



HAL
open science

Corrélat comportementaux, neurophysiologiques et neuropsychologiques des mouvements miroirs chez le sujet sain et le patient cérébro-lésé

Joseph Tisseyre

► **To cite this version:**

Joseph Tisseyre. Corrélat comportementaux, neurophysiologiques et neuropsychologiques des mouvements miroirs chez le sujet sain et le patient cérébro-lésé. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2019. Français. NNT : 2019TOU30224 . tel-02934221

HAL Id: tel-02934221

<https://theses.hal.science/tel-02934221v1>

Submitted on 9 Sep 2020

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
JOSEPH TISSEYRE

Le 3 décembre 2019

**Corrélat comportementaux, neurophysiologiques et
neuropsychologiques des mouvements miroirs chez le sujet sain
et le patient cérébro-lésé.**

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

Spécialité : **Neurosciences**

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

Thèse dirigée par
Jessica TALLET et David AMARANTINI

Jury

Mme Julie DUQUÉ, Rapporteur
M. Raphael ZORY, Rapporteur
M. Jérôme BARRAL, Examineur
M. Xavier DE BOISSEZON, Examineur
M. Emmanuel FLAMAND-ROZE, Examineur
Mme Jessica TALLET, Directrice de thèse
M. David AMARANTINI, Co-directeur de thèse

« Les sciences ont deux extrémités qui se touchent. La première est la pure ignorance naturelle où se trouvent tous les hommes en naissant. L'autre extrémité est celle où arrivent les grandes âmes qui, ayant parcouru tout ce que les hommes peuvent savoir, trouvent qu'ils ne savent rien et se rencontrent en cette même ignorance d'où ils étaient partis »

— **Blaise Pascal**, *Pensées*, Fragment *Raisons des effets*.

Remerciements

Je remercie très sincèrement l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'expertiser ce travail. Merci tout particulièrement à Julie Duqué et Raphael Zory pour leur travail de rapporteur. Leurs nombreuses remarques ont permis d'alimenter de façon constructive ma réflexion scientifique. Merci également à Jérôme Barral, Emmanuel Flamand-Roze et Xavier De Boissezon pour leur travail d'examineur.

Mes remerciements vont ensuite tout naturellement à mes directeurs de thèse, Jessica Tallet et David Amarantini. L'aventure a débuté il y a maintenant pas mal d'années alors que j'étais encore jeune et innocent en Master 1. Vous m'avez accordé votre confiance et accompagné au fil de ces années et je vous en remercie. Votre disponibilité, votre rigueur et vos innombrables qualités, humaines et scientifiques, m'ont placé dans un environnement facilitant et ont grandement contribué à ma réussite. Votre accompagnement reste pour moi exemplaire. Je pense que c'est une référence à suivre en matière d'encadrement d'étudiant. Partager cette aventure avec vous a été un réel plaisir et extrêmement enrichissant à tous les niveaux. J'ose espérer que cette collaboration puisse perdurer...

Je remercie également les équipes des services d'Explorations Fonctionnelles Physiologiques et de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU de Ranguel et en particulier David Gasq, Philippe Marque et Evelyne Castel-Lacanal pour leur accueil et l'intérêt qu'ils ont porté à ce projet. Un grand merci également à Alex pour sa contribution et son aide sur ce projet de thèse depuis le master.

Merci également à l'ensemble des participants des différentes études pour la confiance et le temps qu'ils m'ont généreusement accordés.

Je remercie également tous les membres du laboratoire ToNIC et particulièrement mes collègues doctorants. Une pensée toute particulière à mes collègues les plus proches (géographiquement) qui ont su trouver les ressources nécessaires pour endurer ma présence dans des tenues, tant visuelles qu'odorantes, assez indécentes.

Un grand merci également à l'ensemble de l'équipe de l'Institut de Formation en Psychomotricité de Toulouse pour m'avoir dans un premier temps formé, puis accompagné et soutenu dans mon projet universitaire et enfin accueilli en tant qu'enseignant.

Du fond du cœur merci à mon comité de relecture très restreint mais grandement efficace. Son soutien infaillible et sa patience à toute épreuve m'ont permis de surmonter les moments difficiles notamment lors de ces derniers mois (prayemoji).

Pour finir, je remercie mes amis et mes proches qui m'ont accompagné, soutenu et cru en moi tout au long de ces années. Merci aux amis de la course à pied pour les raclettes, les bains de boues et les escapades natures qui m'ont permis de changer d'air et de prendre un peu de hauteur. Merci également à mes amis rameurs avec qui j'ai appris le dépassement de soi. Merci aux amis du master et notamment à notre rock-star internationale et notre prêtre gnostique travaillant tous deux de midi à minuit et ayant contribué de façon assez étonnante à mon équilibre durant cette thèse. Enfin, je remercie ma famille et particulièrement mes parents pour m'avoir appris qu'il ne suffit pas d'être optimiste pour que la vie soit un long fleuve tranquille...

