regenthal R, et al. Serotonergic modulation of intrinsic functional connectivity. *Curr Biol*. 2014;24(19):2314-2318. doi:10.1016/j.cub.2014.08.024.
 384. Klaassens BL, van Gorsel HC, Khalili-Mahani N, et al. Single-dose serotonergic stimulation shows widespread effects on functional brain connectivity. *Neuroimage*. 2015;122:440-450. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.012.
 385. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol*. 2014. doi:10.1016/j.clinph.2014.08.028.
 386. Nitsche MA, Kuo M-F, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):503-508. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2009.03.022.
 387. Batsikadze G, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA. Effect of Serotonin on Paired Associative Stimulation-Induced Plasticity in the Human Motor Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(11):2260-2267. doi:10.1038/npp.2013.127.
 388. Stagg CJ, Bachtiar V, Johansen-Berg H. The Role of GABA in Human Motor Learning. *Curr Biol*. 2011;21(6):480-484. doi:10.1016/j.cub.2011.01.069.
 389. Clarkson AN, Huang BS, MacIsaac SE, Mody I, Carmichael ST. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature*. 2010;468(7321):305-309. doi:10.1038/nature09511.
 390. Heidegger T, Krakow K, Ziemann U. Effects of antiepileptic drugs on associative LTP-like plasticity in human motor cortex. *Eur J Neurosci*. 2010;32(7):1215-1222. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07375.x.
 391. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABAB receptor agonist baclofen. *Exp Brain Res*. 2007;180(1):181-186. doi:10.1007/s00221-006-0849-0.
 392. Liu J, Wang L-N, Ma X, Ji X. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. October 2016. doi:10.1002/14651858.CD009622.pub4.
 393. Blicher JU, Near J, Naess-Schmidt E, et al. GABA levels are decreased after stroke and GABA changes during rehabilitation correlate with motor improvement. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(3):278-286. doi:10.1177/1545968314543652.
 394. Marciniak C, McAllister P, Walker H, et al. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin: Subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *PM&R*. 2018;9(12):1181-1190. doi:10.1016/j.pmrj.2017.06.007.
 395. Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, Deltombe T, Lejeune TM. Effect of Upper Limb Botulinum

- Toxin Injections on Impairment, Activity, Participation, and Quality of Life Among Stroke Patients. *Stroke*. 2009;40(7):2589-2591. doi:10.1161/STROKEAHA.108.544346.
396. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*. 2009;132(7):1693-1710. doi:10.1093/brain/awp135.
397. Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM, et al. The neuronal correlates of mirror therapy: An fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(4):393-398. doi:10.1136/jnnp.2009.194134.
398. Matthys K, Smits M, Van der Geest JN, et al. Mirror-Induced Visual Illusion of Hand Movements: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(4):675-681. doi:10.1016/j.apmr.2008.09.571.
399. Park J-Y, Chang M, Kim K-M, Kim H-J. The effect of mirror therapy on upper-extremity function and activities of daily living in stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(6):1681-1683. doi:10.1589/jpts.27.1681.
400. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. July 2018. doi:10.1002/14651858.CD008449.pub3.
401. Arya KN. Underlying neural mechanisms of mirror therapy: Implications for motor rehabilitation in stroke. *Neurol India*. 2016;64(1):38-44. doi:10.4103/0028-3886.173622.
402. Buccino G. Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014;369(1644):20130185-20130185. doi:10.1098/rstb.2013.0185.
403. Gazzola V, Rizzolatti G, Wicker B, Keysers C. The anthropomorphic brain: The mirror neuron system responds to human and robotic actions. *Neuroimage*. 2007;35(4):1674-1684. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.003.
404. Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev*. 2014;94(2):655-706. doi:10.1152/physrev.00009.2013.
405. Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A. Motor Facilitation While Observing Hand Actions: Specificity of the Effect and Role of Observer's Orientation. *J Neurophysiol*. 2002;87(3):1329-1335. doi:10.1152/jn.00773.2000.
406. Celnik P, Webster B, Glasser DM, Cohen LG. Effects of Action Observation on Physical Training After Stroke. *Stroke*. 2008;39(6):1814-1820. doi:10.1161/STROKEAHA.107.508184.
407. Strafella AP, Paus T. Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport*. 2000;11(10):2289-2292.
408. Ertelt D, Small S, Solodkin A, et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage*. 2007;36 Suppl 2:T164-73. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.043.
409. Bassolino M, Campanella M, Bove M, Pozzo T, Fadiga L. Training the Motor Cortex by Observing the Actions of Others During Immobilization. 2014;24(12):3268-3276. doi:10.1093/cercor/bht190.
410. Bermudez i Badia S, Garcia Morgade A, Samaha H, Verschure PFMJ. Using a Hybrid Brain Computer Interface and Virtual Reality System to Monitor and Promote Cortical Reorganization through Motor Activity and Motor Imagery Training. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2013;21(2):174-181. doi:10.1109/TNSRE.2012.2229295.
411. Modroño C, Navarrete G, Rodríguez-Hernández AF, González-Mora JL. Activation of the human mirror neuron system during the observation of the manipulation of virtual tools in the absence of a visible effector limb. *Neurosci Lett*. 2013;555:220-224. doi:10.1016/j.neulet.2013.09.044.
412. Di Dio C, Di Cesare G, Higuchi S, Roberts N, Vogt S, Rizzolatti G. The neural correlates of velocity processing during the observation of a biological effector in the parietal and premotor cortex. *Neuroimage*. 2013;64:425-436. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.026.
413. Buccino G, Binkofski F, Fink GR, et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner an fMRI study. 2001;13:400-404.
414. Grangeon M, Guillot A, Collet C. Effets de l'imagerie motrice dans la rééducation de lésions centrales et des atteintes musculo- articulaires. *Sci Mot*. 2009;67:9-38. doi:10.3917/sm.067.0009.
415. Sciences B, Jeannerod M. The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery. *Behav Brain Sci*. 1994;17(02):187. doi:10.1017/S0140525X00034026.
416. Malouin F, Richards CL, Jackson PL, Lafleur MF, Durand A, Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther*. 2007;31(1):20-29. doi:10.1097/01.NPT.0000260567.24122.64.
417. De Vries S, Tepper M, Feenstra W, et al. Motor imagery ability in stroke patients: the relationship between implicit and explicit motor imagery measures. 2013. doi:10.3389/fnhum.2013.00790.
418. de Vries S, Tepper M, Otten B, Mulder T. Recovery of motor imagery ability in stroke patients. *Rehabil Res Pract*. 2011;2011:283840. doi:10.1155/2011/283840.
419. Malouin F, Richards CL, Durand A. Slowing of motor imagery after a right hemispheric stroke. *Stroke Res Treat*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/297217.
420. Aymeric G. Influence du contexte de pratique de l'imagerie motrice : étude en tennis de table. *Noûs*. 2003:27-29.

421. Batson G. Motor Imagery for Stroke Rehabilitation. *Clin Res.* 2004;84-89.
422. Jones L, Stuth G. The uses of mental imagery in athletics: An overview. *Appl Prev Psychol.* 1997;6(2):101-115. doi:10.1016/S0962-1849(05)80016-2.
423. Hornbrook MC, Stevens VJ, Wingfield DJ. Seniors' Program for Injury Control and Education. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(3):309-314. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8440855>. Accessed August 3, 2018.
424. Vries S De, Mulder T, de Vries S, Mulder T. *Motor Imagery and Stroke Rehabilitation: A Critical Discussion.* Vol 39.; 2007:5-13. doi:10.2340/16501977-0020.
425. Kim, S. S, Lee B. Motor imagery training improves upper extremity performance in stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(7):2289-2291. doi:10.1589/jpts.27.2289.
426. Jeannerod M. Neural Simulation of Action: A Unifying Mechanism for Motor Cognition. *Neuroimage.* 2001;14(1):S103-S109. doi:10.1006/nimg.2001.0832.
427. Sharma N, Simmons LH, Jones PS, et al. Motor imagery after subcortical stroke: A functional magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2009;40(4):1315-1324. doi:10.1161/STROKEAHA.108.525766.
428. Lotze M, Montoya P, Erb M, et al. Activation of Cortical and Cerebellar Motor Areas during Executed and Imagined Hand Movements: An fMRI Study. *J Cogn Neurosci.* 1999;11(5):491-501. doi:10.1162/089892999563553.
429. Héту S, Grégoire M, Saimpont A, et al. The neural network of motor imagery: An ALE meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.03.017.
430. Dodakian L, Stewart J, Cramer S. Motor imagery during movement activates the brain more than movement alone after stroke: A pilot study. *J Rehabil Med.* 2014;46(9):843-848. doi:10.2340/16501977-1844.
431. Ge R, Zhang H, Yao L, Long Z. Motor imagery learning induced changes in functional connectivity of the default mode network. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2015;23(1):138-148. doi:10.1109/TNSRE.2014.2332353.
432. Wang L, Zhang J, Zhang Y, Yan R, Liu H, Qiu M. Conditional Granger Causality Analysis of Effective Connectivity during Motor Imagery and Motor Execution in Stroke Patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/3870863.
433. Sharma N, Baron JC, Rowe JB. Motor imagery after stroke: Relating outcome to motor network connectivity. *Ann Neurol.* 2009. doi:10.1002/ana.21810.
434. Kim YK, Park E, Lee A, Im C-H, Kim Y-H. Changes in network connectivity during motor imagery and execution. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190715. doi:10.1371/journal.pone.0190715.
435. Bajaj S, Butler AJ, Drake D, Dhamala M. Brain effective connectivity during motor-imagery and execution following stroke and rehabilitation. *NeuroImage Clin.* 2015;8:572-582. doi:10.1016/j.nicl.2015.06.006.
436. Ruffino C, Papaxanthis C, Lebon F. Neural plasticity during motor learning with motor imagery practice: Review and perspectives. *Neuroscience.* 2017;341(November):61-78. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.023.
437. Liu KP, Chan CC, Lee TM, Hui-Chan CW. Mental imagery for promoting relearning for people after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(9):1403-1408. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15375808>. Accessed August 3, 2018.
438. Pelgrims B, Michaux N, Olivier E, Andres M. Contribution of the primary motor cortex to motor imagery: A subthreshold TMS study. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(9):1471-1482. doi:10.1002/hbm.21121.
439. Gatica-Rojas V, Méndez-Rebolledo G. Virtual reality interface devices in the reorganization of neural networks in the brain of patients with neurological diseases. *Neural Regen Res.* 2014;9(8):888-896. doi:10.4103/1673-5374.131612.
440. Hale KS, Stanney KM. *Handbook of Virtual Environments : Design, Implementation and Applications.* Taylor & Francis Group; 2002.
441. Klinger E, Cherni H, Joseph P-A. Impact of contextual additional stimuli on the performance in a virtual activity of daily living (vADL) among patients with brain injury and controls. *Int J Disabil Hum Dev.* 2014;13(3). doi:10.1515/ijdhhd-2014-0331.
442. Tunik E, Saleh S, Adamovich S V. Visuomotor discordance during visually-guided hand movement in Virtual Reality modulates sensorimotor cortical activity in healthy and hemiparetic subjects. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2013;21(2):198-207. doi:10.1109/TNSRE.2013.2238250. Visuomotor.
443. Bermúdez i Badia S, Fluet GG, Llorens R, Deutsch JE. Virtual reality for sensorimotor rehabilitation post stroke: Design principles and evidence. In: *Neurorehabilitation Technology, Second Edition.* ; 2016. doi:10.1007/978-3-319-28603-7_28.
444. You SH, Jang SH, Kim Y-H, et al. Virtual Reality-Induced Cortical Reorganization and Associated Locomotor Recovery in Chronic Stroke: An Experimenter-Blind Randomized Study. *Stroke.* 2005;36(6):1166-1171. doi:10.1161/01.STR.0000162715.43417.91.
445. Xiao X, Lin Q, Lo WL, et al. Cerebral Reorganization in Subacute Stroke Survivors after Virtual Reality-Based Training: A Preliminary Study. *Behav Neurol.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/6261479.
446. Sung HJ, You SH, Hallett M, et al. Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: An experimenter-blind preliminary study. *Arch Phys Med*

- Rehabil.* 2005;86(11):2218-2223. doi:10.1016/j.apmr.2005.04.015.
447. Yeh S-C, Lee S-H, Chan R-C, Wu Y, Zheng L-R, Flynn S. The Efficacy of a Haptic-Enhanced Virtual Reality System for Precision Grasp Acquisition in Stroke Rehabilitation. *J Healthc Eng.* 2017;2017:9840273. doi:10.1155/2017/9840273.
448. Morone G, Paolucci S, Cherubini A, et al. Robot-assisted gait training for stroke patients: Current state of the art and perspectives of robotics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1303-1311. doi:10.2147/NDT.S114102.
449. Hesse S, Schulte-Tiggens G, Konrad M, Bardeleben A, Werner C. Robot-assisted arm trainer for the passive and active practice of bilateral forearm and wrist movements in hemiparetic subjects. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(6):915-920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808550>. Accessed July 20, 2018.
450. Lum PS, Burgar CG, Van Der Loos M, Shor PC, Majmundar M, Yap R. The MIME robotic system for upper-limb neuro-rehabilitation: Results from a clinical trial in subacute stroke. *Proc 2005 IEEE 9th Int Conf Rehabil Robot.* 2005;2005:511-514. doi:10.1109/ICORR.2005.1501153.
451. Wessel MJ, Zimmerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(May):265. doi:10.3389/fnhum.2015.00265.
452. Castel-Lacanal E, Tarri M, Loubinoux I, et al. Transcranial magnetic stimulation in brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(2):83-87. doi:10.1016/j.annfar.2013.11.006.
453. Bergmann TO, Karabanov A, Hartwigsen G, Thielscher A, Siebner HR. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *Neuroimage.* 2016;140:4-19. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.02.012.
454. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 1994;117 (Pt 4):847-858. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7922470>. Accessed August 6, 2018.
455. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997;48(5):1398-1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153480>. Accessed August 6, 2018.
456. Kandel M, Beis JM, Le Chapelain L, Guesdon H, Paysant J. Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: A review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012;55(9-10):657-680. doi:10.1016/j.rehab.2012.09.001.
457. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, 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):741-747. doi:10.1001/archneur.65.6.741.
458. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Contralesional Primary Motor Cortex Improves Hand Function After Stroke. *Stroke.* 2005;36(12):2681-2686. doi:10.1161/01.STR.0000189658.51972.34.
459. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, 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. doi:10.1002/ana.21725.
460. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke. *Eur J Neurol.* 2016;23(4):823-830. doi:10.1111/ene.12949.
461. 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;2015:1-13. doi:10.1155/2015/498169.
462. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AAE. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(1):30-37. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x.
463. Kim Y, Chang W, Bang O, Kim S, Park Y, Lee P. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med.* 2010;42(8):758-764. doi:10.2340/16501977-0590.
464. Barros Galvão SC, Borba Costa dos Santos R, Borba dos Santos P, Cabral ME, Monte-Silva K. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(2):222-229. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.023.
465. Kakuda W, Abo M, Momosaki R, et al. Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2012;48(1):47-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071503>. Accessed August 6, 2018.
466. Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD008862. doi:10.1002/14651858.CD008862.pub2.
467. Kennedy NC, Carson RG. The effect of simultaneous contractions of ipsilateral muscles on changes in corticospinal excitability induced by paired associative stimulation (PAS). *Neurosci Lett.* 2008;445(1):7-11.

- doi:10.1016/j.neulet.2008.08.064.
468. Murase N, Cengiz B, Rothwell JC. Inter-individual Variation in the After-effect of Paired Associative Stimulation can be Predicted From Short-interval Intracortical Inhibition With the Threshold Tracking Method. *Brain Stimul.* 2014;8(1):105-113. doi:10.1016/j.brs.2014.09.010.
 469. Lahr J, Paßmann S, List J, Vach W, Flöel A, Klöppel S. Effects of Different Analysis Strategies on Paired Associative Stimulation. A Pooled Data Analysis from Three Research Labs. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154880. doi:10.1371/journal.pone.0154880.
 470. 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):333-342. doi:10.1016/j.clinph.2006.10.014.
 471. Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Combining Theta Burst Stimulation With Training After Subcortical Stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1568-1572. doi:10.1161/STROKEAHA.110.583278.
 472. Talelli P, Wallace A, Dileone M, et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(8):976-987. doi:10.1177/1545968312437940.
 473. Volz LJ, Rehme AK, Michely J, et al. Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. *Cereb Cortex.* 2016;26(6):2882-2894. doi:10.1093/cercor/bhw034.
 474. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1(3):206-223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004.
 475. Dehem S, Gilliaux M, Lejeune T, et al. Effectiveness of a single session of dual-transcranial direct current stimulation in combination with upper limb robotic-assisted rehabilitation in chronic stroke patients. *Int J Rehabil Res.* 2018;41(2):1. doi:10.1097/MRR.0000000000000274.
 476. Hummel F, Celnik P, Giroux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain.* 2005;128(3):490-499. doi:10.1093/brain/awh369.
 477. Sattler V, Acket B, Raposo N, et al. Anodal tDCS Combined With Radial Nerve Stimulation Promotes Hand Motor Recovery in the Acute Phase After Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(8):743-754. doi:10.1177/1545968314565465.
 478. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25(2):123-129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726271>. Accessed August 6, 2018.
 479. Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MS, Adams RJ, Feng W. Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose-Response Relationship. *Brain Stimul.* 2016;9(1):16-26. doi:10.1016/j.brs.2015.09.002.
 480. Elsner B, Kwakkel G, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neuroeng Rehabil.* 2017;14(1):95. doi:10.1186/s12984-017-0301-7.
 481. Adamovich S V., August K, Merians A, Tunik E. A virtual reality-based system integrated with fmri to study neural mechanisms of action observation-execution: A proof of concept study. *Restor Neurol Neurosci.* 2009;27(3):209-223. doi:10.3233/RNN-2009-0471.
 482. Mueller C, Luehrs M, Baecke S, et al. Building virtual reality fMRI paradigms: A framework for presenting immersive virtual environments. *J Neurosci Methods.* 2012;209(2):290-298. doi:10.1016/j.jneumeth.2012.06.025.
 483. Riva G, Castelnuovo G, Mantovani F. Transformation of flow in rehabilitation: the role of advanced communication technologies. *Behav Res Methods.* 2006;38(2):237-244. doi:10.3758/BF03192775.
 484. Enzinger, C., Dawes, H., Johansen-Berg, H., Wade, D., Bogdanovic, M., Collett, J., Guy, C., Udo, K., Ropele, S., Fazekas, F., Matthews PM. Brain activity changes associated with treadmill training: After stroke. *Stroke.* 2009;40(7):2460-2467. doi:10.1161/STROKEAHA.109.550053.
 485. Zhang K, Wang H, Dong G, et al. Neural activation during imitation with or without performance feedback: An fMRI study. *Neurosci Lett.* 2016;629:202-207. doi:10.1016/j.neulet.2016.07.015.
 486. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn Brain Res.* 1996;3(2):131-141. doi:10.1016/0926-6410(95)00038-0.
 487. Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB. NeuroImage ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage.* 2010;50(3):1148-1167. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.112.
 488. Rizzolatti G, Craighero L. the Mirror-Neuron System. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27(1):169-192. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230.
 489. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain.* 1996;119 (Pt 2):593-609. doi:10.1093/brain/119.2.593.
 490. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124(1):1-38. doi:10.1196/annals.1440.011.
 491. Dehaene S, Changeux J-PP. Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing. *Neuron.* 2011;70(2):200-227. doi:10.1016/j.neuron.2011.03.018.
 492. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain.*

- 2014;137(1):12-32. doi:10.1093/brain/awt162.
493. Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, et al. Association between resting-state functional connectivity and empathizing/systemizing. *Neuroimage*. 2014;99:312-322. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.031.
494. Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*. 2008;42(3):1178-1184. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.059.
495. Molnar-Szakacs I, Uddin LQ. Self-Processing and the Default Mode Network: Interactions with the Mirror Neuron System. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(September):571. doi:10.3389/fnhum.2013.00571.
496. Dayan E, Sella I, Mukovskiy A, et al. The Default Mode Network Differentiates Biological from Non-Biological Motion. *Cereb Cortex*. 2016;26(1):234-245. doi:10.1093/cercor/bhu199.
497. Cauda F, Geminiani G, D'Agata F, et al. Functional connectivity of the posteromedial cortex. *PLoS One*. 2010;5(9):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0013107.
498. Zhang S, Li CR shan R. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage*. 2013;59(4):3548-3562. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.023.
499. Addis DR, Wong AT, Schacter DL. Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *April 2007*:1363-1377.
500. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006;129(3):564-583. doi:10.1093/brain/awl004.
501. Bagece HF, Saleh S, Adamovich S V., Tunik E. Visuomotor gain distortion alters online motor performance and enhances primary motor cortex excitability in patients with stroke. *Neuromodulation*. 2012;15(4):361-366. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00467.x.
502. August K, Lewis JA, Chandar G, Biswal B, Adamovich S. Fmri Analysis of Neural Mechanisms Underlying Rehabilitation in Virtual Reality: Activating Secondary Motor Areas. 2006:3692-3695.
503. Perani D, Fazio F, Borghese NA, et al. Different brain correlates for watching real and virtual hand actions. *Neuroimage*. 2001;14(3):749-758. doi:10.1006/nimg.2001.0872.
504. Fabbri-Destro M, Rizzolatti G. Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23(38):171-179. doi:10.1152/physiol.00004.2008.
505. Dien J. A tale of two recognition systems: Implications of the fusiform face area and the visual word form area for lateralized object recognition models. *Neuropsychologia*. 2009;47(1):1-16. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.024.
506. Willems RM, Peelen M V., Hagoort P. Cerebral lateralization of face-selective and body-selective visual areas depends on handedness. *Cereb Cortex*. 2010;20(7):1719-1725. doi:10.1093/cercor/bhp234.
507. Uddin LQ, Kaplan JT, Molnar-Szakacs I, Zaidel E, Iacoboni M. Self-face recognition activates a frontoparietal "mirror" network in the right hemisphere: An event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2005;25(3):926-935. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.018.
508. Davare M. Dissociating the Role of Ventral and Dorsal Premotor Cortex in Precision Grasping. *J Neurosci*. 2006;26(8):2260-2268. doi:10.1523/JNEUROSCI.3386-05.2006.
509. Schubotz RI, von Cramon DY. Functional organization of the lateral premotor cortex_ Schubotz.pdf. *Cogn Brain Res*. 2001;11:97-112.
510. Tomassini V, Jbabdi S, Klein JC, et al. Diffusion-Weighted Imaging Tractography-Based Parcellation of the Human Lateral Premotor Cortex Identifies Dorsal and Ventral Subregions with Anatomical and Functional Specializations. *J Neurosci*. 2007;27(38):10259-10269. doi:10.1523/JNEUROSCI.2144-07.2007.
511. Plata Bello J, Modroño C, Marcano F, González-Mora JL. Mapping the mirror neuron system in neurosurgery. *World Neurosurg*. 2015;84(6):2077.e5-2077.e10. doi:10.1016/j.wneu.2015.07.059.
512. Buckner RL, Carroll DC. Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(2):49-57. doi:10.1016/j.tics.2006.11.004.
513. Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The Common Neural Basis of Autobiographical Memory, Propection, Navigation, Theory of Mind, and the Default Mode: A Quantitative Meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2008;21(3):489-510. doi:10.1162/jocn.2008.21029.
514. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):46-59. doi:10.1002/hbm.20131.
515. Ferraina S, Johnson PB, Garasto MR, et al. Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7 m of the monkey. *J Neurophysiol*. 1997;77(2):1034-1038.
516. Treserras S, Boulanouar K, Conchou F, et al. Transition from rest to movement: Brain correlates revealed by functional connectivity. *Neuroimage*. 2009;48(1):207-216. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.016.
517. Scott G, Hellyer PJ, Hampshire A, Leech R. Exploring spatiotemporal network transitions in task functional MRI. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(4):1348-1364. doi:10.1002/hbm.22706.
518. Chiang T-CC, Liang K-CC, Chen J-HH, Hsieh C-HH, Huang Y-AA. Brain Deactivation in the Outperformance in Bimodal Tasks: An fMRI Study. Op de Beeck HP, ed. *PLoS One*. 2013;8(10):e77408. doi:10.1371/journal.pone.0077408.
519. Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, Zwartz MJ. Motor recovery after stroke: A systematic review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;83(11):1629-1637. doi:10.1053/apmr.2002.35473.