Résumé en français

Les mouvements bimanuels symétriques représentent le comportement coordonné par défaut du système nerveux central. Ainsi, l'exécution de tâches motrices strictement unimanuelles nécessite un réseau cérébral capable de limiter la production de mouvements bimanuels symétriques. Une altération ou un dysfonctionnement transitoire de ces circuits neuronaux peut alors conduire à l'apparition de mouvements miroirs (MM), qui sont définis comme des mouvements ou des contractions involontaires impliquant les muscles homologues controlatéraux à ceux du mouvement volontaire. Qu'ils soient particulièrement discrets chez l'adulte sain ou exacerbés dans différentes conditions pathologiques, les MM semblent survenir de façon asymétrique entre les membres supérieurs droit et gauche. Néanmoins, les conditions d'apparition de cette asymétrie ainsi que les corrélats cérébraux associés restent à ce jour mal compris. Ainsi, les principaux objectifs de ce travail de thèse étaient de (1) rechercher les conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des MM chez l'adulte sain droitier et le patient cérébro-lésé, (2) investiguer les corrélats cérébraux moteurs, attentionnels et exécutifs de l'asymétrie comportementale des MM chez l'adulte sain droitier et (3) explorer l'existence d'un lien entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé. Pour ce faire, nous avons adopté une approche multimodale incluant des investigations au niveau comportemental, neurophysiologique et neuropsychologique. Nos résultats révèlent que l'asymétrie comportementale des MM dépend du type de tâche réalisé (niveau de force et aspect rythmique de la tâche unimanuelle) et mettent en évidence une asymétrie cérébrale avec des activations ipsilatérales motrices plus importantes lors d'un mouvement unimanuel gauche qu'un mouvement unimanuel droit chez l'adulte sain droitier. Une majoration des activations attentionnelles et exécutives a également été observée chez l'adulte sain lors d'une tâche favorisant l'apparition asymétrique des MM. Enfin, une évaluation neuropsychologique nous a permis de mettre en évidence l'existence d'un lien entre le degré de contrôle exécutif et l'apparition des MM des adultes sains et des patients cérébro-lésés. L'ensemble des résultats de ce travail de thèse suggère que l'asymétrie des MM pourrait refléter les différences de fonctionnement cérébral dans le contrôle de chaque membre. Enfin, nos résultats renforcent l'idée d'une implication accrue de processus cognitifs dans la régulation de la motricité volontaire et involontaire.

Mots clefs : syncinésies, asymétrie, fonctions attentionnelles et exécutives, rythme, inhibition, électromyographie, électroencéphalographie.

Productions scientifiques associées à ce travail de thèse

Articles

Tisseyre, J., Amarantini, D., & Tallet, J. (in preparation). Behavioural and cerebral asymmetries of mirror movements are specific to rhythmic task and related to higher attention and executive control.

Tisseyre, J., Marquet-Doléac, J., Barral, J., Amarantini, D., & Tallet, J. (2019). Lateralized inhibition of symmetric contractions is associated with motor, attentional and executive processes. *Behavioural brain research*, 361, 65-73.

Tisseyre, J., Amarantini, D., Chalard, A., Marque, P., Gasq, D., & Tallet, J. (2018). Mirror movements are linked to executive control in healthy and brain-injured adults. *Neuroscience*, 379, 246-256.

Communications

Tisseyre, J., Amarantini, D., & Tallet, J. (2019). Behavioural and cerebral asymmetries of mirror movements are specific to rhythmic task. 18^e congrès internationale ACAPS, octobre 2019, Paris. Oral presentation.

Tisseyre, J., Amarantini, D., Chalard, A., Marque, P., Gasq, D., Tallet, J. (2018). Liens entre syncinésies du membre supérieur et contrôle exécutif chez des adultes sains et cérébro-lésés. 20^e Journées Toulousaine de Psychomotricité, mai 2018, Toulouse. Oral presentation.

Tisseyre, J., Amarantini, D., Chalard, A., Marque, P., Gasq, D., Tallet, J. (2017). Mirror movements of upper limbs are correlated with attentional and executive functions in healthy subjects and brain injury patients. 17^e congrès internationale ACAPS, octobre 2017, Dijon. Oral presentation.

Autres productions scientifiques

Articles

Desclaux, A., **Tisseyre, J.**, Albaret, J M., Chaix, Y., & Tallet, J. (in preparation). Atypical attentional cortical activity during resting in teenagers with Developmental Coordination Disorder (DCD) : A pilot EEG study

Tisseyre, J., Cremoux, S., Amarantini, D., & Tallet, J. (in preparation). Increased mirror muscle contractions after cervical spinal cord injury are associated with reorganizations in interhemispheric and corticomuscular coherences.

Chalard, A., Amarantini, D., **Tisseyre, J.**, Marque, P., & Gasq, D. (submitted). Spastic co-contraction is directly associated with altered cortical beta oscillations after stroke.

Fauvet, M., Cremoux, S., Chalard, A., **Tisseyre, J.**, Gasq, D., & Amarantini, D. (2019). A novel method to generalize time-frequency coherence analysis between EEG or EMG signals during repetitive trials with high intra-subject variability in duration. *9th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, 437-440. IEEE.

Chalard, A., Amarantini, D., **Tisseyre, J.**, Marque, P., Tallet, J., & Gasq, D. (2019). Spastic Co-contraction, Rather Than Spasticity, is Associated with Impaired Active Function in Adults with Acquired Brain Injury : A Pilot Study. *Journal of rehabilitation medicine*, 51(4), 307-311.

Communications

Desclaux, A., **Tisseyre, J.**, Albaret, J M., Chaix, Y., & Tallet, J. (2019). Atypical attentional cortical activity during resting in teenagers with Developmental Coordination Disorder (DCD) : A pilot EEG study. 13th International Conference on Developmental Coordination Disorder, June 2019, University of Jyväskylä, Finland. Poster presentation.

Chalard, A., Amarantini, D., **Tisseyre, J.**, Marque, P., Tallet, J., Gasq, D. (2018). Is spasticity or spastic cocontraction of the elbow flexors associated with the limitation of voluntary elbow extension in adults with acquired hemiparesis ? 12th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM), July 2018, Paris. Poster presentation.

Table des matières

	Page
Liste des abréviations	xi
Table des figures	xiii
Liste des tableaux	xv
Préambule	1
I Introduction théorique	7
1 Exploration comportementale des mouvements miroirs	7
1.1 Terminologie	7
1.2 Aspect développemental des mouvements miroirs	8
1.3 Évaluation des mouvements miroirs	10
1.4 Conditions optimales d'observation chez l'adulte sain	14
2 Bases cérébrales des mouvements miroirs	17
2.1 Prérequis anatomiques et contrôle moteur unimanuel	18
2.2 Hypothèses explicatives des mouvements miroirs	22
3 Asymétrie des mouvements miroirs	31
3.1 Le cas des sujets sains droitiers	31
3.2 Le cas des patients cérébro-lésés	37

4 Liens entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les mouvements miroirs	45
4.1 Observations comportementales	46
4.2 Corrélats cérébraux attentionnels et exécutifs	53
II Problématique et hypothèses	63
III Contributions expérimentales	69
5 Asymétries comportementale et cérébrale des mouvements miroirs chez des adultes sains	69
5.1 Introduction	70
5.2 Materials and methods	74
5.3 Results	82
5.4 Discussion	87
5.5 Conclusion	90
6 Liens entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les mouvements miroirs chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé	93
6.1 Introduction	95
6.2 Experimental procedures	98
6.3 Results	105
6.4 Discussion	109
7 Conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des mouvements miroirs et corrélats cérébraux associés chez des adultes sains	121
7.1 Introduction	123
7.2 Materials and methods	127
7.3 Results	136
7.4 Discussion	139

IV Discussion générale et perspectives	153
Bibliographie	179
Annexes	211
A Mouvements miroirs et réorganisations de cohérences interhémiphérique et corticomusculaire chez le patient blessé médullaire	213
A.1 Introduction	215
A.2 Methods	217
A.3 Results	222
A.4 Discussion	225
A.5 Conclusion	230

Liste des abréviations

AMS : aire motrice supplémentaire

AVC : accident vasculaire cérébrale

CC : corps calleux

CCA : cortex cingulaire antérieur

EEG : électroencéphalographie

EMG : électromyographie

FCS : faisceau corticospinal

IIH : inhibition interhémisphérique

IRM(f) : imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)

M1 : cortex moteur primaire

MM : mouvements miroirs

MVC : contraction maximale volontaire

NIRS : spectroscopie proche infrarouge

PEM : potentiel évoqué moteur

PM(d) : cortex prémoteur (dorsal)

(r)TMS : stimulation magnétique transcrânienne (répétée)

TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

tDCS : stimulation transcrânienne à courant continu

Table des figures

1.1	Évolution des mouvements miroirs en fonction de l'âge et du sexe	10
2.1	Représentation schématique des différentes hypothèses explicatives des mouvements miroirs	27
3.1	Évolution des mouvements miroirs chez des patients cérébro-lésés au cours de la première année suivant la lésion cérébrale	39
4.1	Comparaison des capacités d'inhibition des mouvements miroirs entre des adultes jeunes et âgés	51
5.1	Étude 1 : représentation schématique de la procédure de la tâche d'arrêt sélectif .	77
5.2	Étude 1 : illustration de la méthode de quantification des mouvements miroirs . .	80
5.3	Étude 1 : résultats EEG dans la bande de fréquence bêta	84
5.4	Étude 1 : résultats EEG dans la bande de fréquence thêta	85
5.5	Étude 1 : résultats comportementaux des mouvements miroirs et corrélation avec les résultats EEG dans la bande de fréquence bêta	86
6.1	Étude 2 : illustration de la méthode de quantification des mouvements miroirs . .	104
6.2	Étude 2 : résultats comportementaux des mouvements miroirs dans la tâche unimanuelle de MVC	107
6.3	Étude 2 : résultats comportementaux des mouvements miroirs dans la tâche d'arrêt sélectif	109
7.1	Étude 3 : représentation schématique de la procédure des deux tâches expérimentales	131

7.2	Étude 3 : illustration de la méthode de quantification des mouvements miroirs dans les deux tâches expérimentales	133
7.3	Étude 3 : résultats comportementaux des mouvements miroirs	137
7.4	Étude 3 : résultats EEG dans la bande de fréquence bêta	138
7.5	Étude 3 : résultats EEG dans la bande de fréquence alpha	139
7.6	Étude 3 : résultats EEG dans la bande de fréquence thêta	140
A.1	Étude 4 : illustration des étapes de traitement pour le calcul de la cohérence corticomusculaire	221
A.2	Étude 4 : résultats comportementaux des mouvements miroirs	223
A.3	Étude 4 : résultats EEG-EMG de cohérence corticomusculaire dans la bande de fréquence bêta	224
A.4	Étude 4 : résultats EEG-EEG de cohérence interhémisphérique dans la bande de fréquence bêta	225