520. Michaelsen S, Jacobs S, Roby-Brami A, Levin M. Compensation for distal impairments of grasping in adults with hemiparesis. *Exp Brain Res*. 2004;157(2):162-173. doi:10.1007/s00221-004-1829-x.
521. Lefaucheur J-P. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin*. 2006;36(3):105-115. doi:10.1016/j.neucli.2006.08.011.
522. Malouin F, Jackson PL, Richards CL. Towards the integration of mental practice in rehabilitation programs. A critical review. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(September):576. doi:10.3389/fnhum.2013.00576.
523. Munzert J, Lorey B, Zentgraf K. Cognitive motor processes : The role of motor imagery in the study of motor representations. *Brain Res Rev*. 2009;60(2):306-326. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.024.
524. Malouin F, Richards CL, Durand A, Doyon J. Reliability of Mental Chronometry for Assessing Motor Imagery Ability After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(2):311-319. doi:10.1016/j.apmr.2007.11.006.
525. Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging*. 2008;26(5):594-601. doi:10.1016/j.mri.2007.10.010.
526. Wilke M, Lidzba K. LI-tool: A new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods*. 2007;163(1):128-136. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.01.026.
527. Oostra KM, Oomen A, Vanderstraeten G, Vingerhoets G. Influence of motor imagery training on gait rehabilitation in sub-acute stroke: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2015;47(3):204-209. doi:10.2340/16501977-1908.
528. Rienzo F Di, Collet C, Hoyek N, Guillot A. *Impact of Neurologic Deficits on Motor Imagery: A Systematic Review of Clinical Evaluations.*; 2014. doi:10.1007/s11065-014-9257-6.
529. Malouin F, Richards CL, Durand A, Doyon J. Clinical assessment of motor imagery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(4):330-340. doi:10.1177/1545968307313499.
530. Collet C, Guillot A, Lebon F, MacIntyre T, Moran A. Measuring motor imagery using psychometric, behavioral, and psychophysiological tools. *Exerc Sport Sci Rev*. 2011;39(2):85-92. doi:10.1097/JES.0b013e31820ac5e0.
531. Sun L, Yin D, Zhu Y, et al. Cortical reorganization after motor imagery training in chronic stroke patients with severe motor impairment: A longitudinal fMRI study. *Neuroradiology*. 2013;55(7):913-925. doi:10.1007/s00234-013-1188-z.
532. Park C, Chang WH, Lee M, et al. Which motor cortical region best predicts imagined movement? *Neuroimage*. 2015;113:101-110. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.033.
533. Kasess CH, Windischberger C, Cunnington R, Lanzenberger R, Pezawas L, Moser E. The suppressive influence of SMA on M1 in motor imagery revealed by fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage*. 2008;40(2):828-837. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.11.040.
534. Lebon F, Lotze M, Stinear CM, Byblow WD. Task-Dependent Interaction between Parietal and Contralateral Primary Motor Cortex during Explicit versus Implicit Motor Imagery. Wenderoth N, ed. *PLoS One*. 2012;7(5):e37850. doi:10.1371/journal.pone.0037850.
535. Guillot A, Collet C, Nguyen VA, Malouin F, Richards C, Doyon J. Brain activity during visual versus kinesthetic imagery: An fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(7):2157-2172. doi:10.1002/hbm.20658.
536. Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, et al. Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex*. 2000;10(11):1093-1104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053230>. Accessed October 10, 2018.
537. Dechent P, Merboldt K-D, Frahm J. Is the human primary motor cortex involved in motor imagery? *Cogn Brain Res*. 2004;19(2):138-144. doi:10.1016/j.cogbrainres.2003.11.012.
538. Guillot A, Collet C, Nguyen A, Malouin F, Richards C, Doyon J. Functional neuroanatomical networks associated with expertise in motor imagery. *Regen Med*. 2008;41:1471-1483. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.042.
539. Hoyek Nady CSCCFPGA. Age and gender-related differences in the temporal congruence development between motor imagery and motor performance. *Learn Individ Differ*. 2009;19(4):555-560. doi:10.1016/j.lindif.2009.07.003.
540. Kraft E, Schaal MC, Lule D, König E, Scheidtmann K. The functional anatomy of motor imagery after sub-acute stroke. *NeuroRehabilitation*. 2015;36(3):329-337. doi:10.3233/NRE-151221.
541. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: New insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain*. 2011;134(5):1264-1276. doi:10.1093/brain/awr033.
542. Rosso C, Perlberg V, Valabregue R, et al. Anatomical and functional correlates of cortical motor threshold of the dominant hand. *Brain Stimul*. 2017;10(5):952-958. doi:10.1016/j.brs.2017.05.005.
543. Hara Y. Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients. *J Nippon Med Sch*. 2015;82(1):4-13. doi:10.1272/jnms.82.4.
544. Li S, Stevens JA, Rymer WZ. Interactions between imagined movement and the initiation of voluntary movement: A TMS study. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(6):1154-1160. doi:10.1016/j.clinph.2008.12.045.
545. Wright DJ, Williams J, Holmes PS. Combined action observation and imagery facilitates corticospinal excitability. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:951. doi:10.3389/fnhum.2014.00951.
546. Mrachacz-Kersting N, Voigt M, Stevenson AJT, et al. The effect of type of afferent feedback timed with motor imagery on the induction of cortical plasticity. *Brain Res*. 2017;1674:91-100.

- doi:10.1016/j.brainres.2017.08.025.
547. Stinear CM, Byblow WD. Motor imagery of phasic thumb abduction temporally and spatially modulates corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(5):909-914. doi:10.1016/S1388-2457(02)00373-5.
 548. Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, Levin O, Swinnen SP. Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res.* 2006;168(1-2):157-164. doi:10.1007/s00221-005-0078-y.
 549. Kasai T, Kawai S, Kawanishi M, Yahagi S. Evidence for facilitation of motor evoked potentials (MEPs) induced by motor imagery. *Brain Res.* 1997;744(1):147-150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030424>. Accessed October 8, 2018.
 550. Taube W, Mouthon M, Leukel C, Hoogewoud H, Annoni J, Keller M. ScienceDirect Brain activity during observation and motor imagery of different balance tasks: An fMRI study. *CORTEX.* 2014;64:102-114. doi:10.1016/j.cortex.2014.09.022.
 551. Li F, Zhang T, Li B-J, Zhang W, Zhao J, Song L-P. Motor imagery training induces changes in brain neural networks in stroke patients. *Neural Regen Res.* 2018;13(10):1771-1781. doi:10.4103/1673-5374.238616.
 552. Lebon F, Byblow WD, Collet C, Guillot A, Stinear CM. The modulation of motor cortex excitability during motor imagery depends on imagery quality. *Eur J Neurosci.* 2012;35(2):323-331. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07938.x.
 553. Nitsche MA, Roth A, Kuo M-F, et al. Timing-Dependent Modulation of Associative Plasticity by General Network Excitability in the Human Motor Cortex. *J Neurosci.* 2007;27(14):3807-3812. doi:10.1523/JNEUROSCI.5348-06.2007.
 554. Player MJ, Taylor JL, Alonzo A, Loo CK. Paired associative stimulation increases motor cortex excitability more effectively than theta-burst stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(11):2220-2226. doi:10.1016/j.clinph.2012.03.081.
 555. Frantseva M V., Fitzgerald PB, Chen R, Moller B, Daigle M, Daskalakis ZJ. Evidence for Impaired Long-Term Potentiation in Schizophrenia and Its Relationship to Motor Skill Learning. *Cereb Cortex.* 2008;18(5):990-996. doi:10.1093/cercor/bhm151.
 556. López-Alonso V, Cheeran B, Río-Rodríguez D, Fernández-Del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul.* 2014;7(3):372-380. doi:10.1016/j.brs.2014.02.004.
 557. Sale M V, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res.* 2007;181(4):615-626. doi:10.1007/s00221-007-0960-x.
 558. Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of Associative Human Motor Cortical Plasticity by Attention. *J Neurophysiol.* 2004;92(1):66-72. doi:10.1152/jn.00383.2003.
 559. Ziemann U, Ilić T V, Ilić T V, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci.* 2004;24(7):1666-1672. doi:10.1523/JNEUROSCI.5016-03.2004.
 560. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 1995;74(3):1037-1045. doi:10.1152/jn.1995.74.3.1037.
 561. Gentili R, Papaxanthis C, Pozzo T. Improvement and generalization of arm motor performance through motor imagery practice. *Neuroscience.* 2006;137(3):761-772. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2005.10.013.
 562. Crosbie J, McDonough S, Gilmore D, Wiggam I. The adjunctive role of mental practice in the rehabilitation of the upper limb after hemiplegic stroke: a pilot study a. *Health Care (Don Mills).* 2004;60-68.
 563. Chaturvedi A. Role of Practice And Mental Imagery on Hand Function Improvement in Stroke Survivors. *J Neurol Neurosci.* 2017;08(02). doi:10.21767/2171-6625.1000179.
 564. Szameitat AJ, Shen S, Sterr A. Motor imagery of complex everyday movements. An fMRI study. *Neuroimage.* 2007;34(2):702-713. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.033.
 565. Tarri M, Brimhat N, Gasq D, et al. Five-day course of paired associative stimulation fails to improve motor function in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017. doi:10.1016/j.rehab.2017.11.002.
 566. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging.* 2013;8:201-211. doi:10.2147/CIA.S32405.
 567. Saimpont A, Mercier C, Malouin F, et al. Anodal transcranial direct current stimulation enhances the effects of motor imagery training in a finger tapping task. Thut G, ed. *Eur J Neurosci.* 2016;43(1):113-119. doi:10.1111/ejn.13122.
 568. Foerster Á, Rocha S, Wiesiolek C, et al. Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. *Eur J Neurosci.* 2013;37(5):786-794. doi:10.1111/ejn.12079.
 569. Lang CE, Bland MD, Bailey RR, Schaefer SY, Birkenmeier RL. Assessment of upper extremity impairment, function, and activity after stroke: foundations for clinical decision making. *J Hand Ther.* 2013;26(2):104-115. doi:10.1016/J.JHT.2012.06.005.
 570. Kwakkel G. Standardised measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable (SRRR). *Int J Stroke.* 2017;in

- press(5):451-461. doi:10.1177/1747493017711813.
571. Gijbels D, Lamers I, Kerkhofs L, Alders G, Knippenberg E, Feys P. The Armeo Spring as training tool to improve upper limb functionality in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil.* 2011;8(1):5. doi:10.1186/1743-0003-8-5.
 572. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(1):84-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415682>. Accessed August 2, 2018.
 573. Housman SJ, Scott KM, Reinkensmeyer DJ. A Randomized Controlled Trial of Gravity-Supported, Computer-Enhanced Arm Exercise for Individuals With Severe Hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23(5):505-514. doi:10.1177/1545968308331148.
 574. Teasell R, Foley N, Salter K, Bhogal S, Jutai J, Speechley M. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation: Executive Summary, 12th Edition. *Top Stroke Rehabil.* 2009;16(6):463-488. doi:10.1310/tsr1606-463.
 575. Merlo A, Longhi M, Giannotti E, et al. Upper limb evaluation with robotic exoskeleton. Normative values for indices of accuracy, speed and smoothness. *NeuroRehabilitation.* 2013;33(4):523-530. doi:10.3233/NRE-130998.
 576. Keller JW, Van Hedel HJA. Weight-supported training of the upper extremity in children with cerebral palsy: A motor learning study. *J Neuroeng Rehabil.* 2017;14(1):1-13. doi:10.1186/s12984-017-0293-3.
 577. Gauthier L. The Bells Test: A Quantitative and Qualitative Test For Visual Neglect. *Int J Clin Neuropsychol.* 1989;11:49-54.
 578. Sanchez RJ, Jiayin Liu J, Rao S, et al. Automating Arm Movement Training Following Severe Stroke: Functional Exercises With Quantitative Feedback in a Gravity-Reduced Environment. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2006;14(3):378-389. doi:10.1109/TNSRE.2006.881553.
 579. Tran V Do, Dario P, Mazzoleni S. Kinematic measures for upper limb robot-assisted therapy following stroke and correlations with clinical outcome measures: A review. *Med Eng Phys.* 2018;53:13-31. doi:10.1016/j.medengphy.2017.12.005.
 580. Tukey JW. Exploratory Data Analysis. In: *Addison-Wesley.* Vol 23. ; 1977:413-414. doi:10.1007/978-0-387-78171-6.
 581. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979;86(2):420-428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839484>. Accessed October 1, 2018.
 582. Andresen EM. Criteria for assessing the tools of disability outcomes research. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(12 Suppl 2):S15-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11128900>. Accessed September 23, 2018.
 583. de Vet HCWW, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(10):1033-1039. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.10.015.
 584. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice.* Pearson. <https://www.pearson.com/us/higher-education/program/Portney-Foundations-of-Clinical-Research-Applications-to-Practice-3rd-Edition/PGM274308.html>. Accessed October 1, 2018.
 585. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Medica.* 2015;25(2):141-151. doi:10.11613/BM.2015.015.
 586. Longhi M, Merlo A, Prati P, Giacobbi M, Mazzoli D. Instrumental indices for upper limb function assessment in stroke patients: a validation study. *J Neuroeng Rehabil.* 2016;13(1):52. doi:10.1186/s12984-016-0163-4.
 587. Otaka E, Otaka Y, Kasuga S, et al. Clinical usefulness and validity of robotic measures of reaching movement in hemiparetic stroke patients. *J Neuroeng Rehabil.* 2015;12(1):66. doi:10.1186/s12984-015-0059-8.
 588. Finley MA, Fasoli SE, Dipietro L, et al. Short-duration robotic therapy in stroke patients with severe upper-limb motor impairment. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(5):683. doi:10.1682/JRRD.2004.12.0153.
 589. Rohrer B, Fasoli S, Krebs HI, et al. Movement smoothness changes during stroke recovery. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2002;22(18):8297-8304. doi:22/18/8297 [pii].
 590. Wagner JM, Rhodes JA, Patten C. Reproducibility and minimal detectable change of three-dimensional kinematic analysis of reaching tasks in people with hemiparesis after stroke. *Phys Ther.* 2008;88(5):652-663. doi:10.2522/ptj.20070255.
 591. Patten C, Kothari D, Whitney J, Lexell J, Lum PS. Reliability and responsiveness of elbow trajectory tracking in chronic poststroke hemiparesis. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40(6):487-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077661>. Accessed September 24, 2018.
 592. McCrea PH, Eng JJ, Hodgson AJ. Saturated muscle activation contributes to compensatory reaching strategies after stroke. *J Neurophysiol.* 2005;94(5):2999-3008. doi:10.1152/jn.00732.2004.
 593. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J strength Cond Res.* 2005;19(1):231-240. doi:10.1519/15184.1.
 594. Hopkins WG. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med.* 2000;30(1):1-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10907753>. Accessed October 16, 2018.
 595. Lin K, Fu T, Wu C, et al. Minimal Detectable Change and Clinically Important Difference of the Stroke

- Impact Scale in Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(5):486-492. doi:10.1177/1545968309356295.
596. Zollo L, Rossini L, Bravi M, Magrone G, Sterzi S, Guglielmelli E. Quantitative evaluation of upper-limb motor control in robot-aided rehabilitation. *Med Biol Eng Comput*. 2011;49(10):1131-1144. doi:10.1007/s11517-011-0808-1.
597. Balasubramanian S, Melendez-Calderon A, Burdet E. A Robust and Sensitive Metric for Quantifying Movement Smoothness. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59(8):2126-2136. doi:10.1109/TBME.2011.2179545.
598. Peri E, Biffi E, Maghini C, et al. Quantitative evaluation of performance during robot-assisted treatment. *Methods Inf Med*. 2016;55(1):84-88. doi:10.3414/ME14-01-0126.
599. Rodriguez-De-Pablo C, Balasubramanian S, Savic A, Tomic TD, Konstantinovic L, Keller T. Validating ArmAssist Assessment as outcome measure in upper-limb post-stroke telerehabilitation. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2015;2015-Novem:4623-4626. doi:10.1109/EMBC.2015.7319424.
600. Lefebvre S, Dricot L, Laloux P, et al. Neural substrates underlying motor skill learning in chronic hemiparetic stroke patients. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:320. doi:10.3389/fnhum.2015.00320.
601. Krakauer JW. The applicability of motor learning to neurorehabilitation. 2015.
602. Guirado R, Perez-Rando M, Sanchez-Matarredona D, Castrén E, Nacher J. Chronic fluoxetine treatment alters the structure, connectivity and plasticity of cortical interneurons. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(10):1635-1646. doi:10.1017/S1461145714000406.
603. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD009286. doi:10.1002/14651858.CD009286.pub2.
604. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016499. doi:10.1136/bmjopen-2017-016499.
605. Murphy K, Birn RM, Bandettini PA. Resting-state fMRI confounds and cleanup. *Neuroimage*. 2013;80:349-359. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.001.
606. Chu PP-W. The Effect of Physiological Modulators on Resting-state fMRI Functional Connectivity. 2016.
607. Helmbold K, Zvyagintsev M, Dahmen B, et al. Serotonergic modulation of resting state default mode network connectivity in healthy women. *Amino Acids*. 2016;48(4):1109-1120. doi:10.1007/s00726-015-2137-4.
608. Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, et al. Differential effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on brain activity during a cognitive control task and neurofunctional prediction of treatment outcome in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(4):247-257. doi:10.1503/jpn.090081.
609. Fu CHY, Costafreda SG, Sankar A, et al. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):1-11. doi:10.1186/s12888-015-0457-2.
610. Loubinoux I, Pariente J, Rascol O, Celsis P, Chollet F. Selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine modulates motor behavior through practice. A double-blind, placebo-controlled, multi-dose study in healthy subjects. *Neuropsychologia*. 2002;40(11):1815-1821. doi:10.1016/S0028-3932(02)00030-1.
611. Mathôt S, Schreij D, Theeuwes J. OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behav Res Methods*. 2012;44(2):314-324. doi:10.3758/s13428-011-0168-7.
612. Acler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol*. 2009;256(7):1152-1158. doi:10.1007/s00415-009-5093-7.
613. Deng L, Sun X, Qiu S, et al. Interventions for management of post-stroke depression: A Bayesian network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7(1):16466. doi:10.1038/s41598-017-16663-0.
614. Tan S, Huang X, Ding L, Hong H. Efficacy and Safety of Citalopram in Treating Post-Stroke Depression: A Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2015;74(3-4):188-201. doi:10.1159/000441446.
615. Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 1996;27(7):1211-1214. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8685930>. Accessed August 31, 2018.
616. Bour A, Rasquin S, Aben I, Boreas A, Limburg M, Verhey F. A one-year follow-up study into the course of depression after stroke. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(6):488-493. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617294>. Accessed August 31, 2018.
617. Loubinoux I, Boulanouar K, Ranjeva JP, et al. Cerebral functional magnetic resonance imaging activation modulated by a single dose of the monoamine neurotransmission enhancers fluoxetine and fenozolone during hand sensorimotor tasks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(12):1365-1375. doi:10.1097/00004647-199912000-00010.
618. Batsikadze G, Paulus W, Kuo M-FF, Nitsche MA. Effect of serotonin on paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(11):2260-2267. doi:10.1038/npp.2013.127.
619. Klaassens BL, Rombouts SARB, Winkler AM, van Gersel HC, van der Grond J, van Gerven JMA. Time

- related effects on functional brain connectivity after serotonergic and cholinergic neuromodulation. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(1):308-325. doi:10.1002/hbm.23362.
620. McCabe C, Mishor Z. Antidepressant medications reduce subcortical-cortical resting-state functional connectivity in healthy volunteers. *Neuroimage.* 2011;57(4):1317-1323. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.051.
 621. Arnone D, Wise T, Walker C, Cowen PJ, Howes O, Selvaraj S. The effects of serotonin modulation on medial prefrontal connectivity strength and stability: A pharmacological fMRI study with citalopram. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2018;84(2017):152-159. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.01.021.
 622. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin 5-HT1 and 5-HT2 receptors and uptake sites in the neocortex of the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1989;280(1):27-42. doi:10.1002/cne.902800104.
 623. Kraus C, Ganger S, Losak J, et al. Gray matter and intrinsic network changes in the posterior cingulate cortex after selective serotonin reuptake inhibitor intake. *Neuroimage.* 2014;84:236-244. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.036.
 624. Outhred T, Hawkshead BE, Wager TD, Das P, Malhi GS, Kemp AH. Acute neural effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus noradrenaline reuptake inhibitors on emotion processing: Implications for differential treatment efficacy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1786-1800. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.010.
 625. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2009;43(9):855-863. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.10.015.
 626. Nord M, Finnema SJ, Halldin C, Farde L. Effect of a single dose of escitalopram on serotonin concentration in the non-human and human primate brain. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(07):1577-1586. doi:10.1017/S1461145712001617.
 627. Dieudonné S, Dumoulin A. Serotonin-driven long-range inhibitory connections in the cerebellar cortex. *J Neurosci.* 2000;20(5):1837-1848. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10684885>. Accessed August 30, 2018.
 628. Avesar D, Gullledge AT. Selective serotonergic excitation of callosal projection neurons. *Front Neural Circuits.* 2012;6:12. doi:10.3389/fncir.2012.00012.
 629. 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):537-541. doi:10.1002/mrm.1910340409.
 630. Patriat R, Reynolds RC, Birn RM. An improved model of motion-related signal changes in fMRI. *Neuroimage.* 2017;144:74-82. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.08.051.
 631. Seto E, Sela G, McIlroy WE, et al. Quantifying Head Motion Associated with Motor Tasks Used in fMRI. *Neuroimage.* 2001;14(2):284-297. doi:10.1006/nimg.2001.0829.
 632. Johnstone T, Ores Walsh KS, Greischar LL, et al. Motion correction and the use of motion covariates in multiple-subject fMRI analysis. *Hum Brain Mapp.* 2006;27(10):779-788. doi:10.1002/hbm.20219.
 633. Chang C, Cunningham JP, Glover GH. Function. *Respiration.* 2010;44(3):857-869. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.029.Influence.
 634. Kasper L, Bollmann S, Diaconescu AO, et al. The PhysIO Toolbox for Modeling Physiological Noise in fMRI Data. *J Neurosci Methods.* 2017;276:56-72. doi:10.1016/j.jneumeth.2016.10.019.
 635. Chang C, Glover GH. Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. *Neuroimage.* 2009;47(4):1448-1459. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.012.
 636. Tong Y, Frederick B deB. Studying the Spatial Distribution of Physiological Effects on BOLD Signals Using Ultrafast fMRI. *Front Hum Neurosci.* 2014;8(April):1-8. doi:10.3389/fnhum.2014.00196.
 637. Brett M. Spatial Normalization of Brain Images with Focal Lesions Using Cost Function Masking. *Neuroimage.* 2001;14(2):486-500. doi:10.1006/nimg.2001.0845.
 638. Seghier ML, Ramlackhansingh A, Crinion J, Leff AP, Price CJ. Lesion identification using unified segmentation-normalisation models and fuzzy clustering. *Neuroimage.* 2008;41(4):1253-1266. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.028.
 639. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage.* 2005;26(3):839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
 640. Crinion J, Ashburner J, Leff A, Brett M, Price C, Friston K. Spatial normalization of lesioned brains: Performance evaluation and impact on fMRI analyses. *Neuroimage.* 2007;37(3):866-875. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.065.
 641. Andersen SM, Rapcsak SZ, Beeson PM. Cost function masking during normalization of brains with focal lesions: Still a necessity? *Neuroimage.* 2010;53(1):78-84. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.003.
 642. Ciccarelli O, Toosy AT, Marsden JF, et al. Identifying brain regions for integrative sensorimotor processing with ankle movements. *Exp Brain Res.* 2005;166(1):31-42. doi:10.1007/s00221-005-2335-5.
 643. Casellato C, Ferrante S, Gandolla M, et al. Simultaneous measurements of kinematics and fMRI:

- compatibility assessment and case report on recovery evaluation of one stroke patient. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;7:49. doi:10.1186/1743-0003-7-49.
644. Dai TH, Liu JZ, Saghal V, Brown RW, Yue GH. Relationship between muscle output and functional MRI-measured brain activation. *Exp Brain Res.* 2001;140(3):290-300. doi:10.1007/s002210100815.
 645. Wittenberg GF, Bastian AJ, Dromerick AW, Thach WT, Powers WJ. Mirror movements complicate interpretation of cerebral activation changes during recovery from subcortical infarction. *Neurorehabil Neural Repair.* 2000;14(3):213-221. doi:10.1177/154596830001400307.
 646. Sadato N, Ibañez V, Campbell G, Deiber M-P, Le Bihan D, Hallett M. Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MRI compared to PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:670-679. doi:10.1097/00004647-199706000-00008.
 647. MacIntosh BJ, Mraz R, Baker N, Tam F, Staines WR, Graham SJ. Optimizing the experimental design for ankle dorsiflexion fMRI. *Neuroimage.* 2004;22(4):1619-1627. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.035.
 648. Waldvogel D, van Gelderen P, Ishii K, Hallett M. The effect of movement amplitude on activation in functional magnetic resonance imaging studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:1209-1212. doi:10.1097/00004647-199911000-00004.
 649. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: How breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 1981;241(4):620-629. doi:10.1016/j.cmpb.2004.03.004.
 650. Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage.* 2006;31(4):1536-1548. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.048.
 651. Shmueli K, van Gelderen P, de Zwart JA, et al. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage.* 2007;38(2):306-320. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.037.
 652. Thomas CG, Harshman RA, Menon RS. Noise Reduction in BOLD-Based fMRI Using Component Analysis. *Neuroimage.* 2002;17(3):1521-1537. doi:10.1006/nimg.2002.1200.
 653. Glover GH, Li TQ, Ress D. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med.* 2000;44(1):162-167. doi:10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E.
 654. Grueschow M, Polania R, Hare TA, Ruff CC. Automatic versus Choice-Dependent Value Representations in the Human Brain. *Neuron.* 2015;85(4):874-885. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.054.
 655. Hauser TU, Hunt LT, Iannaccone R, et al. Temporally Dissociable Contributions of Human Medial Prefrontal Subregions to Reward-Guided Learning. *J Neurosci.* 2015;35(32):11209-11220. doi:10.1523/JNEUROSCI.0560-15.2015.
 656. Smith-Collins APR, Luyt K, Heep A, Kauppinen RA. High frequency functional brain networks in neonates revealed by rapid acquisition resting state fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(7):2483-2494. doi:10.1002/hbm.22786.
 657. Hauser TU, Iannaccone R, Ball J, et al. Role of the Medial Prefrontal Cortex in Impaired Decision Making in Juvenile Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(10):1165. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1093.
 658. Crivello F, Schormann T, Tzourio-Mazoyer N, Roland PE, Zilles K, Mazoyer BM. Comparison of spatial normalization procedures and their impact on functional maps. *Hum Brain Mapp.* 2002;16(4):228-250. doi:10.1002/hbm.10047.
 659. Fiez JA, Damasio H, Grabowski TJ. Lesion segmentation and manual warping to a reference brain: Intra- and interobserver reliability. *Hum Brain Mapp.* 2000;9(4):192-211. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(200004)9:4<192::AID-HBM2>3.0.CO;2-Y.
 660. Ripollés, P., J. Marco-Pallarés, R. de Diego-Balaguer, J. Miró, M. Falip MJ c, F. Rubio AR-F, Ripollés P, et al. Analysis of automated methods for spatial normalization of lesioned brains. *Neuroimage.* 2012;60(2):1296-1306. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.094.
 661. Ladstein J, Evensmoen HR, Haberg AK, Kristoffersen A, Goa PE. Effect of task-correlated physiological fluctuations and motion in 2D and 3D echo-planar imaging in a higher cognitive level fMRI paradigm. *Front Neurosci.* 2016;10(JUN):1-13. doi:10.3389/fnins.2016.00225.
 662. Brooks JCW, Faull OK, Pattinson KTS, Jenkinson M. Physiological Noise in Brainstem fMRI. *Front Hum Neurosci.* 2013;7(October):1-13. doi:10.3389/fnhum.2013.00623.
 663. Hutton C, Josephs O, Stadler J, et al. The impact of physiological noise correction on fMRI at 7T. *Neuroimage.* 2011;57(1):101-112. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.04.018.
 664. Diaconescu AO, Mathys C, Weber LAE, Kasper L, Mauer J, Stephan KE. Hierarchical prediction errors in midbrain and septum during social learning. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2017;12(4):618-634. doi:10.1093/scan/nsw171.
 665. Poil SS, Bollmann S, Ghisleni C, et al. Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(8):1626-1638. doi:10.1016/j.clinph.2013.12.118.
 666. Menon S, Yu M, Kay K, Khatib O. Haptic fMRI: accurately estimating neural responses in motor, pre-

- motor, and somatosensory cortex during complex motor tasks. *IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2040-2045. doi:10.1109/EMBC.2014.6944017.
667. Enzinger C, Johansen-Berg H, Dawes H, et al. Functional MRI correlates of lower limb function in stroke victims with gait impairment. *Stroke.* 2008;39(5):1507-1513. doi:10.1161/STROKEAHA.107.501999.
668. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology.* 2013;80(3 Supplement 2):S13 LP-S19. doi:10.1212/WNL.0b013e3182762448.
669. Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L, Kingswell RS, Dott CS, Coxon E a. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(11):1547-1551. doi:10.1136/jnnp.2003.025551.
670. Levy J, Molteni F, Cannaviello G, Lansaman T, Roche N, Bensmail D. Does botulinum toxin treatment improve upper limb active function? *Ann Phys Rehabil Med.* June 2018. doi:10.1016/j.rehab.2018.05.1320.
671. Pundik S, Falchook AD, McCabe J, Litinas K, Daly JJ. Functional brain correlates of upper limb spasticity and its mitigation following rehabilitation in chronic stroke survivors. *Stroke Res Treat.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/306325.
672. Picelli A, Tamburin S, Gajofatto F, et al. Association between severe upper limb spasticity and brain lesion location in stroke patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:162754. doi:10.1155/2014/162754.
673. Groenewegen HJ. The Basal Ganglia and Motor Control. *Neural Plast.* 2003;10(1-2):107-120. doi:10.1155/NP.2003.107.
674. Ward NS. Does neuroimaging help to deliver better recovery of movement after stroke? *Curr Opin Neurol.* 2015;28(4):1. doi:10.1097/WCO.0000000000000223.
675. Kashuk SR, Williams J, Thorpe G, Wilson PH, Egan GF. Diminished motor imagery capability in adults with motor impairment: An fMRI mental rotation study. *Behav Brain Res.* 2017;334:86-96. doi:10.1016/j.bbr.2017.06.042.
676. Takeuchi N, Izumi S-I. Combinations of stroke neurorehabilitation to facilitate motor recovery: perspectives on Hebbian plasticity and homeostatic metaplasticity. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:349. doi:10.3389/fnhum.2015.00349.
677. Brihmat N, Tarri M, Quidé Y, et al. Action, observation or imitation of virtual hand movement affect differently regions of the mirror neuron system and the default mode network. *Brain Imaging Behav.* 2017;0(0):1-16. doi:10.1007/s11682-017-9804-x.
678. Bütefisch CM. Plasticity in the Human Cerebral Cortex: Lessons from the Normal Brain and from Stroke. *Neuroscientist.* 2004;10(2):163-173. doi:10.1177/1073858403262152.



PARTIE VI
ANNEXES

Annexe 1 : protocole de réalité virtuelle

Tab.1 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales activées au cours des 4 contrastes d'intérêt (EXE : exécution d'un mouvement d'extension ; IMI : imitation d'un mouvement d'extension d'une main virtuelle en mouvement ; OBS-RH : observation d'une main réelle en mouvement ; OBS-VH : observation d'une main virtuelle en mouvement).

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	Pseudo-t	x	y	z	Pseudo-t
EXE CONDITION									
Insular Gyrus	13					45	8	-4	6.2
Inferior Frontal Gyrus	6, 9, 44, 45	-60	6	21	4.6	60	4	36	6.1
Cingulate Gyrus	24, 32					8	19	37	5.8
Precentral Gyrus	6	-56	0	40	4.6	56	4	36	5.5
Superior Frontal Gyrus	8					4	11	41	5.4
Supramarginal Gyrus	40	-60	-30	38	5.8	56	-44	31	5.2
SMA	6					0	4	45	5.0
Inferior Parietal Lobule	40	-64	-40	27	6.0	64	-21	23	4.9
Middle Frontal Gyrus	10					34	58	25	4.9
Precentral Gyrus	4					38	-27	53	4.0
Superior Temporal Gyrus	22, 38, 47	-49	16	-9	5.4				
Postcentral Gyrus	40	-41	-38	52	5.2				
Caudate		-11	-9	19	4.6				
IMI CONDITION									
Inferior Parietal Lobule	40	-45	-50	56	3.2	60	-45	41	6.7
Superior Parietal Lobule	7					38	-50	51	6.5
Inferior Parietal Lobule	40	-38	-49	46	3.0	60	-37	32	6.4
Inferior Temporal Gyrus	37					53	-41	-6	6.1
Cuneus	17, 18	-4	-101	-4	4.7	11	-98	-4	5.7
Ventral Precentral Gyrus	6					49	1	35	5.2
Superior Frontal Gyrus	10					30	51	20	4.5
Middle Cingulate Cortex	24					0	4	41	4.4
Middle Cingulate Cortex	32					0	8	41	4.3
Dorsolateral Frontal Gyrus	8					8	19	37	3.5
Middle Frontal Gyrus	9					45	35	28	3.5
Postcentral Gyrus									
Middle Occipital Gyrus	18	-26	-94	2	3.3				
Middle Occipital Gyrus	19	-49	-82	-7	4.7				
Superior Parietal Lobule	7	-23	-69	54	4.1				
Precuneus	7	-41	-42	47	3.8				
Superior Temporal Gyrus	22	-53	16	-9	4.0				
OBS-RH									
Middle Temporal Gyrus	18, 37	-8	-101	-4	5.4	56	-64	-6	7.1
Cuneus	17					15	-95	1	5.2
precuneus	7					11	-83	48	4.6
Cuneus	19					23	-90	37	4.4
Middle Occipital Gyrus	19	-49	-78	-12	6.0	26	-89	32	3.7
Middle Occipital Gyrus	18	-38	-90	-3	5.4	34	-91	2	3.6
Superior Parietal Lobule	7					26	-69	54	3.4
Angular Gyrus	39					34	-68	44	3.1
OBS-VH									
Middle Temporal Gyrus	18, 19, 37	-53	-56	0	2.3	45	-64	-1	8.0
Middle Occipital Gyrus	18, 19	-38	-91	2	4.4	41	-83	-2	5.7
Cuneus	17, 18	-4	-101	-4	4.5	19	-102	1	4.9
Inferior Parietal Lobule	40					56	-40	57	4.4
Precuneus	7, 19	-7	-101	14	4.2	23	-90	37	4.4
Middle Temporal Gyrus	39					64	-44	26	4.4
Ventral Inferior Parietal Lobule	40					68	-28	23	3.7
Middle Occipital Gyrus	18					30	-86	-3	3.7
Middle Occipital Gyrus	19					30	-89	32	3.5
Superior Parietal Lobule	7	-23	-61	50	2.7	30	-87	43	3.3
Superior Temporal Gyrus	22, 39					30	-87	43	3.2
Inferior Frontal Gyrus	45					56	33	8	3.1
Cuneus	18					8	-98	6	2.9
Middle Temporal Gyrus	19	-53	-75	-7	3.4				
Inferior Temporal Gyrus	19	-53	-75	-7	3.4				
Fusiform Gyrus	19	-30	-71	-11	3.1				
Precentral Gyrus	6	-45	-8	49	2.9				

Tab.2 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales désactivées au cours de l'exécution (EXE), l'imitation (IMI-VH) et de l'observation (OBS-VH) d'une main virtuelle en mouvement.

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	Pseudo-t	x	y	z	Pseudo-t
Exe condition									
Precuneus	23	-4	-48	36	8.1				
	7	-4	-64	40	7.3				
Parahippocampal gyrus		-30	-13	-21	7.2	26	-33	-8	5.6
Fusiform Gyrus	37	-23	-40	-14	6.2				
Middle Temporal Gyrus	21	-60	-6	-16	6.4				
Inferior Occipital Gyrus	18	-34	-86	-8	6.2				
Dorsolateral Frontal Gyrus	8	-19	38	43	5.5				
Precentral Gyrus	4					49	-14	34	5.2
Lingual Gyrus	19	-11	-53	0	5.1				
IMI-VH condition									
Precuneus	31	0	-52	36	5.1	11	-60	35	5.7
Dorsolateral Frontal Gyrus	8					19	42	39	5.3
Middle Temporal Gyrus	21	-64	-14	-11	5.1	64	-14	-16	5.0
OBS-VH condition									
Precuneus	31	0	-45	46	5.6				

Tab. 3 : Coordonnées des régions cérébrales dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes), résultant de l'analyse ANOVA réalisée sur les trois conditions principales (exécution, imitation, observation).

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	Pseudo-t	x	y	z	Pseudo-t
Anova (EXE / IMI / OBS)									
Middle Temporal Gyrus	21,37	-64	-14	-11	19.4	49	-68	-1	29.2
ventral Posterior cingulate cortex	31					0	-48	36	27.1
dorsal anterior Precuneus	7					0	-60	45	19.1
Inferior Parietal Lobule	40					60	-37	32	26.6
						57	-42	52	15.2
Cuneus	18	-4	-101	-4	16.4	11	-102	1	17.3
Parahippocampal Gyrus		-26	-21	-17	17.1				
Middle Cingulate Gyrus	24,32					0	8	41	16.7
Dorsal Precentral Gyrus	6	-56	0	40	16.3				
Superior Temporal Gyrus	38					53	12	-9	15.9
Ventral Precentral Gyrus	6					49	1	35	15.4
Middle Occipital Gyrus	19	-49	-79	-2	15.2				

Annexe 2: Protocole MIPAS

Fig. 1 : Résultats individuels au test de TDMI. En ordonnées : nombre de mouvements imaginés pendant les périodes de temps 15, 25 et 45 secondes par chacun des patients (en abscisse) avec leur main saine (à gauche) et parétique (à droite).

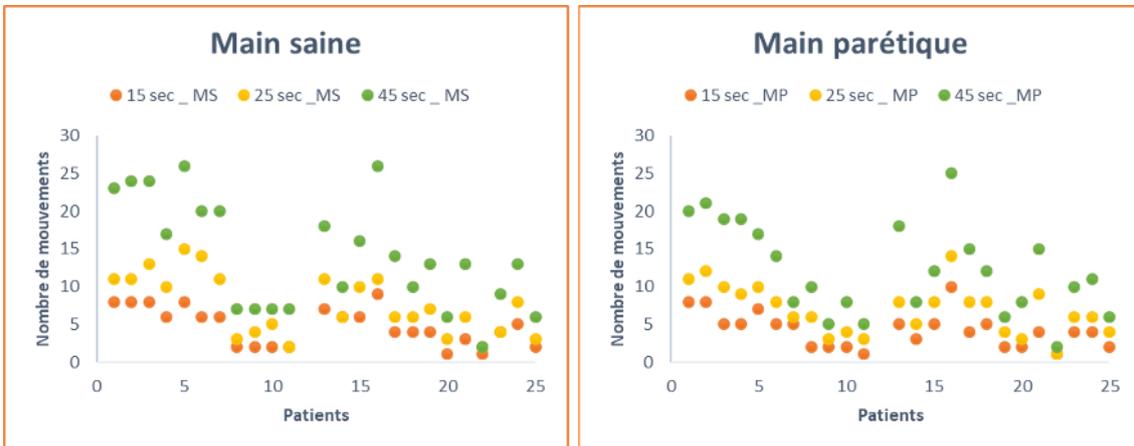
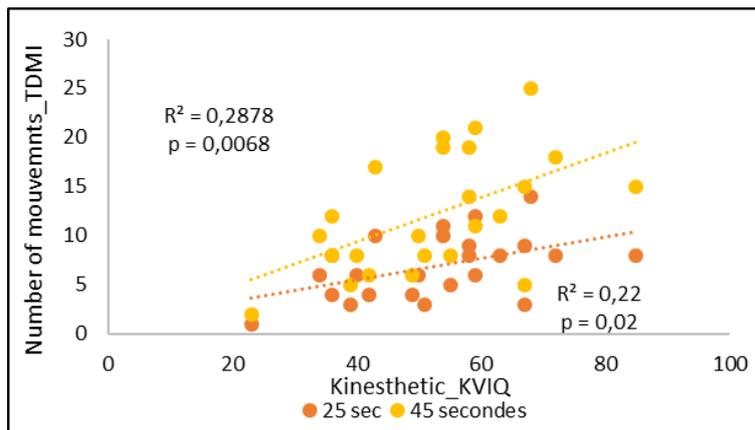


Fig. 2 : Corrélation significative entre les scores obtenus au TDMI et ceux obtenus à la sous-échelle kinesthésique au KVIQ.



Tab. 1 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales activées lors des 3 conditions d'intérêt (mouvement passif ; mouvement exécuté ; mouvement imaginé) d'extension de la main saine, non affectée.

Contrast Anatomical regions	Corresponding Brodmann Area (BA)	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	t-value	x	y	z	t-value
A. Passive Movement of the unaffected hand									
Cerebellum_4_5		-18	-52	-22	13,9				
Sensorimotor cortex (S1M1)	6, 4, 3, 40, 2, 24, 31, 5					34	-24	50	10,7
Inferior Parietal Lobule	40	-44	-38	22	7,3				
Rolandic_Oper	44, 22, 6	-56	0	6	6,9				
Thalamus						16	-22	6	6,9
Middle Occipital Gyrus	37, 19	-40	-68	2	6,2				
Middle Temporal Gyrus						42	-62	2	5,8
Middle Frontal Gyrus	6, 9	-54	0	42	5,5	52	6	42	5,5
Supramarginal Gyrus	40	-62	-38	26	5,4				
Insula	13	-34	18	6	5,1	44	2	10	7,3
Putamen						26	-1	6	5,3
Postcentral Gyrus	2	-58	-32	42	5				
Inferior Frontal Gyrus	45	-46	36	6	4,9				
B. Executed Movement of the unaffected hand									
Cerebellum_4_5		-16	-52	-22	10,3				
Middle Occipital Gyrus	37, 19	-40	-68	2	7,7	32	-82	10	4,7
Insula	13	-30	24	10	5,5				
Sensorimotor cortex (S1M1)	6, 4, 3, 40, 2, 24, 31, 5	-52	-2	42	5,3	32	-26	54	9,9
Thalamus						14	-18	2	6,2
Cerebellum_6						32	-62	-22	5,7
Postcentral Gyrus	5					6	-46	70	5,4
Supplementary Motor Area (SMA)	6					6	-20	74	5,3
Middle Frontal Gyrus	10, 9	-34	40	26	5,2	34	44	30	4,8
Inferior Parietal Lobule	40	-40	-32	42	5				
Superior and Middle Temporal Gyrus	22, 37	-50	8	-6	4,9	42	-62	2	7,1
Putamen						30	-18	2	5,1
Superior Parietal Lobule	7	-30	-60	58	4,8				
Rolandic_Oper	44, 22	-46	-4	10	4,7				
C. Motor imagery of the unaffected hand									
Supplementary Motor Area (SMA)	6	0	-6	62	7,4	48	-4	50	5,1
Frontal_inf_Oper	44					50	14	-2	6,6
Cerebellum_6		-26	-56	-26	6,1				
Supramarginal gyrus	40					58	-32	34	5,2
Cerebellum_4_5		-10	-56	-14	5,2				
Middle Frontal Gyrus	6, 9	-36	32	30	4,9	28	-8	50	5,3
Mid_Cingulate	32					10	6	42	5
Precentral Gyrus	4					20	-28	58	4,9
Superior Frontal Gyrus	6					16	0	74	4,9
Insula	13					36	18	6	4,8
Inferior Parietal Lobule	40, 7					42	-46	58	4,9
Cerebellum_8		-26	-64	-50	4,7				

Tab. 2 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales désactivées au cours du mouvement d'extension passif des mains saine et affectée.

Contrast Anatomical regions	Corresponding Brodmann Area (BA)	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	t-value	x	y	z	t-value
A. Passive Movement of the unaffected hand									
Precuneus	18, 30					22	-60	18	6,2
Anterior cingulate	32					2	36	22	5,8
Middle Frontal Gyrus	8					24	28	38	5,8
Posterior cingulate	23	-8	-62	10	5,7				
		-16	-60	14	5				
Middle Occipital Gyrus	19					40	-74	30	5,5
Precentral Gyrus	6					44	-10	34	5,2
Superior Frontal Gyrs	10					28	58	18	5,1
Precuneus	7					2	-76	34	5,1
Middle Temporal Gyrs	22					54	0	-18	5
B. Passive Movement of the affected hand									
Cuneus	18,19	-10	-84	26	5,1	14	-84	30	5,7
						2	-82	22	5,4

Tab. 3 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales activées au cours des 3 conditions d'intérêt (mouvement passif; mouvement exécuté; mouvement imaginé) d'extension de la main affectée, parétique.

Contrast Anatomical regions	Corresponding Brodmann Area (BA)	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	t-value	x	y	z	t-value
A. Passive Movement of the affected hand									
Middle Temporal Gyrus	37					42	-62	2	7,8
Supramarginal Gyrus	40					48	-32	26	7,3
Postcentral Gyrus	2, 3, 5, 40	-20	-40	58	7	42	-38	62	4,9
Cerebellum_4_5						18	-48	-22	6,7
Supplementary Motor Area (SMA)	6	-8	-8	62	4,9	4	-6	66	6,4
Middle Frontal Gyrus	6	-24	-14	62	5,1	42	-4	54	6,3
Mid_cingulate	31					14	-26	42	5,8
Superior Parietal Lobule	7					32	-42	42	5,6
Sensorimotor cortex (S1M1)	4,3,	-36	-26	58	6,9	54	-18	34	5,5
Cerebellum_8						4	-72	-34	5,4
Rolandic_Oper	44					54	12	-2	5,4
Inferior Frontal Gyrus	9, 6					54	6	38	5,4
Insula	13					38	4	2	5,2
Middle Occipital Gyrus	18,19	-40	-66	2	5,6	34	-82	2	5,1
Putamen						26	-2	6	4,8
B. Executed Movement of the affected hand									
Inferior Frontal Gyrus	44					50	12	-2	5,8
Supplementary Motor Area (SMA)	6					2	-14	58	4,8
Middle Frontal Gyrus	6					50	-2	46	4,8
Sensorimotor cortex (S1M1)	3,4,6	-34	-26	50	5,1				
		-26	-24	70	5,0				
C. Motor imagery of the affected hand									
Supplementary Motor Area (SMA)	6					2	-14	62	4,8
Middle Frontal Gyrus	6					52	-2	46	4,5
Primary Motor cortex	4	-34	-26	54	4,5				
		-24	-24	54	4,4				

Tab. 4 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales obtenues avec les analyses connectivité fonctionnelle du cortex sensorimoteur latéral (SMN) ipsilésionnel, comparant les 3 types de mouvement (passif, exécuté et imaginé) entre les deux mains (saine et affectée).

Contrast Anatomical regions	Corresponding Brodmann Area (BA)	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	β-value	x	y	z	β-value
A. Passive Mobilization									
<i>Decreased Functional Connectivity</i>									
Cerebellum						18	-52	-16	-0,31
						20	-64	-54	-0,27
Sensorimotor Cortex	40,2,3,4	-58	-24	32	-0,29				
<i>Increased Functional Connectivity</i>									
Orbitofrontal Cortex	11					6	42	-32	0,22
Visual Cortex/Precuneus	18,19	-14	-82	34	0,21				
		-26	-66	-2	0,22				
Fusiform Gyrus	37,36	-24	-46	-10	0,21				
Frontal Gyrus	6,8	-28	20	44	0,22				
B. Motor Execution									
<i>Decreased Functional Connectivity</i>									
Somatosensory Cortex	7,5,40,2	-10	-48	70	-0,28				
Premotor Cortex	6	-8	-10	72	-0,29				
Sensorimotor Cortex	6,4,3	-32	-18	64	-0,28				
C. Motor Imagery									
<i>Increased Functional Connectivity</i>									
Cerebellum		-40	-76	-42	0,22				
		-16	-94	-34	0,24				

Fig. 3: I. Profil de connectivité fonctionnelle du cortex moteur primaire (M1, BA4) au cours de mouvements (A. passif; B. Exécuté; C. Imaginé) de la main parétique en comparaison avec la main saine. IL : hémisphère ipsilésionnel; cL : hémisphère contrôlésionnel. II. Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales obtenues avec cette analyse.

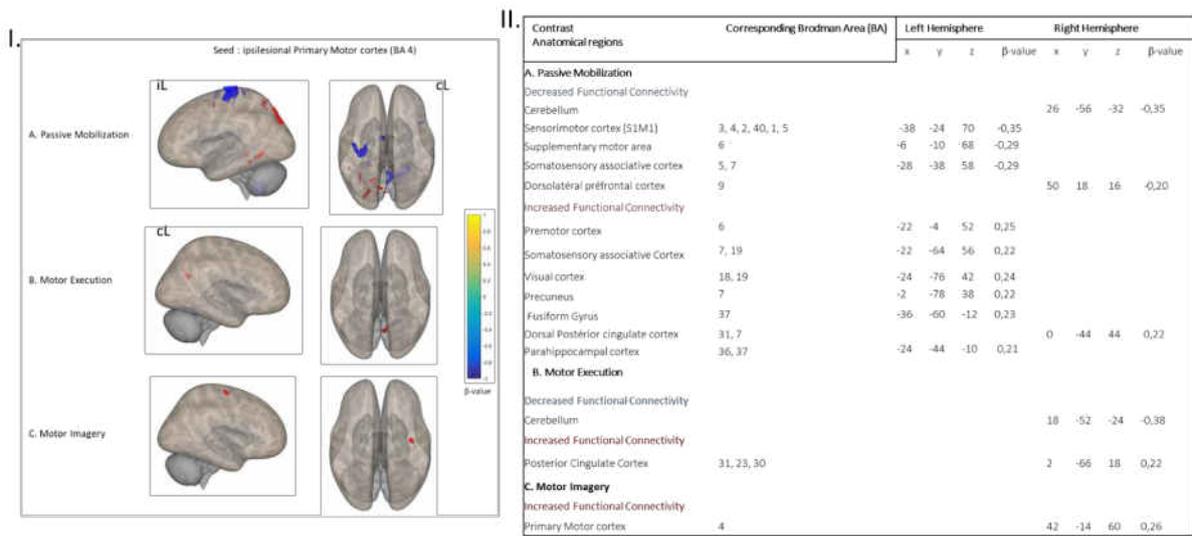


Fig. 4: I. Profil de connectivité fonctionnelle du cortex somatosensoriel primaire (S1, BA1,2,3) au cours de mouvements (A. passif; B. Exécuté) de la main parétique en comparaison avec la main saine. IL : hémisphère ipsilésionnel; cL : hémisphère contrôlésionnel. II. Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales obtenues avec cette analyse.

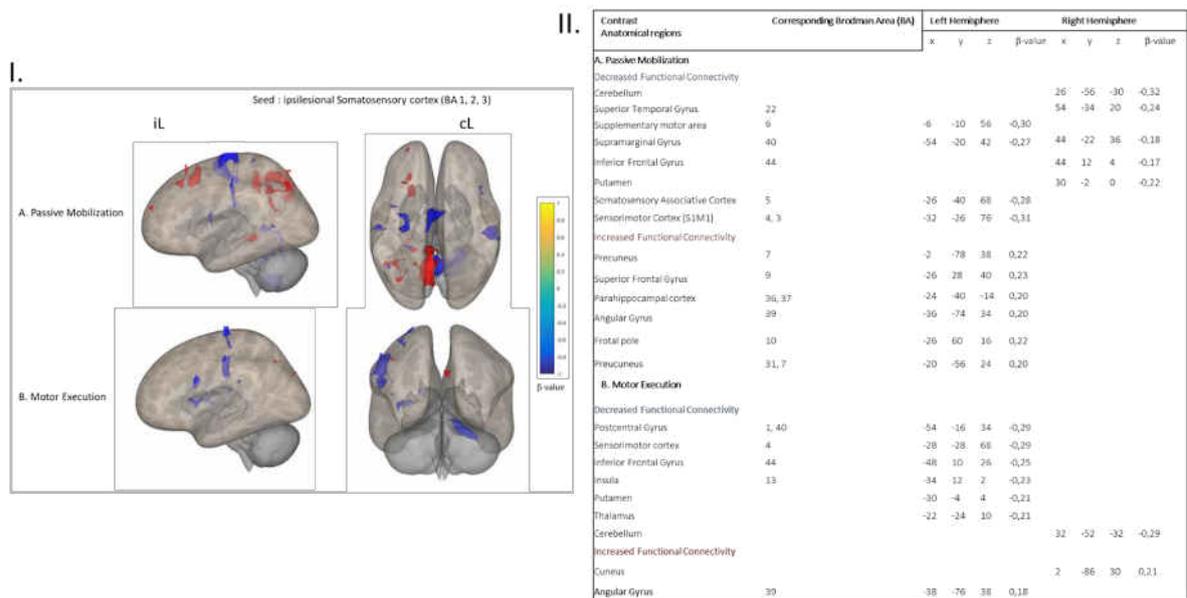
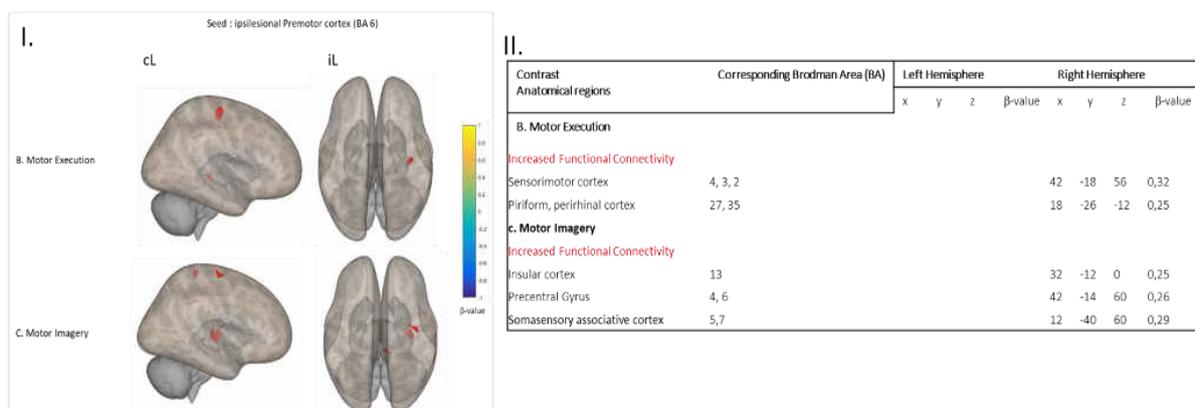


Fig. 5 : I. Profil de connectivité fonctionnelle du cortex prémoteur (PMC, BA6) au cours de mouvements (B. Exécuté ; C. Imaginé) de la main parétique en comparaison avec la main saine. IL : hémisphère ipsilésionnel ; cL : hémisphère contrôlésionnel. II. Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales obtenues avec cette analyse.



Tab. 5: Résultats des analyses de régression entre la connectivité fonctionnelle du cortex prémoteur ipsilésionnel (PMC, BA6) lors du mouvement passif de la main affectée et les scores obtenus à l'échelle de Fugl-Meyer (FMS-UE) à l'inclusion.

Contrast Anatomical regions	Corresponding Brodmann Area (BA)	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	β-value	x	y	z	β-value
Negative correlation									
Premotor cortex	6					2	-8	56	-0,02
Primary motor cortex	4					18	-14	76	-0,02
Primary somatosensory cortex	3,2,1					30	-28	60	-0,01
Sensorimotor cortex	4, 3					18	-30	68	-0,01
Positive correlation									
Pcu/pcc complex	31, 7	-6	-72	34	0,01	18	-68	38	0,01
Dorsolateral prefrontal cortex	9					48	20	24	0,01

Fig. 6 : Boîtes à moustaches représentant les surfaces de PEM sur l'ensemble des patients mesurées au début de chaque visite sur les trois semaines (A. S1 : visite 1, S2 : visite 2, S3 : visite 3) et en début de chaque session (B).

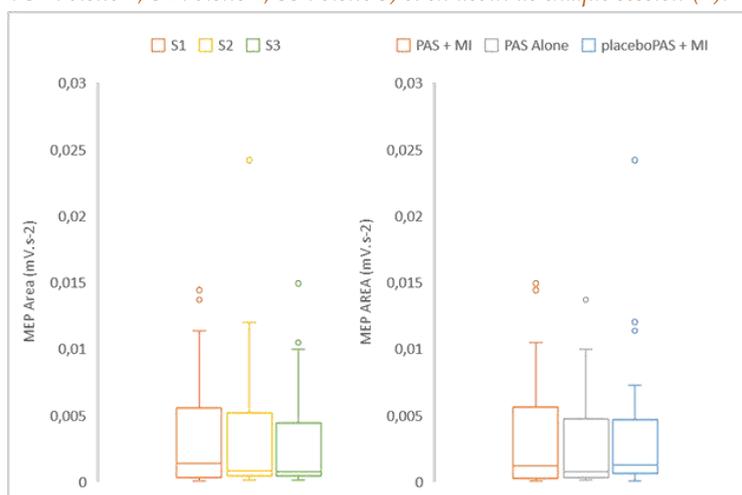


Fig. 7 : Boîtes à moustaches représentant les amplitudes articulaires du membre parétique sur l'ensemble des patients mesurées au début de chaque visite sur les trois semaines (A. S1 : visite 1, S2 : visite 2, S3 : visite 3) et en début de chaque session (B. PEM pré intervention).

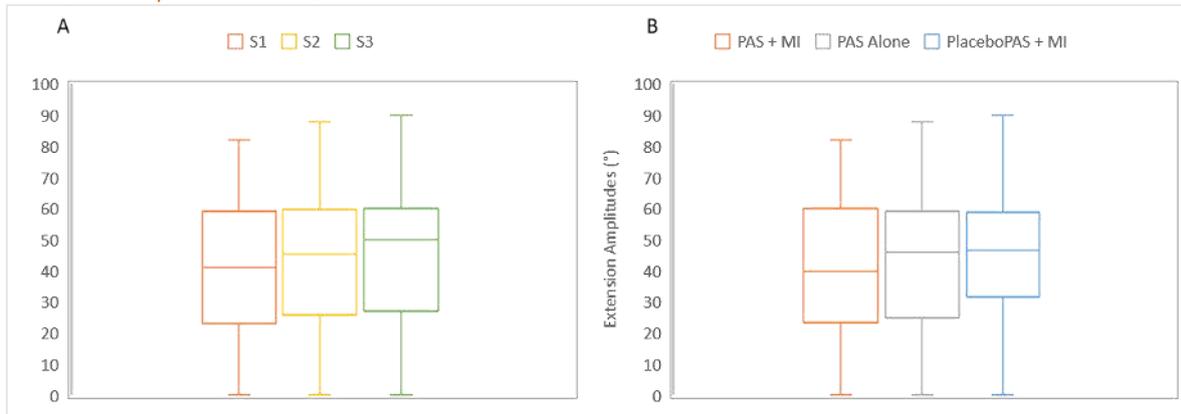


Fig. 8 : Boîtes à moustaches représentant les amplitudes articulaires du membre sain sur l'ensemble des patients mesurées au début de chaque visite sur les trois semaines (A. PEM pré semaine) et en début de chaque session (B. PEM pré intervention). (*), il y a un effet significatif du temps (entre la visite 1 et la visite 3) sur les amplitudes articulaires du membre sain.

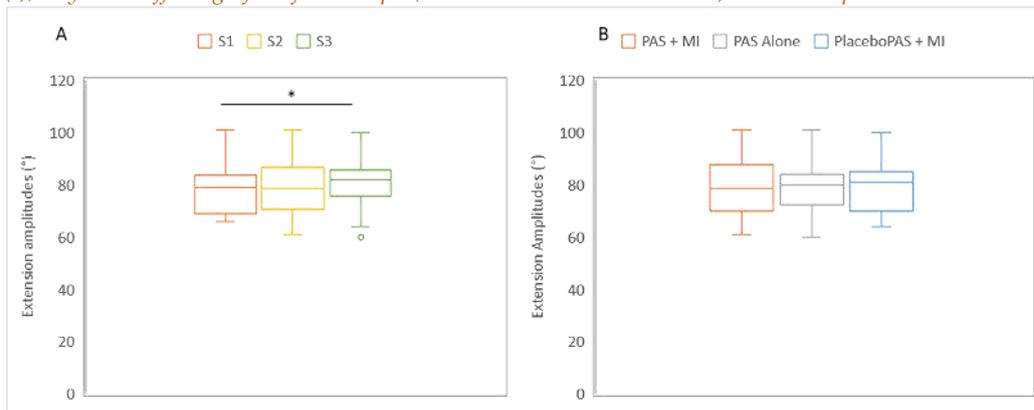


Fig. 9 : Boîtes à moustaches représentant les facilitations motrices induites par les 3 types d'interventions pour la main saine. La facilitation est mesurée à un temps post donné (1 : 5 minutes, 2 : 15 minutes, 3 : 30 minutes), par la différence par rapport à la mesure pré.

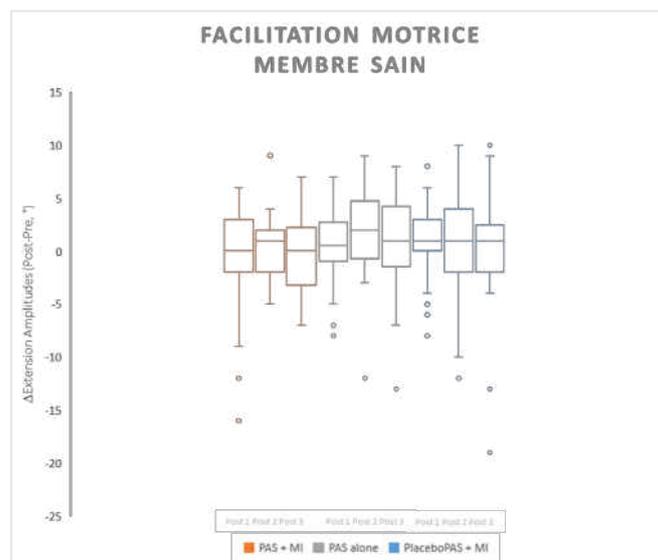


Fig. 10 : Corrélation entre les données de facilitation électrophysiologique observée après la session « placeboPAS + MI » (MEP Facilitation) et les surfaces de PEM mesurées en pré-intervention à la semaine 1 (MEP Area pre -S1).

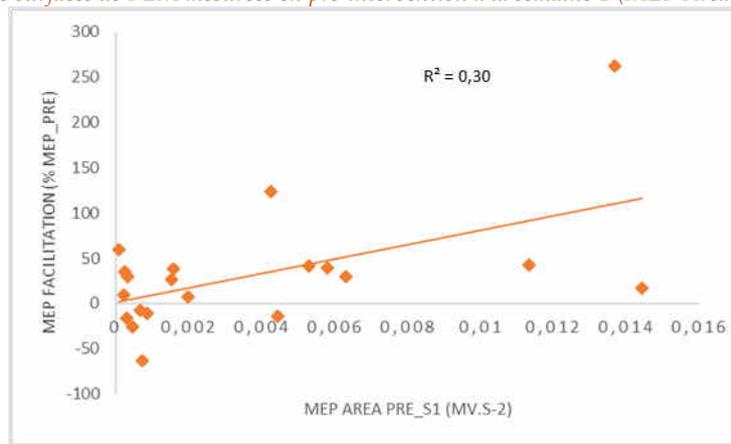


Fig. 11 : Corrélation entre la facilitation motrice du membre parétique observée après la session « PAS + MI » et l'âge des patients à l'inclusion.

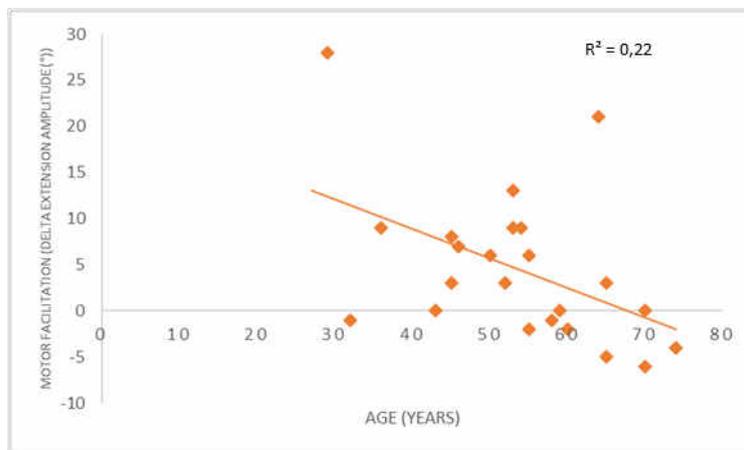


Fig. 12 : Corrélation entre la connectivité fonctionnelle existante entre le cortex prémoteur et le cortex préfrontal dorsolatéral (PMC - dlPFC) ipsilatéraux et la facilitation motrice observée après la session « placeboPAS + MI » (Δ d'amplitudes d'extension de la main parétique).

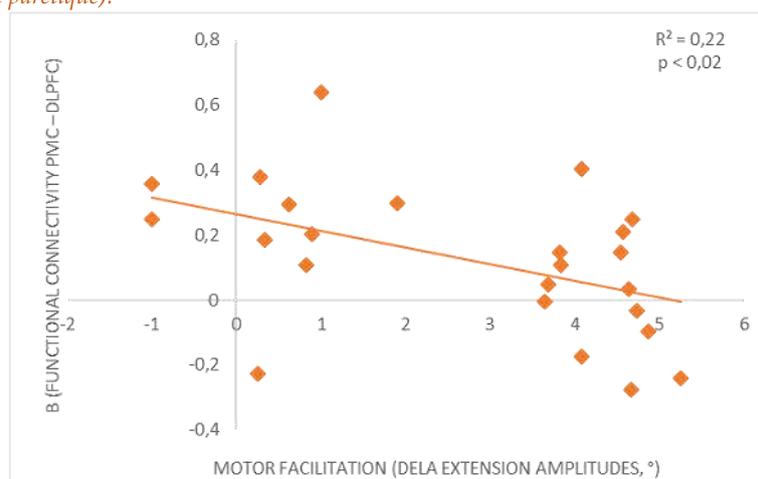


Fig. 13 : Corrélation entre les données de connectivité fonctionnelle existante entre les cortex prémoteurs ipsilésionnel et controlésionnel (PMC - PMC) et entre le cortex prémoteur et le cortex préfrontal dorsolatéral (PMC - dlPFC) ipsilésionnels et les facilitations électrophysiologique (A) et motrice (B) observées après l'intervention « PAS + MI » (Δ d'amplitudes d'extension de la main parétique).

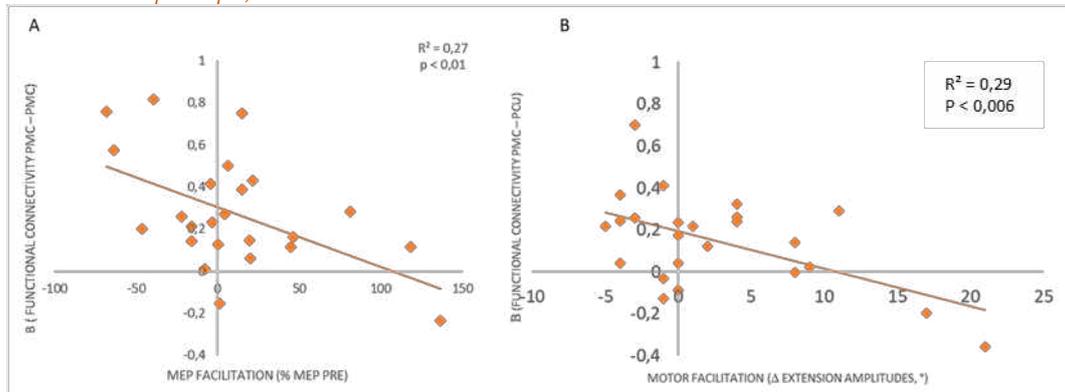


Fig. 14 : Profil d'activation dans la condition d'imagination du mouvement d'extension du poignet sain (à gauche) et parétique (à droite). Dans un but exploratoire, un seuil à $p < 0.05$ non corrigé pour les comparaisons multiples a été appliqué.

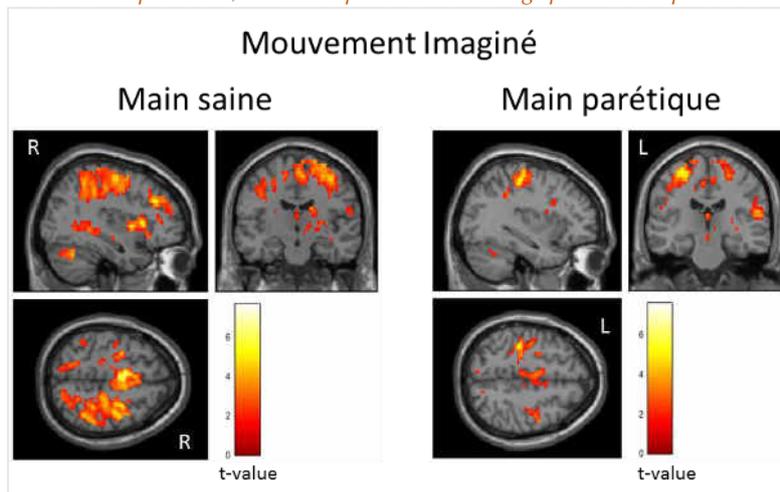
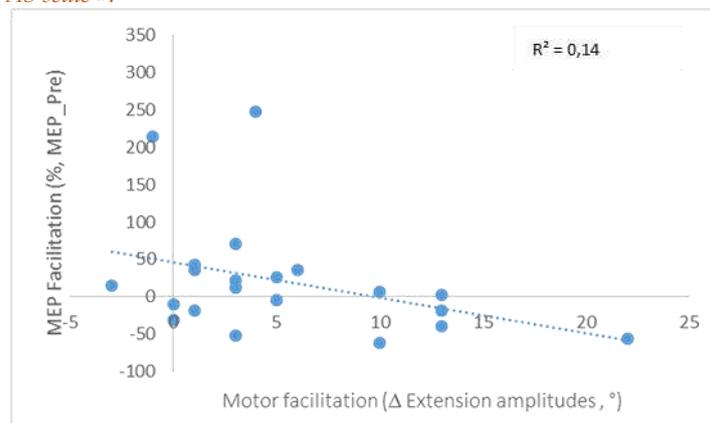


Fig. 15 : Résultat de la corrélation entre la facilitation électrophysiologique (mesure de PEM en % du PEM mesuré en pré-intervention) et la facilitation motrice (mesure de différences d'amplitudes articulaires du membre parétiques, post - pre) induite par la session « PAS seule ».