Liste des tableaux

6.1	Étude 2 : caractéristiques détaillées des participants	99
6.2	Étude 2 : comparaison des résultats neuropsychologiques entre les adultes sains et les patients cérébro-lésés	106
6.3	Étude 2 : résumé des modèles de régression entre les variables neuropsychologiques et les mouvements miroirs	110
6.4	Étude 2 : résumé des analyses complémentaires de régression linéaire entre les variables neuropsychologiques et les mouvements miroirs des membres fort et faible	119

Préambule

La motricité humaine est à l'interface complexe des échanges entre l'individu et son environnement. Ainsi, la plupart des activités de la vie quotidienne implique l'intervention de gestes complexes et coordonnés, notamment en ce qui concerne les mouvements manuels. Les mouvements bimanuels symétriques (*i.e.*, en phase) représentent le comportement coordonné par défaut du système nerveux central (Kelso, 1984 ; Swinnen, 2002). Pourtant, la bonne réalisation de nombreuses activités de la vie quotidienne nécessite des mouvements bimanuels asymétriques ou strictement unimanuels (*e.g.*, écrire, lacer des chaussures, utiliser une fourchette et un couteau pour manger, etc.). On parle alors mouvement latéralisé dès lors qu'une asymétrie des contractions musculaires entre le membre supérieur droit et gauche est retrouvée. Ainsi, l'exécution de tâches motrices unimanuelles nécessite un réseau cérébral capable de limiter l'activité neuronale au cortex moteur primaire controlatéral au mouvement volontaire en contrecarrant la propension par défaut à produire des mouvements bimanuels symétriques (Carson, 2005 ; Cincotta & Ziemann, 2008). Une altération ou un dysfonctionnement transitoire des circuits neuronaux sous-jacents à la latéralisation du mouvement peut donc conduire à l'apparition de mouvements miroirs. Survenant sur le membre non volontairement actif, ces manifestations motrices involontaires peuvent être observées de façon discrète au sein de la population générale et exacerbées dans certaines conditions pathologiques. De plus, les mouvements miroirs semblent survenir de façon asymétrique entre les membres supérieurs droit et gauche. Néanmoins, les conditions d'apparition de cette asymé-

trie ainsi que les corrélats cérébraux associés restent à ce jour mal compris. Enfin, certains travaux suggèrent également que les mouvements miroirs pourraient être modulés par des processus cognitifs tels que les fonctions attentionnelles et inhibitrices.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous sommes intéressés à la survenue des mouvements miroirs chez l'adulte droitier en bonne santé mais également chez le patient cérébro-lésé. Deux questions ont alors orienté ce travail de thèse : (1) *dans quelles conditions l'asymétrie comportementale des mouvements miroirs est-elle retrouvée chez le sujet sain droitier et chez le patient cérébro-lésé et quelles sont les corrélats cérébraux associés chez le sujet sain droitier ?* et (2) *la production de mouvements miroirs chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé est-elle liée aux fonctions attentionnelles et exécutives des participants ?* Pour tenter d'y répondre, nous avons adopté une approche multimodale incluant des investigations au niveau comportemental, neurophysiologique et neuropsychologique.

Dans une première partie théorique, nous commencerons par présenter les moyens d'exploration ainsi que les conditions d'apparition des mouvements miroirs au niveau comportemental. Puis, nous développerons dans un deuxième chapitre les hypothèses neurologiques explicatives pouvant rendre compte de l'apparition des mouvements miroirs. Le troisième chapitre sera consacré à la description des observations comportementales et des hypothèses cérébrales de l'asymétrie des mouvements miroirs chez l'adulte sain droitier mais également chez le patient cérébro-lésé. Enfin, nous développerons dans un dernier chapitre les différents éléments de la littérature, tant au niveau comportemental que cérébral, qui nous laissent penser que les mouvements miroirs pourraient être liés aux fonctions attentionnelles et exécutives.

La seconde partie de ce manuscrit développera les trois principales contributions expérimentales de ce travail de thèse. Ainsi, une première étude explorera l'asymétrie comportementale des mouvements miroirs ainsi que les corrélats cérébraux associés chez l'adulte sain

droitier lors d'une tâche motrice rythmique d'arrêt sélectif. La deuxième contribution expérimentale visera à étudier les liens entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les mouvements miroirs observés chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé lors de tâches motrices rythmique d'arrêt sélectif et non rythmique maximale. Enfin, dans une dernière étude, nous avons exploré les conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des mouvements miroirs ainsi que les corrélats cérébraux associés en comparant deux tâches motrices unimanuelles (rythmique vs non rythmique) chez deux groupes d'adultes sains droitiers jeunes et plus âgés.

Première partie

Introduction théorique

Chapitre 1

Exploration comportementale des mouvements miroirs

Dans ce chapitre, nous commencerons par faire un point sur la terminologie utilisée pour désigner les mouvements miroirs puis nous présenterons les conditions d'apparition des mouvements miroirs ainsi que les moyens d'exploration de ce type de mouvement involontaire.

1.1 Terminologie

Les termes génériques de syncinésies ou surplus moteur (« *synkinesis* » et « *motor overflow* ») renvoient à des contractions ou des mouvements involontaires survenant dans un ou plusieurs groupes musculaires tandis qu'une activité motrice volontaire est engagée dans une autre partie du corps (Armatas, Summers, & Bradshaw, 1994 ; Barral, Albaret, & Hauert, 2009). Sous ces termes génériques sont regroupées des manifestations motrices involontaires variées, observables chez le sujet sain ou porteur de pathologie et renvoyant à différents mécanismes. Ainsi, on retrouve les mouvements associés (« *associated movements* »), les irradiations motrices controlatérales (« *contralateral motor irradiations* ») ou encore les mouvements miroirs (« *mirror movements* ») (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004).