Annexe 3 : Protocole Armeo®Spring

Tab. 1 : Synthèse des principales études évaluant les propriétés psychométriques de paramètres cinématiques fournis par des robots de rééducation

Etude	Population étudiée	Robot utilisé	Tâche	Paramètres analysés	Principaux résultats
Frisoli et al. 2012 [1]	10 patients post-AVC (chronique)	L-Evos	Tâche de pointage	<ul style="list-style-type: none"> Durée d'exécution Indice de fluidité de mouvement FMA MAS Test d'activité bi-manuelle 	<ul style="list-style-type: none"> Corrélation significative entre paramètres cinématiques et clinique. Indice de fluidité : prédicteur des transferts des capacités fonctionnelles aux activités quotidiennes
Krebs et al. 2013 [2]	208 patients (AVC aigu)	MIT-Manus	Tâche de pointage Tâche de dessin de cercle	<ul style="list-style-type: none"> Vitesse Position Force NIHSS Score de Barin FMS Motor Power 	<ul style="list-style-type: none"> Capacité des paramètres cinématiques à prédire les résultats cliniques Sensibilité à mesurer la récupération de patients entre le 7^{ème} et le 90^{ème} jour
Colombo et al. 2014 [3]	31 patients post-AVC 15 sujets sains	MEMOS	Tâche de pointage	<ul style="list-style-type: none"> Vitesse Précision Fluidité Efficacité 	<ul style="list-style-type: none"> Reproductibilité élevée pour l'ensemble des paramètres (sujets sains : ICC > 0.85 ; patients post-AVC : ICC > 0.91) Faible SEM Reproductibilité élevée mais pas homogène sur l'ensemble des directions réalisées lors de la tâche
Gilliaux et al. 2014 [4]	25 patients AVC 25 Sujets sains	REApplan	<ul style="list-style-type: none"> Tâche de pointage (à amplitude spontanée, dirigé vers une cible) Tâche de dessin de cercle et de carré 	<ul style="list-style-type: none"> FMA BB Amplitude de mouvement Vitesse Pic de vitesse Jerk Indice de linéarité 	<ul style="list-style-type: none"> Reproductibilité modérée à excellente (ICC>0.40, MDC : 9.9 - 121.1%) Capacité discriminative Corrélation significative avec les échelles clinique, notamment celle évaluant la dextérité (BB)
Rodriguez-de-Pablo et al. 2015 [5]	19 patients (AVC subaigu)	ArmAssist	Tâche de pointage horizontal	<ul style="list-style-type: none"> Score ROM Jerk Durée FMA ARAT WMFT 	<ul style="list-style-type: none"> Corrélation des paramètres cinématiques avec les échelles cliniques ($r > 0.45$) Outil valide pour l'évaluation des patients et de leurs progrès.
Qtaka et al. 2015 [6]	56 patients (AVC chronique)	KINARM	Tâche de pointage visuellement guidé	<ul style="list-style-type: none"> Temps de réaction Vitesse maximum PathRatio Durée de mouvement FMS-UE SIAS MAS WMFT 	<ul style="list-style-type: none"> Discrimination membre parétique et non parétique Corrélation significative avec les échelles cliniques
Longhi et al. 2016 [7]	44 patients post-AVC 25 sujets sains	Armeo®Spring	Capture verticale	<ul style="list-style-type: none"> PathRatio global et local Overshoot vertical et horizontal Vitesse maximale et moyenne Nombre de pics de vitesse Jerk WMFT MI 	<ul style="list-style-type: none"> Capacités des paramètres cinématiques à discriminer entre patients et sujets sains Corrélation entre indice de fluidité et de vitesse avec le WMFT. Capacités des indices de vitesse et de fluidité à détecter des changements non détectables avec le WMFT
Germanotta et al. 2018 [8]	48 patients AVC 40 Sujets sains	MOTORE	Tâche de pointage dans le plan horizontal	<ul style="list-style-type: none"> FMS-UE ARAT BI Durée Vitesse Moyenne Longueur de trajectoire Score Espace de travail 	<ul style="list-style-type: none"> L'ensemble des paramètres cinématiques (à l'exception de l'espace de travail total) : reproductibilité, sensibilité Corrélation significative avec les échelles clinique d'évaluation des déficiences motrices

Tab. 2 : Tableau représentant les résultats de l'effet « essai » (ou intra-session) obtenus avec les ANOVA à mesure répétées appliquées sur les différents paramètres cinématiques pour chacune des 3 sessions (S1, S2 et S3). Pour chaque paramètre sont repris dans les cases, les essais significativement différents des autres essais affichés sur la 2^{ème} ligne. (-) représentant l'absence de significativité.

	Effet intra-session										
	Session	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
Durée_Armeo	S1	E2, E3-E10	E10	E5, E7-E10	-	-	-	-	-	-	-
	S2	E2-E10	E7-E10	E9-E10	E9-E10	E9-E10	E9-E10	-	-	-	-
	S3	E4-E10	E8-E9	E4, E8-E10	-	-	-	-	-	-	-
Durée_code	S1	E2, E4-E10	E8-E10	E5, E7-E10	E8-E10	-	-	-	-	-	-
	S2	E2-E10	E7-E10	E9-E10	E9-E10	E9-E10	E10	-	-	-	-
	S3	E4, E6-E10	E8-E9	E4, E8-E10	-	-	-	-	-	-	-
PathRatio_Armeo	S1	E3-E10	E3-E10	E9	-	E9	E9	E9	-	-	-
	S2	E7, E10	E5, E7, E9-E10	-	E7	-	E7	-	E10	-	-
	S3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PathRatio_code	S1	E9-E10	E3-E10	E9	E9	E9	E9-E10	E9	E9	-	-
	S2	E7	E7, E9-E10	E7, E9-E10	E7, E9-E10	-	-	-	-	-	-
	S3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Score	S1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S2	E2-E4, E6-E10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nombre pic vitesse	S1	E6-E10	E6, E8-E10	-	-	-	-	-	-	-	-
	S2	E4-E10	E10	E10	-	-	-	-	-	-	-
	S3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vitesse Moyenne	S1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jerk	S1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S2	E4-E10	E4, E7-E10	E9-E10	-	-	-	-	-	-	-
	S3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Annexe 4 : Protocole pharmacologique

Tab. 1 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales activées les deux conditions d'intérêt (A. sous placebo ; B. sous la molécule X).

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	T-value	x	y	z	T-value
A. Placebo									
Cerebellum		-27	-54	-24	9,1	21	-63	-51	10,5
						21	-51	-24	16,2
Insula	13	-42	-3	9	9,1				
Inferior Frontal Gyrus	44					57	6	18	8,1
Precuneus									
Postcentral Gyrus	6,3,4,2,40,24,32	-39	-30	54	18,2				
Precentral Gyrus	9,6,4,3,1	-57	3	36	10,9	60	-18	42	9,3
Inferior Parietal Lobule						36	-36	42	8,9
Precentral Gyrus	6					33	-12	57	13,9
Superior Parietal lobule	7, 40	-24	-51	60	11,4				
B. Molécule X									
Cerebellum		-24	-54	-21	11,3	18	-63	-48	8,6
						24	-54	-24	14,3
Inferior Frontal Gyrus	44,45					60	9	21	8
Postcentral Gyrus	6,3,4,4,2,24,5,7,32	-42	-24	60	23				
Precentral Gyrus	9,6	-57	3	36	9	36	-12	66	11,7
Subgyral Gyrus	40,2,4,3,1					36	-36	45	13,2

Tab. 2 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales activées résultantes du contraste molécule X - placebo.

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
		x	y	z	t-value	p(corr)*	x	y	z	T-value	p(corr)*
X versus placebo											
Premotor cortex	6	-36	-9	63	4,1	0,003	30	-12	63	2,5	0,03
Sensorimotor cortex (S1M1)	4, 1,2,3	-39	-21	60	3,3	0,02					
Parietal Cortex	40	-54	-24	12	2,1	0,04	48	-39	57	2,8	0,006
Postcentral Gyrus	1	-48	-33	54	3,3	0,02					
MidCingulate Gyrus	32						3	-3	45	2,6	0,03

Tab. 3 : Résultats des analyses en composées indépendantes (ICA) de connectivité fonctionnelle comparant le réseau sensorimoteur (SMN) sous la molécule X et sous placebo.

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
		x	y	z	t-value	p(corr)*	x	y	z	T-value	p(corr)*
A. X versus placebo											
Premotor cortex	6	-15	-19	78	3,9	0,008	39	-7	51	3,3	0,03
Sensorimotor cortex (S1M1)	4, 1,2,3						21	-22	60	3,1	0,04
Parietal Cortex	40										
Postcentral Gyrus	1	-57	-19	21	2,9	0,04					
	2,5	-21	-40	69	2,6	0,02					
Inferior Frontal Gyrus	44,9	-54	7,9	33	2,7	0,03	42	-13	27	2,9	0,04
MidCingulate Gyrus	24						12	2	39	3,5	0,02
Superior Parietal Lobule	7	-33	-46	63	2,8	0,04					
Supplementary Motor Area (SMA)	6						9	-4	69	2,6	0,03
Insula	13						42	-4	-3	2,5	0,01
Superior Temporal Gyrus	41						54	-31	12	2,7	0,04
B. placebo versus X											
Primary somatosensory cortex, S1	1						66	-10	21	3,22	0,006
Paracentral Lobule	7,5	-15	-43	60	2,81	0,007					

Tab. 4 : Résultats des analyses en composées indépendantes (ICA) de connectivité fonctionnelle comparant le réseau du contrôle exécutif (ECN) sous la molécule X et sous placebo.

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
		x	y	z	t-value	p(corr)*	x	y	z	T-value	p(corr)*
A. X versus placebo											
Dorsolateral prefrontal cortex	9						33	43	36	3,8	0,005
Prefrontal cortex	10						27	52	6	3,6	0,006
Primary Somatosensory cortex	1						51	-31	54	3,3	0,007
Superior Parietal Lobule	7						36	-49	51	3,2	0,006
Insula	13						39	25	0	2,6	0,009
	13						26	13	-9	2,3	0,017
Inferior Frontal Gyrus	47						45	28	-9	2,2	0,02
B. placebo versus X											
Fronto-orbital Gyrus	10						36	47	-9	3,2	0,006

Tab.5 : Résultats des analyses en composées indépendantes (ICA) de connectivité fonctionnelle comparant le réseau du précuneus (PN) sous la molécule X et sous placebo.

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
		x	y	z	t-value	p(corr)*	x	y	z	T-value	p(corr)*
X versus placebo											
Cuneus							21	-58	33	4	0,003
Angular Gyrus	39,7	-33	-64	42	2,7	0,023	45	-58	39	3,9	0,002
Precuneus	7,31	-15	-67	36	3,8	0,003					
		-6	-61	15	2,4	0,015					
Posterior cingulate cortex	31	-3	-34	42	2,7	0,008					
placebo versus X											
Cingular cortex	32						0	41	15	3,2	0,006
Cuneus	18						12	-73	27	2,8	0,007

Tab. 6 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales fonctionnellement connectées à des régions sous corticales (thalamus et noyau du raphé) et cérébelleuse dans le contraste molécule X > placebo.

Contrast Anatomical regions	Corresponding Brodmann Area (BA)	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	β -value	x	y	z	β -value
A. Seed : dorsal Raphe Nucleus									
Dorsolateral prefrontal cortex	9	-26	44	28	-0,10				
Supramarginal Gyrus	40					64	-38	26	-0,13
B. Seed : right cerevet (activation mask)									
Anterior prefrontal cortex	10					42	46	8	-0,14
Supramarginal Gyrus	40					52	-40	44	-0,11
C. Seed : Sensorimotor thalamus									
Insular cortex	13	-32	10	-4	-0,13	42	20	-2	-0,12
						48	-20	4	-0,13
Posterior Cingulate cortex	23, 31					0	-32	32	-0,13
Ventral Premotor cortex	6					58	8	2	-0,12
Anterior Cingulate cortex	24	-2	2	38	-0,12				

Tab. 7 : Coordonnées dans l'espace MNI (et leurs aires de Brodmann correspondantes) des régions cérébrales fonctionnellement connectées à des régions sensorimotrices (cortex prémoteur, PMC et sensorimoteur, S1M1) dans le contraste molécule X > placebo.

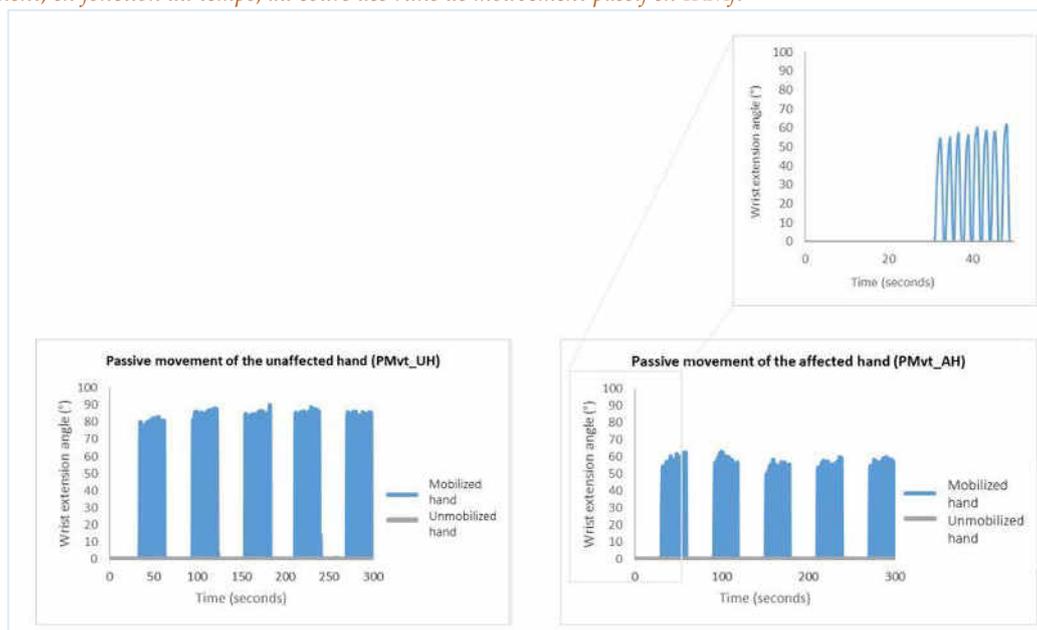
Contrast Anatomical regions	Corresponding Brodmann Area (BA)	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	β -value	x	y	z	β -value
A. Seed : left Premotor Cortex (PMC)									
Anterior Frontal Cortex	10, 9	-26	58	16	0,15				
B. Seed : Right Sensorimotor Cortex (S1M1)									
Anterior Cingulate Cortex	24, 32	-8	16	40	0,12				

Annexe 5 : Protocole méthodologique

Tab. 1 : Amplitudes d'extension moyennes et maximales au cours des runs fonctionnels de mouvement passif réalisés avec la main saine (PMvt_UH) et la main parétique (PMvt_AH) pour chaque patient. Les amplitudes sont exprimées en degré (°).

Patient ID	Passive movement of the unaffected hand (PMvt_UH)			Passive movement of the affected hand (PMvt_AH)		
	Hand in movement	Mean extension amplitudes (°±sd)	Max extension amplitudes (°)	Hand in movement	Mean extension amplitudes (°±sd)	Max extension amplitudes (°)
1	R	40 ± 34,1	90	L	15 ± 9,2	33
2	L	40 ± 19,1	72	R	39 ± 31,1	88
3	R	57 ± 24,5	90	L	33 ± 16,9	63
4	R	39 ± 27,2	83	L	29 ± 12,3	51
5	L	55 ± 16,1	78	R	54 ± 19,9	86
6	L	25 ± 18,9	57	R	8 ± 7,9	24
7	L	40 ± 34,3	75	R	36 ± 36,2	71
8	R	51 ± 36,1	90	L	43 ± 33,2	87
9	R	51 ± 35,7	90	L	24 ± 20,2	56
10	R	40 ± 34,7	87	L	27 ± 22,3	61
11	R	42 ± 21,1	78	L	35 ± 18,5	65
12	R	51 ± 32,4	90	L	39 ± 15	49
13	R	62 ± 23,7	90	L	21 ± 14	49
14	R	55 ± 23,2	90	L	32 ± 15,6	57
15	R	NA	NA	L	24 ± 13,1	49

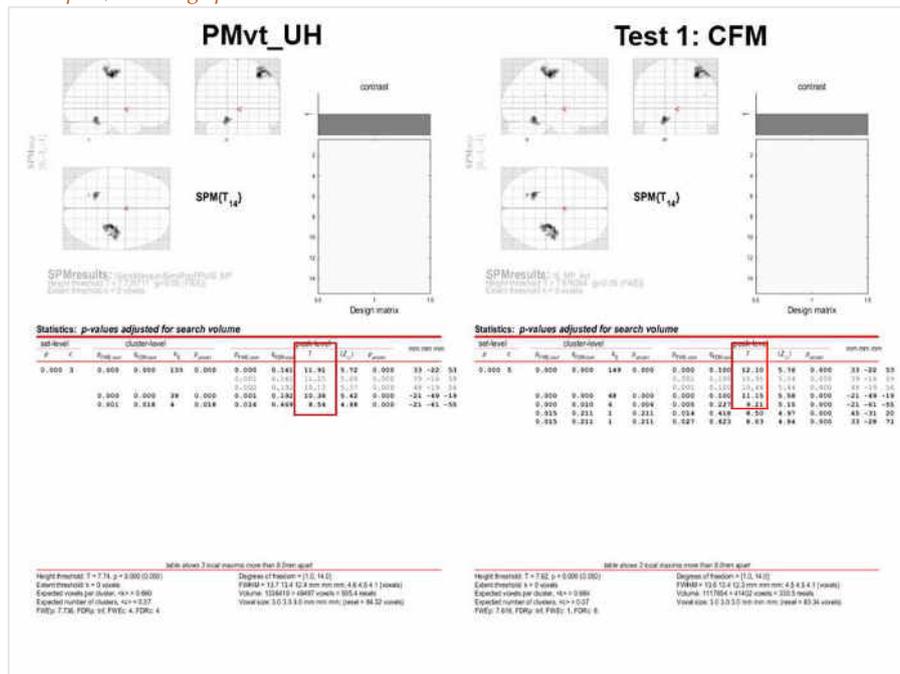
Fig. 1 : Représentation graphique des amplitudes d'extension de la main saine (PMvt_UH) et main parétique (PMvt_AH) d'un patient, en fonction du temps, au cours des runs de mouvement passif en IRMf.



Tab. 2 : Coordonnées MNI, leurs aires de Brodmann correspondantes et les valeurs de t statistiques des régions activées dans les conditions principales de mouvement passif de la main saine (PMvt_UH) et affectée (PMvt_AH).

Contrast Anatomical Region /	Corresponding Brodmann Area (BA)	Ipsilesional Hemisphere				Controlateral Hemisphere			
		x	y	z	t-value	x	y	z	t-value
1. Passive movement of the unaffected hand (PMvt_UH)									
Pre/Postcentral Gyrus	4,6,3,2					33	-	53	11.9
Cerebellum_8		-21	-61	-55	8.5		22		
Cerebellum_4_5		-21	-49	-19	10.4				
2. Passive movement of the affected hand (PMvt_AH)									
Postcentral Gyrus	2,3,5,40					24	-37	68	7.1
Insula	13	-33	-22	11	6.7				
Parietal_inferior	40,2					54	-31	50	6.6
Thalamus						12	-10	14	6.6
Rolandic_Oper (Precentral Gyrus)	44	-45	-4	11	5.6	48	2	8	6.5
Supplementary_Motor_Area	6					9	-7	65	6.5
Precentral Gyrus	4,6,3,2	-48	-19	-53	5.5				

Tab.3 : Effet du masquage de la lésion lors de l'étape de normalisation sur les valeurs de t . $PMvt_UH$; carte d'activation lors du mouvement passif de la main non affectée. Test 1 : effet de masquage de la lésion lors de l'étape de normalisation. Les cartes sont seuillées à $p < 0,05$ corrigé pour la méthode FWE.



Tab.4 : Coordonnées MNI, les aires de Brodmann correspondantes et les valeurs de t statistiques des régions activées dans les comparaisons entre les différentes stratégies de traitement pour la main non affectée (UH).

Contrast / Anatomical Region	Corresponding Brodmann Area (BA)	Ipsilesional Hemisphere				Controllesional Hemisphere			
		x	y	z	t-value	x	y	z	t-value
Test 1 : $PM_UH > PM_UH + mT1A$									
Pre/Postcentral Gyrus	4,6,3					33	-22	56	11.7
Cerebellum_8		-21	-61	-52	7.9				
Cerebellum_4_5_6		-21	-49	-25	9.6				
Test 2: $PM_UH > PM_UH + EACov$									
Pre/Postcentral Gyrus	4,6,3,2					33	-25	53	11.3
Cerebellum_4_5_6		-18	-49	-19	9.5				
Cingulum_Mid						3	-22	47	9.0
Test 3: $PM_UH > PM_UH + PhysCov$									
Precentral Gyrus	4					45	-28	59	12.4
Precentral Gyrus	4					39	-16	59	10.9
Postcentral Gyrus	3					33	-34	59	10.6
Precentral Gyrus	1					42	-31	62	10.1
Precentral Gyrus	4					33	-25	65	9.1
Test 4: $PM_UH > PM_UH + EAPhysCov$									
Postcentral Gyrus	2					45	-28	56	11.7
Precentral Gyrus	4					36	-22	62	10.2
Postcentral Gyrus	3					33	-34	56	9.4

Tab. 5 : Coordonnées MNI, les aires de Brodmann correspondantes et les valeurs de t statistiques des régions activées dans les comparaisons entre les différentes stratégies de traitement pour la main parétique, affectée (AH).

Contrast / Anatomical Region	Corresponding Brodmann Area (BA)	Ipsilesional Hemisphere				Controlateral Hemisphere			
		x	y	z	t-value	x	y	z	t-value
Test 2 : PMvt AH > PMvt AH + mT1A									
Postcentral Gyrus	2,3,5	-45	-19	53	5.1	33	-37	56	5.2
		-36	-34	59	5				
Cerebellum_6		-27	-55	-28	4.1				
Test 3: PMvt AH > PMvt AH + EACov									
Postcentral Gyrus	2,3,5					24	-37	65	6.5
Precentral Gyrus	6	-27	-16	59	5.6				

Annexe 6 : Protocole BacloTox

Critères d'inclusion et de non-inclusion dans le protocole BacloTox

Critères d'inclusion de l'étude clinique

- ▲ Homme ou femme entre 18 et 85 ans
- ▲ Premier AVC ischémique ou hémorragique cliniquement responsable d'une hémiparésie. La découverte sur l'IRM ou le scanner d'autres lésions vasculaires passées inaperçues ne constitue pas un critère de non inclusion.
- ▲ Compréhension suffisante pour participer à l'étude : BDAE >3.
- ▲ AVC survenu depuis **moins de 2 mois**
- ▲ Une spasticité justifiant un traitement. Le score de Tardieu >1 (≥2) sur un des groupes musculaires suivant : triceps sural, fléchisseur du poignet, fléchisseur des doigts, fléchisseur du coude.
- ▲ Obtention du consentement du patient : si la signature du patient est physiquement impossible à recueillir, du fait du déficit moteur, la personne de confiance désignée par le patient signera à sa place. Dès que le patient sera en capacité de le faire, il signera à son tour le document de consentement
- ▲ Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale

Critère d'inclusion spécifique de l'étude ancillaire

- ▲ Signature du consentement éclairé spécifique à l'étude ancillaire.

Critères d'exclusion de l'étude clinique

- ▼ Insuffisance rénale au moment de l'inclusion : clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft inférieure à 60 ml/min
- ▼ Prise d'un traitement anti-spastique au moment de l'inclusion dans l'étude : baclofène, dantrolène, tizanidine
- ▼ Antécédent d'injection de toxine botulique
- ▼ Antécédent de lésion cérébrale traumatique ou vasculaire
- ▼ Grossesse
- ▼ Antécédent de myasthénie, de syndrome de Lambert Eaton
- ▼ Antécédent de maladie neuromusculaire
- ▼ Chirurgie avec curare depuis moins d'un mois
- ▼ Traitement par aminosides, aminoquinoléines ou cyclosporine
- ▼ Pathologie évolutive au moment de l'inclusion
- ▼ Antécédent de crise convulsive
- ▼ Prise d'un traitement anti-comitial
- ▼ Antécédent de psychose ou de traitement par neuroleptique
- ▼ Bilan biologique hépatique perturbé selon le jugement de l'investigateur
- ▼ Formule numération sanguine perturbée selon le jugement de l'investigateur
- ▼ Antécédent d'intolérance ou de réaction allergique au lactose
- ▼ Syndrome de malabsorption au glucose ou au galactose, déficit en lactase
- ▼ Antécédent de réaction anaphylactique
- ▼ Tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- ▼ Prise d'un traitement anticoagulant : héparine à la seringue électrique ou antivitamines K à dose efficace.

Critère d'inclusion spécifique de l'étude ancillaire

- ▼ Antécédent de crise d'épilepsie
- ▼ Matériel d'ostéosynthèse (vis, plaque)
- ▼ Pace maker, défibrillateur implantable, dispositif de pompe implantable, de neurostimulateur implantable
- ▼ Chambre d'injection implantable (portacath)
- ▼ Clips chirurgicaux
- ▼ Éclats d'obus ou d'arme à feu
- ▼ Prothèse auditive

▼ Piercing non amovible

▼ Claustrophobie

Tab. 1 : Tableau récapitulatif du suivi patient

	Pré inclusion V-1 (2 à 5j avant V0)	Inclusion V0	Visite à 1 mois (entre la 3 ^{ième} et la 6 ^{ième} semaine au après V0)	Visite à 3 mois (entre la 11 ^{ième} et la 13 ^{ième} semaine après V0)	Visite de fin d'étude (entre le 4 ^{ième} et le 6 ^{ième} mois)
Consentement éclairé	✓				
Vérification critères inclusions	✓				
Examen clinique		✓			✓
Bilan biologique ¹	✓		✓		
FMA		✓	✓	✓	
Tardieu	✓	✓	✓	✓	
Ashworth		✓	✓	✓	
RMA		✓		✓	
Score de Rankin		✓		✓	
Score de Barthel		✓		✓	
EVA Satisfaction			✓	✓	
Temps de réaction		✓	✓	✓	
EVA douleur		✓	✓	✓	
RNLI		✓		✓	
Effets indésirables et traitements concomitants		✓	✓	✓	✓
Injection intramusculaires toxine ou placebo		✓			
Prise du traitement oral de baclofène ou de placebo		✓	✓	✓	
Récupération des blisters			✓	✓	✓

Tab. 2 : Tableau récapitulatif des régions cérébrales activées lors du mouvement passif d'extension de la main saine (A) et affectée (B)

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
		x	y	z	t-value	p(corr)*	x	y	z	T-value	p(corr)*
A. Unaffected Hand											
Cerebellum 4_5		-18	-49	-19	11,70	< 0,001					
Sensorimotor cortex	4						30	-25	53	11,69	< 0,001
	3,2,1						30	-34	65	10,07	< 0,001
Superior Frontal Gyrus	8,9,10	-36	35	17	4,11	0,0040	15	50	35	3,30	0,0160
Cerebellum 9		-3	-43	-37	3,43	0,0140					
Inferior Frontal Gyrus	45	-42	17	17	3,04	0,0230					
Middle Frontal Gyrus	10	-36	38	-1	3,03	0,0200	36	32	41	4,01	0,0050
Inferior Temporal Gyrus	20	-42	-7	-31	2,94	0,0190					
Medial Frontal Gyrus	9	-3	32	35	2,50	0,0320					
Middle Temporal Gyrus	37						48	-61	2	3,85	0,0007
Superior Parietal Lobule							33	-64	47	2,49	0,0240
Cingulate Gyrus	32	-12	38	11	1,97	0,0330					
B. Affected Hand											
Frontal Lobe	6,40,13,8,4,2	-30	-22	11	6,73	< 0,001					
Middle Temporal Gyrus	37	-51	-67	-1	3,30	0,0240					
Superior Temporal Gyrus	38	-30	8	-22	3,20	0,0250					
Midbrain							3	-22	-19	2,90	0,0381
Cerebellum		-6	-43	-34	2,23	0,0199					
ParaHippocampal Gyrus		-18	-28	-16	2,20	0,0580					
Superior Frontal Gyrus	8	-9	50	47	2,20	0,0400					

Tab. 3 : Tableau récapitulatif des régions cérébrales activées lors du mouvement imaginé d'extension de la main saine (A) et affectée (B).

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
		x	y	z	t-value	p(corr)*	x	y	z	t-value	p(corr)*
A. Unaffected Hand											
Amygdala		-18	-1	-22	4,60	0,0030					
Parahippocampal Gyrus	36	-15	-13	-22	4,60	0,0030					
Cerebellum (8_L)		-42	-55	-37	4,20	0,0075					
Precentral Gyrus	6,32	-39	-1	59	3,75	0,015	60	8	17	3,63	0,0210
Cerebellum (Crus)		-30	-58	-43	3,60	0,0230	12	-76	-40	3,57	0,0210
Medial frontal Gyrus	6,24	9	2	53	3,47	0,0280	60	5	5	3,67	0,0190
Inferior Parietal Lobule	40	-42	-40	44	2,11	0,0250	60	-37	26	3,18	0,0430
Cerebellum (9)							9	-52	-58	3,00	0,049
							24	-52	-46	3,50	0,0210
Frontal Gyrus	44						42	11	8	3,89	0,0120
Frontal_Mid_R	10						33	53	26	3,01	0,0040
B. Affected Hand											
Frontal Gyrus	44, 47	-51	14	14	5,25	0,0006	45	41	-4	3,85	0,0098
Sensorimotor Network	4	-42	-13	44	4,68	0,0020					
Medial frontal Gyrus	6				3,20		6	-10	71	4,57	0,0076
	46	-45	47	2	3,05	0,0450					
Cerebellum		-3	-49	25	2,99	0,0470					
Cerebellum		-15	-73	-37	2,40	0,0280					
Middle Frontal Gyrus	8	-9	50	47	2,20	0,0400	36	2	32	3,93	0,0083
							51	20	41,00	2,4300	0,0390
	6						60	2	17	3,22	0,0370
Middle Temporal Gyrus	21						48	-40	5	3,12	0,042

Annexe 7 : Productions scientifique dans le cadre de la thèse

Articles publiés dans des revues internationales à comité de lecture

1. Brihmat, N., Tarri, M., Quidé, Y., Anglio, K., Pavard, B., Castel-Lacanal, E., Gasq, D., De Boissezon, X., Marque, P., Loubinoux, I. (2017). Action, observation or imitation of virtual hand movement affect differently regions of the mirror neuron system and the default mode network. *Brain Imaging and Behavior*, 0(0), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9804-x>



Action, observation or imitation of virtual hand movement affect differently regions of the mirror neuron system and the default mode network

Nabila Brihmat¹ · Mohamed Tarri¹ · Yann Quidé¹ · Ketty Anglio² · Bernard Pavard³ · Evelyne Castel-Lacanal^{1,2} · David Gasq^{1,2} · Xavier De Boissezon^{1,2} · Philippe Marque^{1,2} · Isabelle Loubinoux¹

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2017, corrected publication December/2017

Abstract

Virtual reality (VR)-based paradigms use visual stimuli that can modulate visuo-motor networks leading to the stimulation of brain circuits. The aims of this study were to compare the changes in blood-oxygenation level dependent (BOLD) signal when watching and imitating moving real (RH) and virtual hands (VH) in 11 healthy participants (HP). No differences were found between the observation of RH or VH making this VR-based experiment a promising tool for rehabilitation protocols. VH-imitation involved more the ventral premotor cortex (vPMC) as part of the mirror neuron system (MNS) compared to execution and VH-observation conditions. The dorsal-anterior Precuneus (da-Pcu) as part of the Precuneus/posterior Cingulate Cortex (Pcu/pCC) complex, a key node of the Default Mode Network (DMN), was also less deactivated and therefore more involved. These results may reflect the dual visuo-motor roles for the vPMC and the implication of the da-Pcu in the reallocation of attentional and neural resources for bimodal task management. The ventral Pcu/pCC was deactivated regardless of the condition confirming its role in self-reference processes. Imitation of VH stimuli can then modulate the activation of specific areas including those belonging to the MNS and the DMN.

Keywords Mirror Neuron System · Precuneus/posterior Cingulate Cortex complex · Imitation · Virtual Reality · Functional magnetic resonance imaging · Healthy Participants

Abbreviations

VR	Virtual Reality	BOLD	Blood oxygenation level dependent
VE	Virtual environment	MNS	Mirror neuron system
VH	Virtual Hand	DMN	Default mode network
RH	Real Hand	AON	Action observation network
HP	Healthy participants	PET	Positron emission tomography
fMRI	Functional magnetic resonance imaging	S1M1	Sensorimotor cortex
		SMA	Supplementary motor area
		PMC	Premotor cortex
		dPMC	Dorsal premotor cortex
		vPMC	Ventral premotor cortex
		SPL	Superior parietal lobule
		IPL	Inferior parietal lobule
		EBA	Extrastriate body area
		FFA	Fusiform face area
		ANOVA	Analysis of variance
		PCU	Precuneus
		da-Pcu	Dorsal anterior precuneus
		BA7m	Medial part of Brodman area 7
		Pcu/pCC complex	Precuneus / posterior cingulate cortex complex
		midCC	Midcingulate cortex

Philippe Marque and Isabelle Loubinoux contributed equally to this work.

✉ Nabila Brihmat
nabila.brihmat@inserm.fr

¹ ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, Toulouse, France

² Department of Rehabilitation and Physical Medicine, Pôle Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse CHU, Toulouse, France

³ Informatic Research Institute of Toulouse, IRIT, Université de Toulouse, CNRS, UPS, Toulouse, France

EXE	Execution of a wrist extension movement
OBS	Observation of a virtual (OBS-VH) or a real hand (OBS-RH) movement
IMI	Imitation of a virtual wrist extension movement

Introduction

Over the last decades, promising strategies in neuro-rehabilitation have been introduced based on the so-called simulation hypothesis (Jeannerod 2001). For this reason, virtual reality (VR)-based paradigms have experienced a period of rapid growth. VR stimulation systems can provide a realistic environment which elicits feelings of realness and agency that are both engaging and motivating for the user (Adamovich et al. 2009; Mueller et al. 2012; Riva et al. 2006; Xiao et al. 2017). The virtual environments (VE) presented are highly interactive, providing rich multisensory information responsible for the activation of multiple systems (visual, proprioceptive, action-observation etc.) and could help to stimulate specific brain areas. More precisely, the visual stimuli of moving body parts used in VE can modulate visuo-motor areas and the repetitive stimulations may thus induce neural reorganization, changes in cortical excitability or increases in cross-modal connectivity, such as visuo-motor connectivity or more cognitive-motor connectivity (Enzinger et al. 2009; Gatica-Rojas and Méndez-Rebolledo 2014; Zhang et al. 2016). In clinical populations, this type of plasticity induced by the VR-based therapy may result from the relearning or the resuming of impaired functions (Bagce et al. 2012; Wise et al. 1998) and could be responsible for the functional improvement observed after intervention.

Many studies have increasingly focused on observation and imitation processes since the so-called mirror neuron system (MNS), considered to be involved in learning, was discovered in the macaque brain using single-cell recordings (Gallese et al. 1996). Mirror neurons are active not only when performing an action but also when observing another subject performing the same action. Thus, this system seems to be involved in self and other-processing. The multimodality action-observation (AO)-system can enable individuals to learn different functions through the activation of these internal action-related representations (Fadiga et al. 1995; Jeannerod 2001, 1994; Sciences). Feedbacks, movement features and motion kinematics which help action understanding and mentalizing, are important in action observation and imitative learning (Zhang et al. 2016) and are often used in stroke VR-based rehabilitation (Adamovich et al. 2009; Bagce et al. 2012). Some evidence has begun to implicate regions from the default-mode network (DMN) in such motor-related processes (Dayan et al. 2016).

Medial structures like the precuneus/posterior cingulate cortex (Pcu/pCC) complex, - a key node of the DMN, activated at rest (Spreng and Grady 2010) - has increasingly been the focus of attention due to its implication in a wide range of internal cognitive processes (Buckner et al. 2008; Dehaene and Changeux 2011; Leech and Sharp 2014). Many studies have focused on the involvement of this DMN structure in social-cognition functions (self-referential processing, mentalizing and theory of mind) (Salomon et al. 2014; Takeuchi et al. 2014; Yeshurun et al. 2017). However, at this stage, its implication in motor-related processes are still under question.

The Pcu/pCC complex is the only node found to exhibit strong levels of interactions both with all the other DMN nodes and with several key nodes of other networks such as the AON and the MNS (Fransson and Marrelec 2008; Molnar-Szakacs and Uddin 2013). A recent study has described an undocumented role of the DMN in the coding of movement features and in the processing of kinematic features of observed human movement compared to non-biological motion of a human agent (Dayan et al. 2016). Interestingly, both the ventral and dorsal parts of the DMN were involved. Secondly, the activity and connectivity of the DMN with the major nodes of the action observation network (AON) were increased during the observation of human vs abstract forms. A review has reported increased connectivity between nodes of the DMN after learning (Clark and Dumas 2015) suggesting a possible role of the DMN in the improvement of behavioral performance. Finally, a imitative learning study has shown the hyperactivation of the Pcu/pCC complex during performance feedback which results in enhanced motor control and visual attention (Zhang et al. 2016). This result raises questions about the relevance of this region when studying imitation tasks.

Besides this, recent models suggest the existence of different patterns of connectivity within the posteromedial cortex (Cauda et al. 2010; Fransson and Marrelec 2008; Zhang & Li, 2013). The anterior Pcu appears to be associated with self-referenced processes, whereas activity in posterior Pcu is associated with more social and outward-directed process (Cavanna 2006; Sajonz et al. 2010). Concerning the ventral part, it is associated with episodic memory retrieval and self-referenced processing, whereas the dorsal part is more involved in spatially guided behaviors and mental imagery (Addis et al. 2007; Cavanna 2006; Zhang & Li, 2013). The suggested roles of the dorsal-anterior Pcu are the preparation, execution and attentional monitoring of spatial behaviors. The dorsal-posterior Pcu may play a part in visuo-spatial information processing and visual/motor imagery (Cavanna 2006; Sajonz et al. 2010; Zhang and Li 2012). Functional interactions between regions of the DMN and the MNS, such as between the pCC and the ventral PMC respectively,

have been suggested in the service of the self-, familiar- and other-processing which may aid social communication (Molnar-Szakacs and Uddin 2013).

Despite the number of neuroimaging studies focusing on virtual reality, few have directly compared virtual and real hand stimuli and their associated neural substrates in the context of hand movements that are not goal-directed. In particular, the exact role of midline posterior structures such as those belonging to the DMN in these motor-related processes is still under-explored. Thus, the goal of this pilot study is to identify the effect of very simple hand visual stimuli presented through a VR experiment on brain activations of healthy participants. Hand movements are key elements to the retrieval of patient independence, when exposed to stroke affecting the cerebral cortex. Another question to answer is whether the observation of a real hand or a virtual hand in movement is sustained by the same neuronal networks or engages different ones and to clarify the role of key nodes in important networks such as the DMN, MNS and AON during imitation and VR-interaction.

We hypothesize that interactions with these types of stimuli in a VE might stimulate the cognitive networks cited above. Based on the recent literature, our second assumption was that the ventral and dorsal precuneus would respond differently to our three-condition paradigm; given the implication of the dorsal part in attentional monitoring of spatial behaviors and visuo-spatial information processing (Cavanna 2006) and the recent evidence in favor of the involvement of the ventral part in imitation (Dayan 2016, Zhang 2016). The results may highlight future applications of VR-based paradigms using the same stimuli (virtual hands), contributing to the debate about the use of action-observation (AO) and imitation-based training in the rehabilitation of patients

suffering from severe motor deficits resulting from stroke or due to cerebral palsy (Buccino 2014; Sgandurra et al. 2011).

Materials and methods

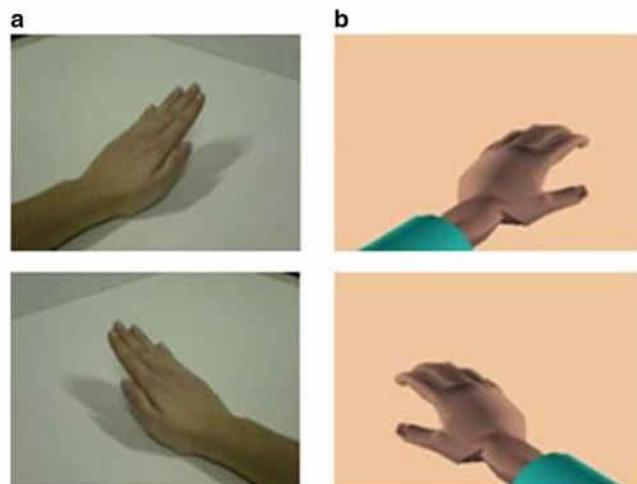
Participants

Eleven healthy right-handed subjects (5 women, 26.5 ± 4.3 years old) with no history of neurologic or orthopedic disease were included. All participants were briefed on the experiments and subsequently provided written informed consent in accordance with the declaration of Helsinki. This study was approved by the local institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II).

Experimental material

Subjects underwent a task-based fMRI paradigm developed in collaboration with the Informatics Research Institute of Toulouse (IRIT). Before the scanning session, the instructions were given and all the subjects were trained to the conditions in order to familiarize with the device. The stimuli were displayed to the subjects through MR-compatible goggles (NordicNeuroLab's VisualSystem, Norway) allowing an easy presentation of high-quality visual stimuli with a full HD resolution (1920*1200) and a 60 degrees' field of view in the MRI scanner. The system was connected to a computer located in the console room, synchronized with the MRI trigger. The visual stimuli (Fig. 1) were built using Presentation (*Neurobehavioral Systems Software, USA*).

Fig. 1 Experimental setup. **a** the display showing the left and right real hands at the extension phase. **b** The display showing the left and right virtual hands in "rest position"



They consisted of ten photographs that appeared in succession every 200 milliseconds, representing a wrist extension movement of 2 s. Sequences of photographs were followed by 1 s of an empty screen to separate movement presentations. Each stimulus was presented to the subject in egocentric central vision in a visual field of $\pm 15^\circ$ and in the same position as virtual hands. The subjects were asked to focus their attention on the hand displayed on the screen and on the amplitude of its movement (mean and maximal angle of wrist extension).

Experimental protocol

Participants were lying in the fMRI scanner in supine position. Task instructions and stimuli were presented using the MR-compatible goggles and headphones. Naïve subjects never exposed to any type of virtual interface were tested in different conditions.

For the observation of a real hand (OBS-RH) condition; the subject had to observe the wrist extension of someone else's hand. In the observation of a virtual hand (OBS-VH) condition, the subject had to observe the same movement performed by a virtual hand. The latter were anthropometrically shaped and roughly resembled human hands. In the execution (EXE) condition, participants were instructed to extend their wrist with a frequency of 0.33 Hz paced by an auditory stimulus presented via the headphones and while watching a fixation cross on the screen, (no other visual stimuli were displayed), the subject moved his hand when the experimenter said "GO" and stopped when the experimenter said "STOP". The entire movement lasted 3 s with an active phase of 2 s and a relaxation phase of 1 s. Goggles prevented subjects from seeing their hand. In the imitation condition (IMI), the subject had to simultaneously observe and execute a wrist extension as performed by a virtual hand displayed in the OBS conditions. One condition was set as control for the four others: OBS-FC, where the subject had to observe a fixation cross at the center of the screen. Each functional run consisted of eight trials presented in blocks of 30 s each, always alternating between a rest (R) trial, where participants were instructed to rest their hand and to observe what was shown on the screen (a fixation cross), and a task block (A), where they were required to perform one of the aforementioned tasks. Eight different functional runs were then tested, one run for each of the four experimental conditions (EXE, OBS-RH, OBS-VH, IMI) repeated twice (with the right and the left hand), resulting in an acquisition time of 4 min per functional time series. The order of the runs was randomized across the participants e.g. each participant followed a different sequence of tasks. An illustration of the fMRI paradigms for each experimental condition for one subject is shown in Fig. 2.

Data acquisition

Images were acquired with a 1.5-T scanner (*Siemens Vision, Erlangen, Germany*) equipped for echo-planar imaging (EPI). A 3D high-resolution T1-weighted data set of the whole brain (3D MPRAGE; 3D magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) was acquired for each subject (TR = 15 ms, TE = 7 ms, TI = 300 ms; 12° flip angle; time between consecutive inversions, 2462 ms; one acquisition; 30×30 cm FOV; 256×256 matrix, voxel size = $1.17 \times 1.17 \times 1.17$ mm³; 128 slices). Functional images were acquired using a T2* echo-gradient weighted single-shot EPI sequence. Sixteen contiguous, axial images were obtained parallel to the inter-commissural plane (TR = 3000 ms; TE = 60 ms; FA = 90° ; 240×240 FOV; 64×64 matrix; 3.125-mm in-plane resolution; 5-mm slice thickness). Eighty volumes were then acquired per run allowing the acquisition of the whole cortex down to the beginning of the cerebellum.

Statistical analysis

Functional data were preprocessed with SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome department of Cognitive Neurology, London, UK) implemented in Matlab (MathWorks, Inc., <http://www.mathworks.com>, MA, USA). The first four images of each time series were discarded to eliminate signal intensity variations arising from progressive saturation. Each subject's functional volumes were realigned to the first image, co-registered and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) template and smoothed using a 7-7-10 mm Gaussian Kernel to reduce anatomical and functional variability between subjects. Normalization and registration success was validated by visual inspection. A first-level General Linear Model was used for each subject. The pattern of brain activation in each experimental task was studied with simple effect comparisons (contrast between task and resting conditions). Single subject contrasts were then moved into a second-level models using the Statistical nonParametric Mapping toolbox (SnPM13, <http://warwick.ac.uk/snpm>). The small sample size would make multiple comparisons using *parametric* SPM too conservative, thus a non-parametric approach was preferred. One-sample pseudo t-tests were used to create group maps for each condition and paired t-tests with a variance smoothing were then performed on the contrasts images to compare tasks within the group. Functional data were preprocessed using SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome department of Cognitive Neurology, London, UK) implemented in Matlab (MathWorks, Inc., <http://www.mathworks.com>, MA, USA). The first four images of each time series were discarded to eliminate signal intensity variations arising from progressive saturation. Each subject's functional volumes were realigned to the first image, co-registered and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute

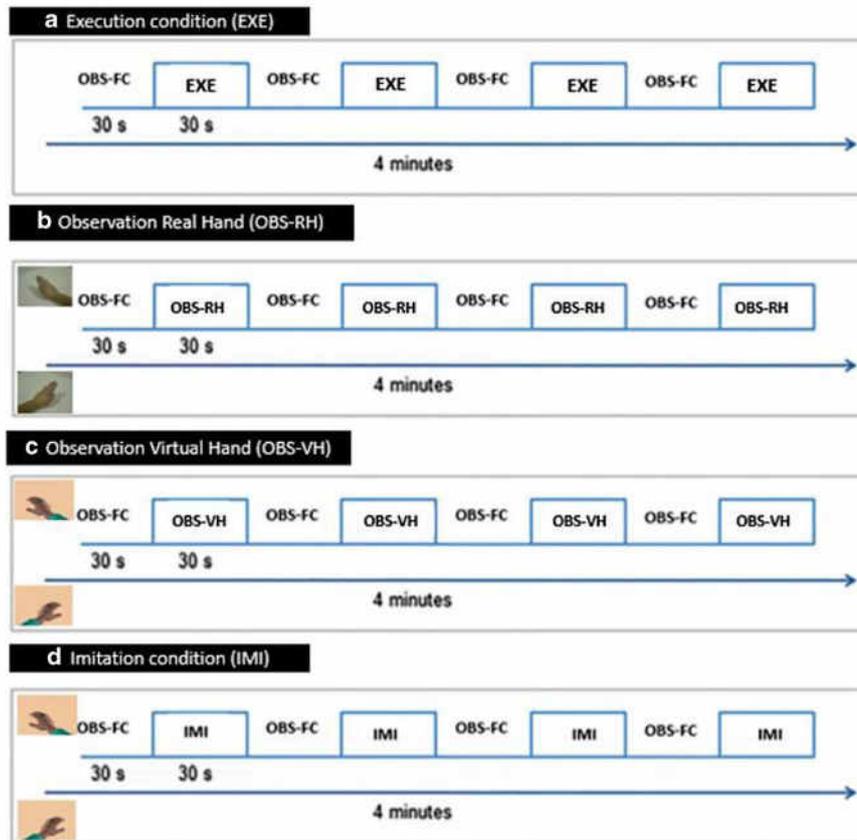


Fig. 2 Illustration of the fMRI for the four experimental conditions for one subject

(MNI) template and smoothed using a 7-7-10 mm Gaussian Kernel to reduce anatomical and functional variability between subjects. Normalization and registration success was validated by visual inspection. A first-level General Linear Model was used for each subject. The pattern of brain activation in each experimental task was studied with simple effect comparisons (contrast between task and resting conditions). Single subject contrasts were then moved into second-level models using the Statistical nonParametric Mapping toolbox (SnPM13, <http://warwick.ac.uk/snpm>). The small sample size would make multiple comparisons using *parametric* analyses too conservative, thus a non-parametric approach was preferred. One-sample pseudo t-tests were used to create group maps for each condition and paired t-tests with a variance smoothing were then performed on the contrasts images to compare tasks within the group. Finally, an analysis of variance (ANOVA) was

performed between the three main contrasts of interest: Execution, Observation-VH- and Imitation, in order to analyze the potential modulation of cerebral regions by the latter. Tukey post-hoc and Cohen's *d* calculation were then performed on the data extracted from peaks voxels obtained with the ANOVA in order to confirm the imaging results. A threshold of $p < 0.05$ corrected at the voxel level for family wise error (FWE) was used for all contrasts based on permutation test. Very few clusters passed this stringent threshold for the activations in the OBS conditions which were very close the those obtained in the OBS-FC condition. Thus, for comparison purposes, the results of Fig. 3 are displayed at a reduced exploratory threshold of $p < 0.001$ uncorrected and overlaid using xjView multislice single T1-template (<http://www.alivelearn.net/xjview>). The MNI coordinates and pseudo-t are reported in the tables for each area activated.