Les mouvements associés renvoient à des mouvements involontaires impliquant les muscles non homologues des membres ipsi- ou controlatéraux de ceux à l'origine des mouvements volontaires (Abercrombie, Lindon, & Tyson, 1964) tandis que les irradiations motrices controlatérales et les mouvements miroirs se rapportent aux mouvements involontaires impliquant les muscles homologues controlatéraux (Armatas et al., 1994). Les mouvements miroirs sont directement observables à l'œil nu tandis que les irradiations motrices controlatérales sont plus discrètes, ce qui leur vaut d'être généralement étudiées par électromyographie (Cernacek, 1961). Enfin, le terme d'activité miroir (« *mirror activity* ») est fréquemment utilisé lors de l'exploration de l'activité électromyographique (EMG) involontaire survenant dans les muscles homologues controlatéraux lors d'un mouvement ou d'une contraction unilatérale volontaire chez des adultes sains (Hübers, Orekhov, & Ziemann, 2008 ; Maudrich, Kenville, Lepsien, Villringer, & Ragert, 2018 ; Maudrich et al., 2017, 2019 ; Sehm, Perez, Xu, Hidler, & Cohen, 2010 ; Sehm, Steele, Villringer, & Ragert, 2016). Dans un souci de clarté, nous utiliserons dans le cadre de ce travail de thèse le terme de mouvements miroirs (MM) pour désigner toute activité miroir investiguée par EMG qu'elle soit associée ou non à la production d'une force ou d'un mouvement involontaire.

1.2 Aspect développemental des mouvements miroirs

Dans la population générale, les MM sont généralement observés pendant l'enfance (avant 10 ans) puis disparaissent progressivement au cours de la maturation du système nerveux central (Addamo, Farrow, Hoy, Bradshaw, & Georgiou-Karistianis, 2007, 2009a ; Mayston, Harrison, & Stephens, 1999). Ainsi, avant 10 ans, la présence de mouvements involontaires impliquant les muscles homologues controlatéraux lors d'un mouvement volontaire unilatéral est considéré comme normal et en lien avec l'immaturation du système nerveux central et notamment du corps calleux (Giedd et al., 1999 ; Mayston et al., 1999). En revanche, la persistance

de ces mouvements involontaires exacerbés à l'âge adulte est jugée pathologique. Considérées comme un signe neurologique doux¹, ces manifestations cliniques témoigneraient alors d'un dysfonctionnement neurologique sous-jacent (*e.g.*, Hoy, Georgiou-Karistianis, Farrow, & Fitzgerald, 2009).

Néanmoins, chez l'adulte sain, les MM semblent persister de manière discrète et peuvent être investigués par EMG notamment lors de tâche complexe ou induisant une importante fatigue musculaire (Arányi & Rösler, 2002 ; Bodwell, Mahurin, Waddle, Price, & Cramer, 2003 ; Maudrich et al., 2019 ; Post, Bayrak, Kernell, & Zijdewind, 2008). Contrairement aux manifestations cliniques observées chez l'enfant ou dans le cas de certaines pathologies (Cincotta & Ziemann, 2008 ; Mayston et al., 1999), chez l'adulte sain les MM se limitent le plus souvent à une activité EMG résiduelle sans mouvement associé.

Par la suite, les MM semblent ré-augmenter progressivement avec l'avancée en âge (Koerte et al., 2010). Une étude transversale portant sur une grande cohorte de sujet a proposé une tâche unimanuelle rythmique de production de force entre le pouce et l'index à 236 sujets sains âgés de 3 à 96 ans tandis que les MM étaient quantifiés sur la main controlatérale comme production involontaire de force (Koerte et al., 2010). La fréquence de réalisation de cette tâche rythmique pouvait être faible (un mouvement par seconde) ou maximale. Comme le montre la Figure 1.1, quelle que soit la fréquence du mouvement volontaire, les MM ré-augmentent légèrement à partir de 32 ans puis de façon plus marquée chez les sujets plus âgés (Koerte et al., 2010). D'autres études rapportent également une présence exacerbée de MM chez les personnes âgées (*i.e.*, > 60 ans) en bonne santé par rapport à des jeunes adultes (Addamo, Farrow, Bradshaw, Moss, & Georgiou-Karistianis, 2010 ; Addamo, Farrow, Hoy, Bradshaw, &

1. Les signes neurologiques doux (« *soft signs* ») renvoient à des déficiences des fonctions motrices et/ou sensorielles telles que la coordination motrice, le séquençage moteur, l'inhibition ou encore l'intégration sensorielle (Buchanan & Heinrichs, 1989 ; Chan & Gottesman, 2008). Bien qu'ils n'ont pas de valeur localisatrice précise au niveau cérébral, ces signes témoigneraient d'une altération des circuits neuronaux entre les zones corticales et sous-corticales (Buchanan & Heinrichs, 1989).

Georgiou-Karistianis, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Shinohara, Keenan, & Enoka, 2003). La réapparition plus marquée des MM avec l'avancée en âge pourrait être en lien avec des modifications structurelles et fonctionnelles des réseaux cérébraux impliqués dans le contrôle moteur (Seidler et al., 2010). Ces hypothèses cérébrales seront développées dans le chapitre suivant.

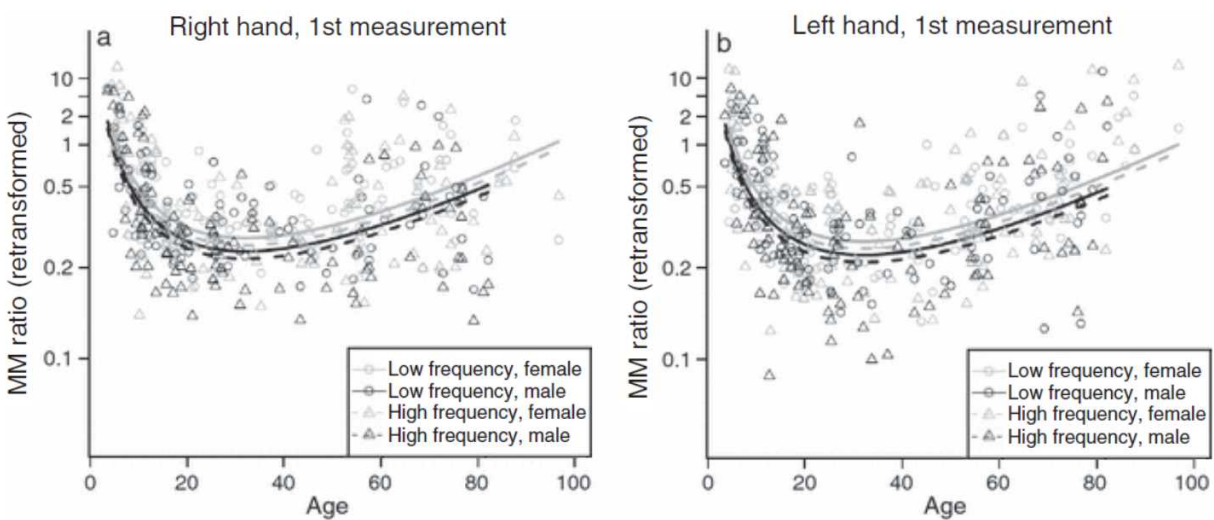


Figure 1.1. Ratio de mouvements miroirs (MM) en fonction de l'âge et stratifié selon la fréquence et le sexe pour (a) la main droite et (b) la main gauche chez des sujets droitiers. Tiré de Koerte et al. (2010).

1.3 Évaluation des mouvements miroirs

L'évaluation des MM peut se faire par l'intermédiaire de différentes tâches et outils de mesure très variés allant de la simple observation clinique à une mesure fine de l'activité EMG lors d'une tâche motrice complexe. La diversité des paradigmes et des outils de mesure retrouvés dans la littérature rend souvent les études difficilement comparables. De plus, la méthodologie utilisée est souvent dépendante de la population étudiée notamment du fait

de la difficulté de l'observation de MM chez des adultes sains. Nous allons tenter de présenter ici les différents moyens d'évaluation cliniques et instrumentaux des MM.

Évaluation clinique

L'évaluation clinique des MM apparaît pertinente dans le cas des populations où ces mouvements involontaires sont particulièrement exacerbés. Ainsi, différentes épreuves cliniques simples ont été proposées pour évaluer les MM chez le jeune enfant en bonne santé (Guilmain, 1948 ; Largo et al., 2001) et dans le cadre pathologique auprès de patients hémiparétiques à la suite d'une lésion cérébrale unilatérale (Klingels et al., 2016 ; Nass, 1985 ; Riddell, Kuo, Zewdie, & Kirton, 2019 ; Uttner, Mai, Esslinger, & Danek, 2005 ; Woods & Teuber, 1978) ou présentant des mouvements miroirs congénitaux (Gallea et al., 2013).

Chez l'enfant, les mouvements miroirs peuvent être évalués cliniquement par l'épreuve des diadococinésies consistant en des mouvements successifs de pronation et supination unilatérales d'un avant-bras (mouvement des marionnettes) (Guilmain, 1948). Tandis que l'individu réalise ce mouvement avec un bras, on observe les éventuelles MM sur le bras controlatéral resté relâché. La batterie d'évaluation neuromotrice de Zurich (Largo et al., 2001) permet quant à elle de rechercher les MM chez les enfants de 5 à 18 ans, au moyen de sept épreuves, chacune cotée en durée et en intensité. Parmi les différentes épreuves, on retrouve par exemple, des mouvements répétitifs des doigts, des mains ou des pieds, des mouvements alternés des mains ou des pieds, des mouvements séquentiels d'opposition des doigts avec le pouce ou encore une tâche de motricité fine avec des chevilles à placer ou à retourner sur une planche à trou (Largo et al., 2001). La durée des MM est estimée sur une échelle de 10 points : 0 = absence de MM, 5 = MM présents la moitié du temps de l'épreuve et 10 = MM présents tout au long de l'épreuve. De la même façon, l'intensité des MM est évaluée entre 0 et 4 points respectivement lors de MM absents, très peu marqués, nettement marqués et très fortement marqués (Largo et al., 2001). La cotation de cette épreuve clinique permet donc de préciser la

fréquence d'apparition et l'intensité des MM mais reste encore largement qualitative.