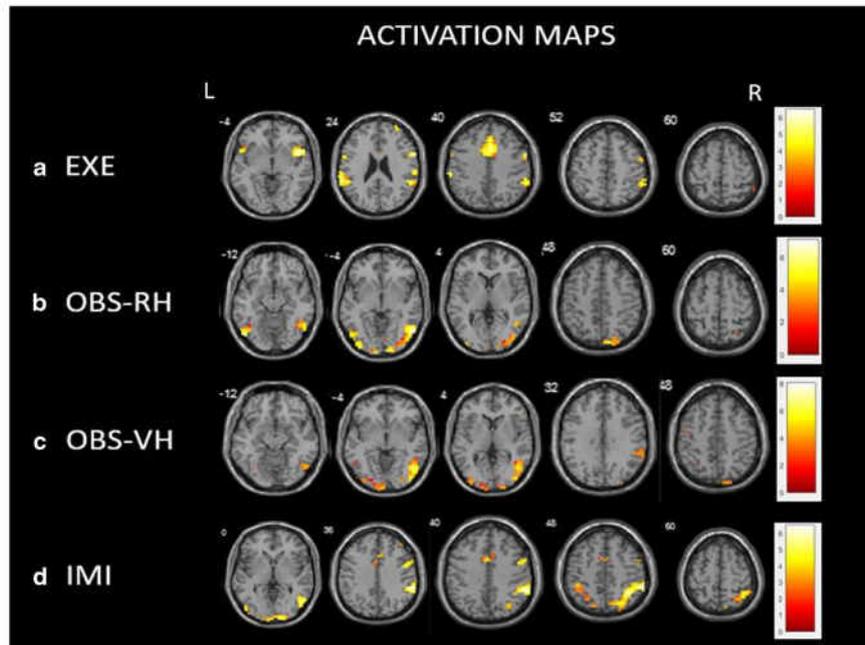


Fig. 3 Brain activity associated with the different experimental conditions. **a** Shows the activation map for the execution of wrist extension. **b** Shows the pattern of activation when participants observe someone else's hand in movement (Real-Hand). **c** shows the activation map when participants had to observe virtual hand movement

(VH). **d** Brain pattern of activity associated with Imitation conditions. Left and right hands patterns were averaged. Activations are displayed with pseudo- $t < 0.001$ uncorrected at the voxel level. Color bars show significance level of each experimental condition (pseudo-values)

Results

For all the conditions tested, we did not observe significant differences in activation between the right and left hand except for the lateralization of the sensorimotor cortex (S1M1) activation, contralateral to the hand in movement. Consequently, the conditions involving both hands were averaged. This will emphasize the activation of areas that are bilaterally activated. However, this will obviously minimize S1M1 activation. The details of all the areas activated can be found in Tables 1, 2 and 3.

Activation when executing wrist extension (EXE)

In this condition (Fig. 3A; Table 1), the pattern of activation was mostly bilateral. Significant activation ($p\text{-FWE} < 0.05$) of the well-known bi-hemispheric sensorimotor cortex including S1M1, the dorsal premotor cortex (dPMC), the ventral premotor cortex (vPMC), parietal, cingular, insular and frontal regions was found. The details of the activated regions and their coordinates can be found in the Table 1.

Activation when observing hand movement: (OBS-RH & OBS-VH)

Passive observation of someone else's hand in movement (Fig. 3B; Table 1) activated specific bilateral visual areas including well-known regions belonging to the dorsal visual pathway (BA17, 18, V5/extrastriate body area (EBA) that were not activated in the previous condition ($p\text{-FWE} < 0.05$).

When participants observed the wrist extension of a virtual hand, activations were found in a distributed network similar to the regions activated when the subject observed a real hand moving (Fig. 3C; Table 1). Indeed, the dorsal visual pathway (BA 18 and V5/EBA) was significantly activated ($p\text{-FWE} < 0.05$). Despite the fact that right and left hands data were pooled, activations were predominantly located in the right hemisphere.

In the contrasts (OBS-RH > OBS-VH) and (OBS-VH > OBS-RH), no significant activation was found, revealing no significant difference between the observation of a real and a virtual hand ($p\text{-FWE} < 0.05$).

Table 1 (continued)

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	Pseudo-t	x	y	z	Pseudo-t
OBS-VH									
Middle Temporal Gyrus	18, 19, 37	-53	-56	0	2.3	45	-64	-1	8.0
Middle Occipital Gyrus	18,19	-38	-91	2	4.4	41	-83	-2	5.7
Cuneus	17,18	-4	-101	-4	4.5	19	-102	1	4.9
Inferior Parietal Lobule	40					56	-40	57	4.4
Precuneus	7,19	-7	-101	14	4.2	23	-90	37	4.4
Middle Temporal Gyrus	39					64	-44	26	4.4
Ventral Inferior Parietal Lobule	40					68	-28	23	3.7
Middle Occipital Gyrus	18					30	-86	-3	3.7
Middle Occipital Gyrus	19					30	-89	32	3.5
Superior Parietal Lobule	7	-23	-61	50	2.7	30	-87	43	3.3
Superior Temporal Gyrus	22, 39					30	-87	43	3.2
Inferior Frontal Gyrus	45					56	33	8	3.1
Cuneus	18					8	-98	6	2.9
Middle Temporal Gyrus	19	-53	-75	-7	3.4				
Inferior Temporal Gyrus	19	-53	-75	-7	3.4				
Fusiform Gyrus	19	-30	-71	-11	3.1				
Precentral Gyrus	6	-45	-8	49	2.9				

Regions in the MNI space with their corresponding Brodmann Areas, showing activation in the main contrasts of interest, Execution of a wrist extension (A), Imitation of a Virtual hand extension movement (B), Observation of a Real Hand (C) and a Virtual Hand (D) extension movement. Significant peaks at a threshold of pseudo-t<0.05 corrected for Family Wise Error at the voxel level are shown. Peaks significant at pseudo-t<0,001 are provided in shaded numbers for comparison purposes between both hemispheres

Table 2 Neural deactivations related to the three main contrasts of interest

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	Pseudo-t	x	y	z	Pseudo-t
Exe condition									
Precuneus	23	-4	-48	36	8.1				
	7	-4	-64	40	7.3				
Parahippocampal gyrus		-30	-13	-21	7.2	26	-33	-8	5.6
Fusiform Gyrus	37	-23	-40	-14	6.2				
Middle Temporal Gyrus	21	-60	-6	-16	6.4				
Inferior Occipital Gyrus	18	-34	-86	-8	6.2				
Dorsolateral Frontal Gyrus	8	-19	38	43	5.5				
Precentral Gyrus	4					49	-14	34	5.2
Lingual Gyrus	19	-11	-53	0	5.1				
IMI-VH condition									
Precuneus	31	0	-52	36	5.1	11	-60	35	5.7
Dorsolateral Frontal Gyrus	8					19	42	39	5.3
Middle Temporal Gyrus	21	-64	-14	-11	5.1	64	-14	-16	5.0
OBS-VH condition									
Precuneus	31	0	-45	46	5.6				

Regions in the MNI space with their corresponding Brodmann Areas, showing deactivation in the three main contrasts of interest, Execution of a wrist extension (A), Imitation of a Virtual Hand extension movement (B), Observation of a Virtual Hand extension movement (C). Significant peaks corrected for Family Wise Error at pseudo-t<0.05(FWE) are shown

OBS-VH identified several significant loci (Fig. 5, Table 3; p-FWE<0.05): the Pcu/pCC complex (BA 7, BA 23, 31), the IPL (BA 40), the middle cingulate gyrus (midCC, BA 24, 32) and as well as regions of the dorsal visual pathway, the temporal gyri (BA 21, 37, 38) and the frontal gyri (BA 6, dPMC and right

vPMC). The signal was plotted on maxima of the ANOVA and different patterns of activity modulation were found (Fig. 6).

First, the EBA (BA 19, 37; MNI coordinates: 49; -68; -1) not activated during the execution of a wrist extension became activated in the IMI condition (very large effect size IMI vs EXE,

Table 1 Neural activations related to the main contrasts of interest

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	Pseudo-t	x	y	z	Pseudo-t
EXE CONDITION									
Insular Gyrus	13					45	8	-4	6.2
Inferior Frontal Gyrus	6, 9, 44,45	-60	6	21	4.6	60	4	36	6.1
Cingulate Gyrus	24, 32					8	19	37	5.8
Precentral Gyrus	6	-56	0	40	4.6	56	4	36	5.5
Superior Frontal Gyrus	8					4	11	41	5.4
Supramarginal Gyrus	40	-60	-30	38	5.8	56	-44	31	5.2
SMA	6					0	4	45	5.0
Inferior Parietal Lobule	40	-64	-40	27	6.0	64	-21	23	4.9
Middle Frontal Gyrus	10					34	58	25	4.9
Precentral Gyrus	4					38	-27	53	4.0
Superior Temporal Gyrus	22, 38, 47	-49	16	-9	5.4				
Postcentral Gyrus	40	-41	-38	52	5.2				
Caudate		-11	-9	19	4.6				
IMI CONDITION									
Inferior Parietal Lobule	40	-45	-50	56	3.2	60	-45	41	6.7
Superior Parietal Lobule	7					38	-50	51	6.5
Inferior Parietal Lobule	40	-38	-49	46	3.0	60	-37	32	6.4
Inferior Temporal Gyrus	37					53	-41	-6	6.1
Cuneus	17,18	-4	-101	-4	4.7	11	-98	-4	5.7
Ventral Precentral Gyrus	6					49	1	35	5.2
Superior Frontal Gyrus	10					30	51	20	4.5
Middle Cingulate Cortex	24					0	4	41	4.4
Middle Cingulate Cortex	32					0	8	41	4.3
Dorsolateral Frontal Gyrus	8					8	19	37	3.5
Middle Frontal Gyrus	9					45	35	28	3.5
Postcentral Gyrus									
Middle Occipital Gyrus	18	-26	-94	2	3.3				
Middle Occipital Gyrus	19	-49	-82	-7	4.7				
Superior Parietal Lobule	7	-23	-69	54	4.1				
Precuneus	7	-41	-42	47	3.8				
Superior Temporal Gyrus	22	-53	16	-9	4.0				
OBS-RH									
Middle Temporal Gyrus	18,37	-8	-101	-4	5.4	56	-64	-6	7.1
Cuneus	17					15	-95	1	5.2
precuneus	7					11	-83	48	4.6
Cuneus	19					23	-90	37	4.4
Middle Occipital Gyrus	19	-49	-78	-12	6.0	26	-89	32	3.7
Middle Occipital Gyrus	18	-38	-90	-3	5.4	34	-91	2	3.6
Superior Parietal Lobule	7					26	-69	54	3.4
Angular Gyrus	39					34	-68	44	3.1

Imitation condition (IMI)

Figure 3D and Table 1 show the activation patterns and location of areas activated when the subjects had to imitate an extension movement of a virtual hand. Imitating a hand movement activates an extended network, located mostly in the right hemisphere, and comprising regions of the sensorimotor network (including the premotor cortex BA6 and the inferior and superior parietal lobule, BA40 and BA7 respectively) and regions of the dorsal visual pathway (BA 17; 18; EBA,19, 37) and the dorsal precuneus (p-FWE < 0.05). It is noteworthy that the imitation of either a right or a left virtual hand activates the same mostly right-lateralized network (no significant difference between activation of right or left hand, p-FWE < 0.05).

Deactivations

No significant difference between the observation of a real and a virtual hand was found for deactivated areas (p-FWE < 0.05). The Pcu/pCC complex (BA 7, 31) was deactivated in all conditions (EXE, IMI-VH and OBS-VH) although with different intensities. Regions of the parahippocampal and middle temporal gyri (BA 21) were also found to be deactivated in the EXE condition (Fig. 4; Table 2).

Comparisons between conditions

The within multi-subject ANOVA performed between the three main contrasts of interest, namely EXE, IMI-VH and

Table 3 ANOVA Results

Contrast / Anatomical regions	Corresponding Brodmann Areas	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
		x	y	z	Pseudo-t	x	y	z	Pseudo-t
Anova (EXE / IMI / OBS)									
Middle Temporal Gyrus	21,37	-64	-14	-11	19.4	49	-68	-1	29.2
ventral Posterior cingulate cortex	31					0	-48	36	27.1
dorsal anterior Precuneus	7					0	-60	45	19.1
Inferior Parietal Lobule	40					60	-37	32	26.6
						57	-42	52	15.2
Cuneus	18	-4	-101	-4	16.4	11	-102	1	17.3
Parahippocampal Gyrus		-26	-21	-17	17.1				
Middle Cingulate Gyrus	24,32					0	8	41	16.7
Dorsal Precentral Gyrus	6	-56	0	40	16.3				
Superior Temporal Gyrus	38					53	12	-9	15.9
Ventral Precentral Gyrus	6					49	1	35	15.4
Middle Occipital Gyrus	19	-49	-79	-2	15.2				

Peak activations result of the ANOVA performed between the three main contrasts of interest and their corresponding Brodmann Areas. Regions are shown in the MNI space. Significant peaks are provided at pseudo-t < 0.05 corrected for Family Wise Error (FWE-)method

Cohen's d = 1.44) and even more so in the OBS condition (very large effect size EXE vs OBS, *Cohen's d* = 1.62) (Fig. 6A). The IPL (BA 40, MNI coordinates: 60; -37; 32) (Fig. 6B) is more activated in the IMI and EXE conditions in comparison with the OBS condition where it seems to be less involved (large effect size EXE vs OBS, *Cohen's d* = 0.82; very large effect size IMI

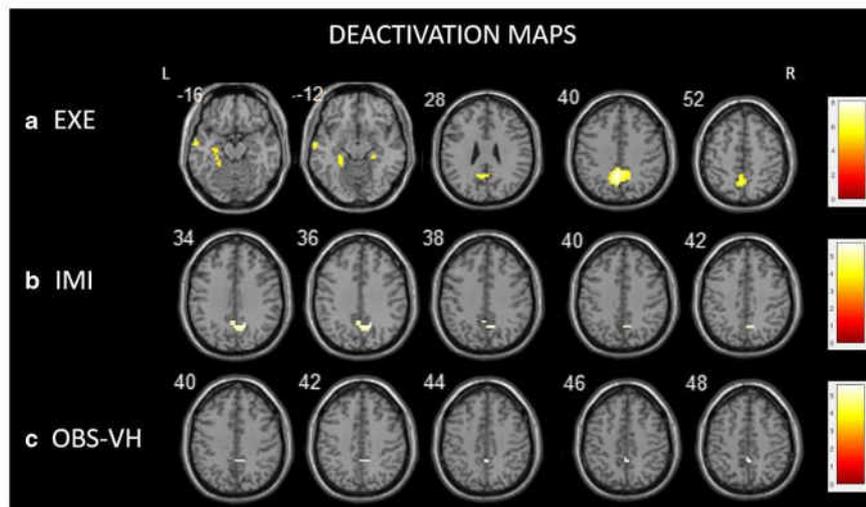


Fig. 4 Deactivation maps associated with each experimental condition. **a** Shows deactivated regions in the execution condition of wrist extension. **b** Shows the pattern of deactivation when participants imitate virtual hand in movement. **c** shows the pattern of deactivation

when participants had to observe virtual hand movement (VH). Left and right hand patterns were averaged. Activations are displayed with p-FWE < 0.05 corrected at the voxel level. Color bars show significance level of each experimental condition (pseudo-t values)

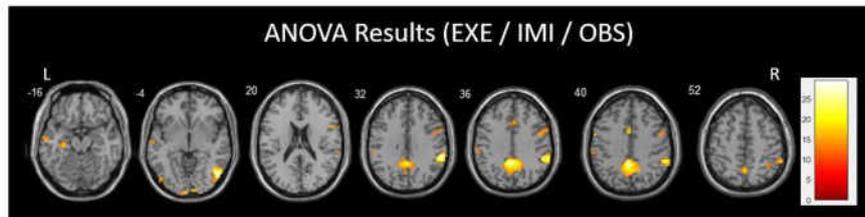


Fig. 5 Activation map associated with the results of the anova carried out between the three main conditions (Execution, Imitation of a VH in motion and Observation of a virtual hand movement). The patterns associated with the left and right hands was averaged. Activations are displayed with $p\text{-FWE} < 0,05$ corrected at voxel level. The color bars indicate the level of significance of each experimental condition (pseudo-t values)

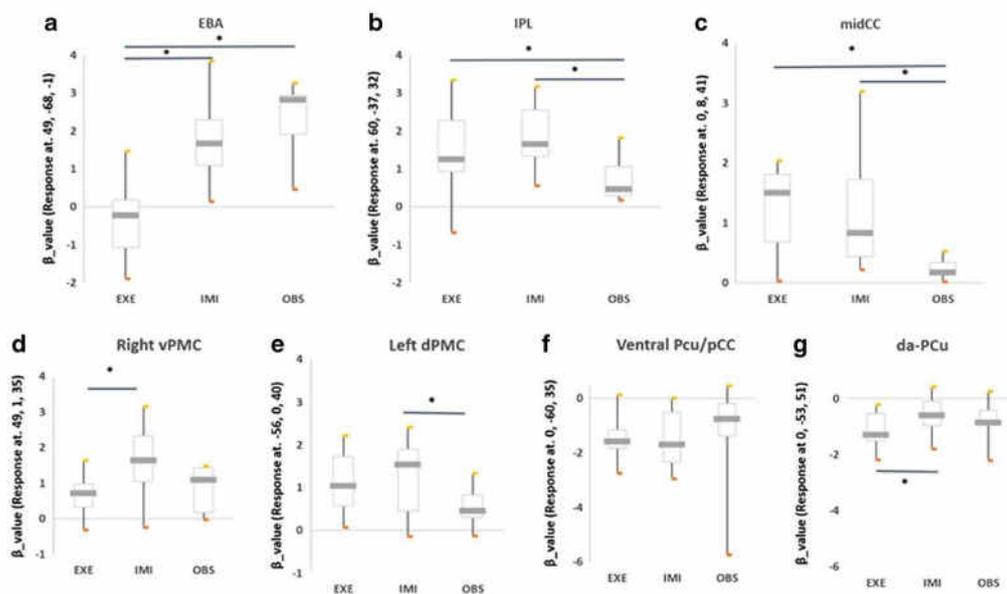


Fig. 6 Bar graphs illustrate parameter estimates (\pm first and third quartiles, min and max) of each condition averaged for the 11 subjects in arbitrary units for the peak voxels indicated. Activity modulation in the Extrastriate Body Area, EBA (a), The Inferior Parietal Cortex, IPL (b), The middle Cingulate Cortex, midCC (c), the right

ventral Premotor Cortex, vPMC (d), the left dorsal Premotor Cortex, dPMC (e), in the ventral Precuneus/posterior Cingulate Cortex, Ventral Pcu/pCC (f) and in the dorsalanterior Precuneus, da-PCu (g). * indicate significant differences in post-hoc repeated measures ANOVA analysis (Tukey post-hoc $< 0,05$)

vs OBS, *Cohen's d* = 1.18). The same result is observed for the middle cingulate cortex (midCC; BA 24, MNI coordinates: 0; 0; 45 and BA 32, MNI coordinate: 0; 8; 41; large effect size EXE vs OBS, *Cohen's d* = 1.18 and IMI vs OBS, *Cohen's d* = 1.28) (Fig. 6C) which is consistent with their role in movement execution, motor control and motor selection.

In relation to the PMC (Fig. 6D, E), modulation differed between its sub-regions across the three conditions. The activation in the right vPMC (MNI coordinates: 49; 1; 35) was enhanced in the IMI in comparison with the EXE and OBS conditions (large effect size IMI vs EXE, *Cohen's d* = 0.93 and IMI vs OBS, *Cohen's d* = 0.81). Conversely, the left dPMC

(MNI coordinates: -56; 0; 40) was less activated in the OBS condition compared with the other two (large effect size IMI vs OBS, *Cohen's d*=0.90; small effect size OBS vs EXE, *Cohen's d*=0.20).

Finally, closer inspection of the Pcu/pCC complex (Fig. 6F, G), revealed that this large cluster is affected differently by the IMI condition along the dorsal–ventral axis. The ventral part of the complex (Pcu/pCC, BA 31; MNI coordinate: 0; -48; 31) is deactivated regardless of the condition. Although non-significant in post-hoc tests, the ventral Pcu/pCC tends to be less deactivated in OBS in comparison with the IMI (small effect size IMI vs OBS, *Cohen's d*=0.20) and EXE conditions. Regarding the da-Pcu, the more dorsal-anterior part of the Pcu, (MNI coordinate: 0; -53; 51), less deactivation was observed in the IMI condition in comparison with the EXE (paired t-test, $t = -2.339$, $df = 10$, $p\text{-value} = 0.02$; large effect size IMI vs EXE, *Cohen's d*=0.80) and the OBS condition (small effect size IMI vs OBS, *Cohen's d*=0.31).

Discussion

In this pilot study, we were able to demonstrate that execution, observation or imitation of simple visual hand stimuli could modulate the activity of areas belonging to the so-called mirror neuron system (MNS) and default-mode network (DMN). More specifically, the premotor cortex and the dorsal-anterior precuneus were respectively more activated and less deactivated, and thus seem more involved in imitation than in the observation or the execution of hand movements. The ventral precuneus is deactivated regardless of the task performed suggesting self-reference processes.

Relevance of the virtual-reality experiment used in the study

Our results for the observation condition confirm the body of literature relating to the action observation network (AON) (Adamovich et al. 2009; Buccino et al. 2001; Caspers et al. 2010; Dushanova and Donoghue 2010) and the interaction with VE (Adamovich et al. 2009; Bagec et al. 2012; Modroño et al. 2013). To the best of our knowledge, very few studies directly compared real and virtual hand stimuli. We did not observe any significant differences in the pattern of activation induced by the observation of the two stimuli, the RH and the VH. This result is consistent with the localized difference found in the left vPMC when using a non-biological robot hand vs a real hand e.g. when the virtual hand stimuli is too different from the real one (Tai, Scherfler, Brooks, Sawamoto, & Castiello, 2004). Similarly, Perani and colleagues (Perani et al. 2001) investigated in a PET study, the observation of grasping actions of geometrical objects performed by high

and low fidelity VR hands vs those performed by real hands and found that the degree of realness of the VH had negligible effect on brain activations. In our experiment, we took this result into consideration in the design of our virtual hands. However, contrary to our results, Perani et al., noted a left side prevalence of activation in their virtual conditions showing an object-directed movement (Perani et al. 2001). This discrepancy may come from the presence or the absence of an object. Furthermore, we observed activation of the extrastriate visual areas V5/EBA for both the observation of a RH and VH in movement. This brain region is involved in the visual recognition of body parts, and serves as an encoder of the dynamic aspect of a movement (Fabbri-Destro and Rizzolatti 2008; Rizzolatti and Craighero 2004). Therefore, this result seems to confirm that participants adhered well to the protocol and could have identified a VH as a real one. An unexpected finding was that a diminished rather than similar activation was noticed in the EBA (a visual and not a motor area) in the IMI in comparison to the OBS condition (Fig. 6A). This suggests that this area may be slightly inhibited during imitation thus operating at minimum activity level. However, this observation must be confirmed in a larger sample of subjects.

Our study focuses on movements that are not object- or goal-directed and that are performed by real or virtual hands. We demonstrated that an imitation condition (which can be considered as the association between the execution and the observation of an action), activates the classical caudo-rostral network involving visual and motor areas. Activations were detected in a bilateral network of premotor, inferior parietal, intraparietal, superior parietal and temporo-occipital areas. These findings are consistent with numerous neuroimaging studies investigating neural correlates of observation of either real-world or virtual hand movements (Adamovich et al. 2009; August et al. 2006; Caspers et al. 2010). VR-paradigms targeting these cerebral areas are of particular interest for motor rehabilitation of disabled patients.

Right hemisphere lateralization of activation

The present study with right-handed subjects shows that the three conditions, involving either the right or the left hand, induce a bilateral pattern of activation with the exception of the primary sensorimotor cortex, associated with the execution component of the tasks. For this reason, left and right hand conditions were pooled. Despite this, a right hemisphere lateralization of activation was observed for the IMI and OBS conditions in the EBA, the dorsal visual pathway (including BA 18, 19), premotor and parietal cortices. These results could be related to attentional demand and to the visuo-spatial processing during these specific tasks (Dien 2009; Willems et al. 2010). Furthermore, Willems et al. (Willems et al. 2010) found that hemispheric right lateralization occurred despite handedness for specific areas in the extrastriate cortex such as the

fusiform face area (FFA) and the EBA. Indeed, both right and left-handers showed more activation in the right compared to the left EBA. Another study by Uddin and colleagues demonstrates a right hemisphere dominance of the MNS activity for the recognition of self-face stimuli (Uddin et al. 2005). We observed no difference in brain activation when observing a virtual hand relative to a human hand. This may be due to the fact that the virtual hand could be processed as a real familiar hand, especially in the IMI condition. Likewise, a case report (Plata Bello et al. 2015) demonstrated the importance of the right premotor cortex in action/observation coupling. The authors showed a deficit in activity of the patient's MNS regions during the execution and the observation of a simple finger action. The deficit was corrected and associated with the complete recovery of the patient's hemiparesis after a surgical procedure that targeted the right premotor cortex. This confirms the involvement of the right PMC in the IMI condition.

The ventral premotor cortex: a key MNS node during imitation

For the imitation condition, our results demonstrate activation of the well-known MNS (Caspers et al. 2010; Fabbri-Destro and Rizzolatti 2008). Regarding the lateral premotor cortex, it appears to be especially engaged in sensory triggered and guided actions (Buccino et al. 2001). The lateral PMC can be divided into two distinct functional dorsal and ventral sub-regions (Davare 2006; Schubotz and von Cramon 2001). The dorsal PMC (dPMC) seems to be more involved in the processing of the spatial information required for arm movements. It has been shown that the dPMC is strongly connected to the SPL. These connections seem important during reaching and for learning arbitrary stimulus–response rules. As for the vPMC, it has been shown to be mainly connected to the anterior Intraparietal Lobule (aIPL) and the IPL, key regions of the MNS. This pattern of anatomical connectivity is predominantly located in the right-hemisphere and is believed to play a role in manual exploration, representation of body position and ownership (Tomassini et al. 2007). We were able in our experiments with no object involved to highlight the involvement of these regions. Thus, we believe that these sub-regions can operate in a similar way, whether the action involves an object or not, with either a virtual or a real hand, but that their degree of involvement differs depending on the task demand. In fact, the dPMC is similarly activated in the EXE and IMI conditions, which may reflect its motor role in the mapping of the action presented whereas the vPMC and the IPL, as part of the MNS, were found to be more involved in the imitation process. They may be involved in the processing and the multimodal (visual, proprioceptive, motor) integration of an action, which is essential for the experience of body

ownership (Bekrater-Bodmann et al. 2011; Binkofski and Buccino 2006; Zeller et al. 2011).

The Pcu/pCC complex: a key DMN node during imitation

One key aspect of our study was the involvement of midline structures in the processing of hand stimuli in virtual experiments. Frontal structures along the midline of the DMN have been implicated in an array of high-level self-related functions (Randy L. Buckner and Carroll 2007; Spreng et al. 2008). However little is known about the posterior dorsal structures and their implications in other more motor-related functions such as during imitation. The ANOVA results show that regions in the posteromedial parietal cortex as part of the DMN, such as the dorsal anterior precuneus (da-Pcu, BA7m), are less deactivated in the IMI condition compared to the two other conditions. The da-Pcu belongs to the large Pcu/pCC complex. Due to its anatomical and functional heterogeneity (Cavanna 2006), recent neuroimaging studies suggest the existence of a dorsal part corresponding to the Pcu region and a ventral part which encompasses the Pcu/pCC (Fransson & al, 2009; Cauda & al, 2010; Zhang and Li 2012; Zhang & al, 2012). Our results, which show a greater involvement of the da-Pcu during IMI than during OBS and EXE conditions, and a similar deactivation of the pCC in the three conditions, are in line with this distinction.

Concerning the dorsal part of the posterior parietal cortex, enhanced activation was associated with a nonverbal location n-back task revealing that this region plays a significant role in the processing of spatial, working memory, and attentional demands (Owen et al. 2005). In relation to the da-Pcu (or BA7m) specifically, this area is strongly functionally connected to the primary motor cortex and extrastriate visual area, EBA (S. Zhang & Li, 2013). These connections are believed to play a role in the visual guidance of hand movement (Ferraina et al. 1997; Parvizi et al. 2006), may be important in the lateralization of action and in the transition from rest to movement (Modroño et al. 2013; Treserras et al. 2009). It has been proposed that in a context of a cognitive task, there may be multiple different network transitions where the organization of the networks may be non-stationary and may adapt to the task demands (Leech et al., 2014; Scott, Hellyer, Hampshire, & Leech, 2015). A study demonstrates a smaller deactivation of the medial parietal cortex in participants that performed well in a bimodal task in comparison with those who performed well in only one of the two simultaneous tasks (Chiang et al. 2013). Imitation of a wrist extension is a double task, as observation is concomitant to the execution of the movement. The reduced deactivation of da-Pcu may be related to this dual visual and motor role and its involvement in the reallocation of the attentional and neural resources for the handling of

the performance of a more complex and challenging double task. Contrary to the da-Pcu, another midline structure, the midCC, seems to play a more unimodal motor role specific to the execution part of the task.

As for the more ventral subdivision of the complex corresponding to the ventral Pcu/PCC and in answer to one of our initial questions, we found that this region does not seem to be implicated in imitation processes. The ventral Pcu/pCC, the core node of the DMN, is known to be deactivated in a number of demanding tasks and is activated during conscious resting-state tasks. Our results are in line with this view. However, although not significant, the slight deactivation of this DMN region in the OBS condition could be explained by the fact that the low demand of an observation task may leave available more resources for states of consciousness. Thus, this result may reflect the self-attentional and self-consciousness processes, or the episodic memory retrieval process that may occur during the observation of a moving hand (Addis et al. 2007; Leech and Sharp 2014). In comparison, these internal cognitive processes seem to occur little during imitation, much less if not at all, when executing the hand movement. Another hypothesis for the observed relative deactivation of this particular regions of the DMN may also reflect a requirement of the global system

to maintain a critical level of activity to compete for some metabolic cerebral 'quota' and that this deactivation may be dependent on the task demand (Leech et al., 2014).

Finally, numerous studies suggest a specific self-other processing role for the MNS and the DMN (Uddin et al. 2005). In fact, both networks have been implicated in theories of self-representation. Based on our results, our three tasks seem to implicate a certain coordination in activity between important nodes of these two cerebral networks (Molnar-Szakacs and Uddin 2013) and with those belonging to the AON (Dayan et al. 2016) as represented in Fig. 7. This communication may be crucial for the processing of social relationships. Whereas the DMN is more involved in self-processing, the AON and the MNS may manage the social representation induced by viewing another person performing a relevant action. Therefore, the Pcu/pCC may play a role in orchestrating the dynamic interactions between both networks (Molnar-Szakacs and Uddin 2013).

Limitations

There are some obvious limitations to be taken into account in our study. First, the low magnetic field strength of the scanner, 1.5 T, impacts the amplitude of the BOLD effect

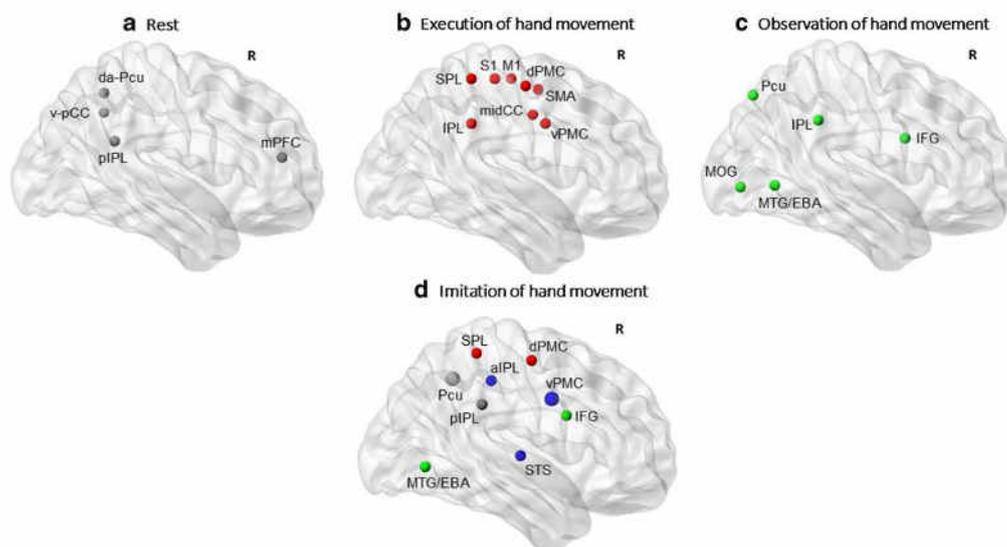


Fig. 7 Figure illustrating the main regions implicated in the three experimental task tested. Key nodes : **a** at rest, the default mode network (DMN); **b** during the execution of wrist movement, motor network (red); **c** during the observation of a virtual hand movement, the

action observation network (AON); **d** during the imitation of a virtual hand movement, interactions between key nodes of the DMN (grey), the AON (green), the motor network (red) and the mirror neuron system (MNS) (blue)

especially in cognitive areas. Therefore, when we expected bilateral activations for visual observation, only homolateral activations reached the corrected threshold. The absence of activation of well-known implicated regions or the absence of significant difference may well be due to the low sensitivity of the fMRI data. For this reason, we decided to lower the significance threshold of the Fig. 5 which shows the condition group maps. However, only a stringent voxel-wise family-wise error corrected threshold was applied. Secondly, the relatively small number of subjects ($n = 11$) and their relatively young age limit the generalizability of our results and interpretation requires caution. However, it is unlikely that the absence of difference seen for the VH vs RH-observation conditions is related to a higher 'susceptibility' of the participants to VE due to their young age. In fact, VE are considered as motivating and engaging for older adults as for younger ones. Similarly to younger participants, when exposed to VE, older adults report higher levels of absorption and presence than elicited by a real environment, which seems to reflect a high degree of engagement (Rachel Proffitt, Belinda Lange, Christina Chen, 2015). Besides this, the age-related differences demonstrated when performing some cognitive tasks (spatial navigation task, working memory task ...) do not seem to be affected by the 'virtual' experiment but rather by the age-related abilities and executive functioning of the participant (Mager et al. 2005; Taillade et al. 2016; Tomassini et al. 2007; Wiener et al. 2012).

Conclusion

In this proof of concept study, our main finding was that simple visual hand-motion stimuli in an imitation task can modulate the activity of cerebral regions belonging to the MNS, the AON and the DMN; areas of the motor network, including the dorsal and ventral PMC, the IPL and areas involved in visually guided movement and attentional load such as the da-Pcu. The simplicity of the selected action for our experiments and the fact that object interaction was unnecessary to elicit modulation of cerebral activity makes this VR-paradigm a suitable protocol to apply in fMRI studies with patients who are experiencing some degree of disability and weakness. VR seems to be a promising tool for rehabilitation, which can be exploited to facilitate functional recovery and stimulate neural reorganization. These types of intervention that can be performed in the clinic as well as in a home-based setting, and delivered via virtual reality computers, have already provided preliminary evidence of positive effects on motor outcomes (Baque et al. 2016).

Acknowledgements The authors thank all the volunteers for their participation in the study, the IRIT for their help in designing the protocol,

Alice Lefric for English editing and finally Thomas Nichols for his help and valuable advices on using the SnPM toolbox. We would like to acknowledge that one of the authors, Yann Quide is now affiliated to the School of Psychiatry, University of New South Wales, Randwick, NSW, Australia and the Neuroscience Research Australia, Randwick, NSW, Australia.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest All the authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in this study.

References

- Adamovich, S. V., August, K., Merians, A., & Tunik, E. (2009). A virtual reality-based system integrated with fmri to study neural mechanisms of action observation-execution: a proof of concept study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27(3), 209–223. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0471>.
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 45(7), 1363–1377. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.016>.
- August, K., Lewis, J. A., Chandar, G., Biswal, B., & Adamovich, S. (2006). Fmri Analysis of Neural Mechanisms Underlying Rehabilitation in Virtual Reality: Activating Secondary Motor Areas, pp. 3692–3695.
- Bage, H. F., Saleh, S., Adamovich, S. V., & Tunik, E. (2012). Visuomotor gain distortion alters online motor performance and enhances primary motor cortex excitability in patients with stroke. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 15(4), 361–366. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00467.x>.
- Baque, E., Sakzewski, L., Barber, L., & Boyd, R. N. (2016). Systematic review of physiotherapy interventions to improve gross motor capacity and performance in children and adolescents with an acquired brain injury. *Brain Injury*, 30(8), 948–959. <https://doi.org/10.3109/02699052.2016.1147079>.
- Bekrater-Bodmann, R., Focll, J., & Kamping, S. (2011). The importance of ventral premotor cortex for body ownership processing. *Journal of Neuroscience*, 31(26), 9443–9444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2302-11.2011>.
- Binkofski, F., & Buccino, G. (2006). The role of ventral premotor cortex in action execution and action understanding. *Journal of Physiology Paris*, 99(4–6), 396–405. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.005>.
- Buccino, G. (2014). Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation. *Philosophical Transactions of the Royal Society*

- B: Biological Sciences*, 369(1644), 20130185–20130185. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0185>.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Seitz, R. J., Zilles, K., Rizzolatti, G., & Freund, H. J. (2001). *European Journal of Neuroscience*, 13, 400–404.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>.
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.004>.
- Caspers, S., Zilles, K., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). NeuroImage ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage*, 50(3), 1148–1167. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.112>.
- Cauda, F., Geminiani, G., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Bagnshaw, A. P., & Cavanna, A. E. (2010). Functional connectivity of the posteromedial cortex. *PLoS ONE*, 5(9), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013107>.
- Cavanna, A. E. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564–583. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>.
- Chiang, T.-C., Liang, K.-C., Chen, J.-H., Hsieh, C.-H., & Huang, Y.-A. (2013). Brain deactivation in the outperformance in bimodal tasks: an fMRI study. *PLoS ONE*, 8(10), e77408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077408>.
- Clark, I., & Dumas, G. (2015). Toward a neural basis for peer-interaction: What makes peer-learning tick? *Frontiers in Psychology*, 6(28), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00028>.
- Davare, M. (2006). Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *Journal of Neuroscience*, 26(8), 2260–2268. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3386-05.2006>.
- Dayan, E., Sella, I., Mukovskiy, A., Douek, Y., Giese, M. A., Malach, R., & Flash, T. (2016). The default mode network differentiates biological from non-biological motion. *Cerebral Cortex*, 26(1), 234–245. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu199>.
- Dehaene, S., & Changeux, J.-P. (2011). Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 70(2), 200–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.018>.
- Dien, J. (2009). A tale of two recognition systems: Implications of the fusiform face area and the visual word form area for lateralized object recognition models. *Neuropsychologia*, 47(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.024>.
- Dushanova, J., & Donoghue, J. (2010). Neurons in primary motor cortex engaged during action observation. *European Journal of Neuroscience*, 31(2), 386–398. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07067.x>.
- Enzinger, C., Dawes, H., Johansen-Berg, H., Wade, D., Bogdanovic, M., Collett, J., Guy, C., Udo, K., Ropele, S., Fazekas, F., & Matthews, P. M. (2009). Brain activity changes associated with treadmill training: after stroke. *Stroke*, 40(7), 2460–2467. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.550053>.
- Fabbri-Destro, M., & Rizzolatti, G. (2008). Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 23(38), 171–179. <https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2008>.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., Rizzolatti, G., & Neurologica, C. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *Neurophysiology*, 73(6).
- Ferraina, S., Johnson, P. B., Garasto, M. R., Battaglia-Mayer, A., Ercolani, L., Bianchi, L., Lacquaniti, L., & Caminiti, R. (1997). Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7 m of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 77(2), 1034–1038.
- Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: evidence from a partial correlation network analysis. *NeuroImage*, 42(3), 1178–1184. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.059>.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119(2), 593–609. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.593>.
- Gatica-Rojas, V., & Méndez-Rebolledo, G. (2014). Virtual reality interface devices in the reorganization of neural networks in the brain of patients with neurological diseases. *Neural Regeneration Research*, 9(8), 888–896. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.131612>.
- Jeannerod, M. (1994). The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery. *Behavioral and Brain Sciences*, 17(2), 187. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00034026>.
- Jeannerod, M. (2001). Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *NeuroImage*, 14(1), S103–S109. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0832>.
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(1), 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>.
- Mager, R., Stefani, O., Angehrn, I., Mueller-Spahn, F., Bekiaris, E., Wiederhold, B. K., Sulzenbacher, H., & Bullinger, A. H. (2005). Neurophysiological age differences during task-performance in a stereoscopic virtual environment. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 30(3), 233–238. <https://doi.org/10.1007/s10484-005-6380-4>.
- Modroño, C., Navarrete, G., Rodríguez-Hernández, A. F., & González-Mora, J. L. (2013). Activation of the human mirror neuron system during the observation of the manipulation of virtual tools in the absence of a visible effector limb. *Neuroscience Letters*, 555, 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.044>.
- Molnar-Szakacs, L., & Uddin, L. Q. (2013). Self-processing and the default mode network: interactions with the mirror neuron system. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 571. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00571>.
- Mueller, C., Luehrs, M., Baecke, S., Adolf, D., Luetzkendorf, R., Luchtman, M., & Bernarding, J. (2012). Building virtual reality fMRI paradigms: A framework for presenting immersive virtual environments. *Journal of Neuroscience Methods*, 209(2), 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.06.025>.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>.
- Parvizi, J., Van Hoesen, G. W., Buckwalter, J., & Damasio, A. (2006). Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(5), 1563–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507729103>.
- Perani, D., Fazio, F., Borghese, N. A., Tettamanti, M., Ferrari, S., Decety, J., & Gilardi, M. C. (2001). Different brain correlates for watching real and virtual hand actions. *NeuroImage*, 14(3), 749–58. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0872>.
- Plata Bello, J., Modroño, C., Marcano, F., & González-Mora, J. L. (2015). Mapping the mirror neuron system in neurosurgery. *World Neurosurgery*, 84(6), 2077.e5–2077.e10. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.07.059>.
- Proffitt, R., Lange, B., Chen, C., & Winstein, C. (2015). A comparison of older adults' subjective experience with virtual and real environments during dynamic balance activities. *Journal of Aging and Physical Activity*, 23(1), 24–33. <https://doi.org/10.1123/japa.2013-0126>.
- Riva, G., Castelnuovo, G., & Mantovani, F. (2006). Transformation of flow in rehabilitation: the role of advanced communication technologies. *Behavior Research Methods*, 38(2), 237–244. <https://doi.org/10.3758/BF03192775>.

- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The Mirror-Neuron System. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 169–192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230>.
- Sajonz, B., Kahnt, T., Margulies, D. S., Park, S. Q., Wittmann, A., Stoy, M., Ströhle, A., Heinz, A., Northoff, G., & Bermpohl, F. (2010). Delineating self-referential processing from episodic memory retrieval: Common and dissociable networks. *NeuroImage*, 50(4), 1606–1617. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.087>.
- Salomon, R., Levy, D. R., & Malach, R. (2014). Deconstructing the default: cortical subdivision of the default mode/intrinsic system during self-related processing. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1491–1502. <https://doi.org/10.1002/hbm.22268>.
- Schubotz, R. L., & von Cramon, D. Y. (2001). Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Cognitive Brain Research*, 11, 97–112.
- Sgandurra, G., Ferrari, A., Cossu, G., Guzzetta, A., Biagi, L., Tosetti, M., Fogassi, L., & Cioni, G. (2011). Upper limb children action-observation training (UP-CAT): a randomised controlled trial in hemiplegic cerebral palsy. *BMC Neurology*, 11(1), 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-80>.
- Sprengh, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 1112–1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>.
- Sprengh, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. N. (2008). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3), 489–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21029>.
- Taillade, M., N’Kaoua, B., & Sauzéon, H. (2016). Age-related differences and cognitive correlates of self-reported and direct navigation performance: the effect of real and virtual test conditions manipulation. *Frontiers in Psychology*, 6(2034), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02034>.
- Takeuchi, H., Taki, Y., Nouchi, R., Sekiguchi, A., Hashizume, H., Sassa, Y., Kotozaki, Y., Miyauchi, C. M., Yokoyama, R., Iizuka, K., Nakagawa, S., Nagasa, T., Kunitoki, K., & Kawashima, R. (2014). Association between resting-state functional connectivity and empathizing/systemizing. *NeuroImage*, 99, 312–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.031>.
- Tomassini, V., Jbabdi, S., Klein, J. C., Behrens, T. E. J., Pozzilli, C., Matthews, P. M., Rushworth, M. F. S., & Johansen-Berg, H. (2007). Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *Journal of Neuroscience*, 27(38), 10259–10269. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2144-07.2007>.
- Treserras, S., Boulanouar, K., Conchou, F., Simonetta-Moreau, M., Berry, I., Celsis, P., Chollet, F., & Loubinoux, I. (2009). Transition from rest to movement: brain correlates revealed by functional connectivity. *NeuroImage*, 48(1), 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.016>.
- Uddin, L. Q., Kaplan, J. T., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2005). Self-face recognition activates a frontoparietal “mirror” network in the right hemisphere: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, 25(3), 926–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.018>.
- Wiener, J., Kmecova, H., & de Condappa, O. (2012). Route repetition and route retracing: Effects of cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4(7), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00007>.
- Willems, R. M., Peelen, M. V., & Hagoort, P. (2010). Cerebral lateralization of face-selective and body-selective visual areas depends on handedness. *Cerebral Cortex*, 20(7), 1719–1725. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp234>.
- Wise, S. P., Moody, S. L., Blomstrom, K. J., & Mitz, A. R. (1998). Changes in motor cortical activity during visuomotor adaptation. *Experimental Brain Research*, 121(3), 285–299. <https://doi.org/10.1007/s002210050462>.
- Xiao, X., Lin, Q., Lo, W. L., Mao, Y. R., Shi, X. C., Cates, R. S., Zhou, S. F., Huang, D. F., & Li, L. (2017). Cerebral reorganization in subacute stroke survivors after virtual reality-based training: a preliminary study. *Behavioural Neurology*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6261479>.
- Yeshurun, Y., Swanson, S., Simony, E., Chen, J., Lazaridi, C., Honey, C. J., & Hasson, U. (2017). Same story, different story. *Psychological Science*, 28(3), 307–319. <https://doi.org/10.1177/0956797616682029>.
- Zeller, D., Gross, C., Bartsch, A., Johansen-Berg, H., & Classen, J. (2011). Ventral premotor cortex may be required for dynamic changes in the feeling of limb ownership: a lesion study. *Journal of Neuroscience*, 31(13), 4852–4857. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5154-0.2011>.
- Zhang, K., Wang, H., Dong, G., Wang, M., Zhang, J., Zhang, H., Meng, W., & Du, X. (2016). Neural activation during imitation with or without performance feedback: an fMRI study. *Neuroscience Letters*, 629, 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.015>.
- Zhang, S., & Li, C. R. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *NeuroImage*, 59(4), 3548–3562. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.023>.

2. Tarri, M., Brihmat, N., Gasq, D., Lepage, B., Loubinoux, I., De Boissezon, X., ... Castel-Lacanal, E. (2017). Five-day course of paired associative stimulation fails to improve motor function in stroke patients. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.11.002>
3. Loubinoux, I., Brihmat, N., Castel-Lacanal, E., & Marque, P. (2017). Cerebral imaging of post-stroke plasticity and tissue repair. *Revue Neurologique*, 173(9), 577-583. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.09.007>

Communications orales et affichées dans des congrès avec publication de résumé

1. Brihmat, N., Tarri, M., De Boissezon, X., Gasq, D., Loubinoux, I., Marque, P., & Castel-Lacanal, E. (2018). Effect of the association of motor imagery exercises and paired associative stimulation in stroke patients (MIPAS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61, e28. <https://doi.org/10.1016/J.REHAB.2018.05.062>
2. Brihmat, N., Tarri, M., De Boissezon, X., Gasq, D., Marque, P., Castel-Lacanal, E., & Loubinoux, I. (2018). Functional connectivity pattern during motor imagery and execution of paretic hand movements of stroke patients. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61, e27. <https://doi.org/10.1016/J.REHAB.2018.05.059>

Communications présentées au 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress, Paris, July 2018.

3. Marque, P., Tarri, M., Belle, M., Brimhat, N., Gasq, D., de Boissezon, X., ... Castel-Lacanal, E. (2018). Anatomy of a failure: Chronic interventional paired associative stimulation in stroke (CIPASS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61, e415. <https://doi.org/10.1016/J.REHAB.2018.05.966>

Communications affichée au 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress, Paris, July 2018.

4. Brihmat, N., Tarri, M., De Boissezon, X., Marque, P., Loubinoux, I., & Castel-Lacanal, E. (2015). Study of motor and electrophysiological effects induced by the association of motor imagery exercises and Paired Associative Stimulation in 6 hemiplegic patients. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58, e2. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.07.010>

Communication affichée dans des congrès internationaux

Brihmat, N., Castel-Lacanal, E., De Boissezon, X., Lebely, C., Gros-Dagnac, H., Loubinoux, I., Marque, P. (2018). Severity of motor deficit and spasticity affects brain functional

connectivity of stroke patients. *Organization for Human Brain Mapping (OHBM) Congress, Singapore, June 2018.*