Dans le cadre de la pathologie, Woods et Teuber (1978) ont initialement proposé une évaluation clinique des MM à des patients hémiparétiques à la suite d'une lésion cérébrale unilatérale survenue durant l'enfance par l'intermédiaire de trois tâches motrices : pince répétée et rapide entre l'index et le pouce d'une main, rotation du poing en alternant la supination et la pronation de l'avant-bras et enfin pince répétée en alternant entre le pouce et chaque doigt d'une main. Pour chaque tâche le degré de MM était coté entre 0 = absence de MM et 4 = MM similaires au mouvement volontaire (Woods & Teuber, 1978). Par la suite cette même évaluation clinique des MM a également été proposée dans le cadre de la paralysie cérébrale (Klingels et al., 2016; Nass, 1985; Riddell et al., 2019) ou encore des mouvements miroirs congénitaux (Gallea et al., 2013). Enfin, s'inspirant de cette évaluation clinique, Uttner et al. (2005) ont également proposé quatre tâches motrices simples pour évaluer les MM chez des adultes hémiparétiques à la suite d'une lésion cérébrale unilatérale : (1) opposition séquentielle des doigts avec le pouce, (2) tapping de l'index, (3) ouverture de la main, et (4) écartement de l'index et du majeur contre la résistance de l'examineur. Les MM de la main passive étaient observés et cotés à 0, 1 ou 2 respectivement selon leur caractère absent, léger ou prononcé. Cette dernière évaluation clinique a été réutilisée par la suite dans la population normale auprès de 236 sujets sains de 3 à 96 ans (Koerte et al., 2010).

Bien que pertinentes d'un point de vue clinique, ces évaluations ne permettent pas de quantifier les MM de manière fiable et objective et apparaissent insuffisantes notamment lorsque les MM deviennent imperceptibles à l'œil nu comme cela peut être le cas chez l'adulte sain.

Évaluation instrumentale

Face aux limites de l'évaluation clinique des MM, plusieurs auteurs ont développé d'autres mesures quantitatives plus objectives et plus fines des MM. Ainsi, Todor et Lazarus (1986) pro-

pose un dispositif permettant de détecter les variations de force produites par les deux mains à l'aide de lamelles métalliques qu'il faut serrer entre le pouce et l'index. Ce dispositif permet ainsi de mesurer l'amplitude de force produite par la main non volontairement active lorsque l'autre main réalise des contractions volontaires. Par la suite, cette méthode de quantification des MM par le biais d'une mesure de force a également été utilisée dans de nombreux travaux chez l'adulte sain (Addamo et al., 2010, 2009a, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Uttner et al., 2007, 2005).

Une autre façon de quantifier précisément les MM est d'enregistrer l'activité électrique musculaire par électromyographie (EMG) sur le membre supposé être inactif. Dès 1961, Cernacek a utilisé cette mesure des MM par EMG lors d'une tâche unimanuelle de flexion/extension de l'index chez des adultes sains et des patients hémiparétiques. Par la suite, Mayston et al. (1999) ont également utilisé cette mesure EMG sur les muscles interosseux dorsaux de chaque main lors d'une tâche séquentielle d'opposition entre le pouce et les doigts et lors d'une tâche rythmique d'abduction de l'index d'une main. Ce dispositif permettait ainsi de mettre en exergue la présence de MM au niveau des muscles homologues de la main opposée chez des enfants mais également chez des adultes sains (Mayston et al., 1999). Comme en témoignent de nombreuses études récentes, l'utilisation de l'EMG semble être particulièrement appropriée pour quantifier de façon précise et fiable les MM notamment chez des adultes sains (*e.g.*, Beulé et al., 2016 ; Derosière et al., 2014 ; Maudrich et al., 2018, 2017, 2019 ; Morrison, Hong, & Newell, 2011 ; Sehm et al., 2010, 2016). En effet, cette méthodologie permet de mettre en évidence des MM discrets chez l'adulte sain en l'absence de production de force ou d'un mouvement involontaire visible. C'est pourquoi l'évaluation des MM chez l'adulte sain nécessite d'une part, l'utilisation d'outils de mesure précis et d'autre part, de se placer dans des conditions optimales favorisant leur émergence.

1.4 Conditions optimales d'observation chez l'adulte sain

Différents facteurs tels que le niveau de force, le rythme, la fatigue musculaire ou encore la charge cognitive ont été rapportés dans la littérature comme modulant le degré de MM chez l'adulte sain.

Un premier facteur important est la force requise lors de la contraction unilatérale du membre actif. En effet, de nombreuses études ont rapporté une augmentation progressive de l'activité EMG controlatérale à mesure que la force volontaire produite par le membre actif augmentait (Derosière et al., 2014 ; Maudrich et al., 2018, 2017 ; Sehm et al., 2010, 2016 ; Shinohara et al., 2003 ; Todor & Lazarus, 1986 ; van Duinen, Renken, Maurits, & Zijdwind, 2008 ; Zijdwind, Butler, Gandevia, & Taylor, 2006 ; Zijdwind & Kernell, 2001). Ainsi, une contraction unilatérale à un haut niveau de force (e.g., 80% MVC) semble générer plus de MM sur le membre controlatéral par rapport à une contraction à un faible niveau de force. Néanmoins, lorsque les MM sont exprimés en moyenne relative par rapport à la force produite par la main active (Addamo, Farrow, Bradshaw, & Georgiou-Karistianis, 2011), d'autres travaux rapportent une intensité de MM plus importante pour des faibles niveaux de force (e.g., 25% ou 33% MVC) par rapport à des niveaux plus élevée (50%, 66% ou 75% MVC) (Addamo et al., 2009a, 2009b ; Armatas, Summers, & Bradshaw, 1996a, 1996b ; Georgiou-Karistianis, 2004 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Farrow, et al., 2004 ; Hoy et al., 2009). Ces auteurs font alors l'hypothèse d'une inhibition moins efficiente des MM liée à la complexité de la tâche à un faible niveau de force nécessitant un contrôle moteur plus fin et précis. Cette hypothèse est appuyée par la moindre performance (variabilité plus importante) des participants à la tâche à un faible niveau de force rapportée dans ces études (Addamo et al., 2009a, 2009b ; Armatas et al., 1996a ; Georgiou-Karistianis, 2004 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Farrow, et al., 2004 ; Hoy et al., 2009). Ainsi, l'augmentation des MM pourrait ne pas être liée spécifiquement au niveau de force mais plutôt aux exigences fonctionnelles de la tâche (Sehm et al., 2016). En effet, d'autres travaux

ont retrouvé une exacerbation des MM dans le cas de mouvements rythmiques à fréquence élevée (Bodwell et al., 2003 ; Morrison et al., 2011) ou faible (Koerte et al., 2010 ; Uttner et al., 2007), impliquant une charge cognitive importante (Addamo et al., 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003) ou encore un niveau de fatigue musculaire majoré (Arányi & Rösler, 2002 ; Bodwell et al., 2003 ; Post et al., 2008). Il semblerait donc que l'ensemble de ces facteurs puissent faciliter l'émergence de MM chez l'adulte sain en rendant la tâche plus coûteuse.

Parmi ces différents facteurs, celui du rythme semble être particulièrement intéressant. En effet, de nombreuses études ont pu mettre en évidence des MM chez des adultes sains par l'intermédiaire de différents paradigmes de contractions unimanuelles rythmiques de pince pouce-index (Koerte et al., 2010 ; Uttner et al., 2005), de grip (Uttner et al., 2007), de tapping de l'index (Bodwell et al., 2003), d'applaudissement unilatéral (Morrison et al., 2011), de flexion/extension du poignet (Ridderikhoff, Daffertshofer, Peper, & Beek, 2005) ou encore d'extension du majeur (Vardy, Daffertshofer, Ridderikhoff, & Beek, 2007). Dans cette dernière étude, les participants réalisaient également des contractions bimanuelles de leurs deux majeurs soit en phase (symétrique) ou en antiphase (asymétrique). De cette façon, les auteurs cherchaient notamment à explorer l'effet de ces deux types de contractions bimanuelles sur la genèse des MM lorsqu'elles étaient réalisées juste avant la condition unimanuelle. Ainsi, une augmentation des MM a été retrouvée lors de la tâche unimanuelle lorsque celle-ci était précédée de la condition bimanuelle en phase (Vardy et al., 2007). L'émergence de MM semble donc être facilitée par l'activité motrice précédente notamment lorsque celle-ci concerne des mouvements bimanuels symétriques en phase. Au vu de ces différents éléments, un paradigme pertinent pour explorer les MM, notamment chez l'adulte sain, pourrait être une tâche d'arrêt sélectif, exigeant l'arrêt d'un mouvement rythmique bimanuel symétrique pour ne continuer qu'un mouvement rythmique unimanuel (Deiber, Caldara, Ibañez, & Hauert, 2001 ; Sallard, Tallet, Thut, Deiber, & Barral, 2014, 2016 ; Tallet, Albaret, & Barral, 2013 ; Tallet, Barral, & Hauert, 2009). Cette tâche permettrait ainsi d'évaluer les MM du fait de l'implication de

processus excitateurs lors de mouvements bimanuels symétriques (Grefkes, Eickhoff, Nowak, Dafotakis, & Fink, 2008 ; Serrien, Cassidy, & Brown, 2003) par opposition aux processus inhibiteurs engagés lors de mouvements unimanuels en vue de supprimer les MM sur le membre controlatéral (Cincotta & Ziemann, 2008 ; Grefkes et al., 2008).

En résumé

- Les mouvements miroirs (MM) sont définis comme des mouvements ou des contractions involontaires impliquant les muscles homologues controlatéraux à ceux du mouvement volontaire.
- Les MM sont exacerbés chez l'enfant avant 10 ans puis se manifestent de manière discrète chez le jeune adulte avant de réapparaître progressivement de façon plus marquée avec l'avancée en âge.
- Lorsqu'ils sont visibles à l'œil nu, les MM peuvent être quantifiés par de simples échelles cliniques. En revanche, une évaluation instrumentale impliquant des mesures de force et d'activité électromyographique (EMG) est souvent nécessaire pour objectiver de faibles MM. Ce type d'évaluation permet alors une quantification plus objective et plus fine des MM.
- Chez l'adulte sain, différents facteurs pourraient favoriser l'apparition des MM. Ainsi, les MM pourraient être exacerbés dans le cas de contractions rythmiques à une fréquence faible ou élevée, impliquant une charge cognitive importante ou encore un niveau de fatigue musculaire majoré.

Chapitre 2

Bases cérébrales des mouvements

miroirs

Chez l'homme, les mouvements bimanuels symétriques (en phase) représentent probablement le comportement moteur par défaut du système nerveux central (Kelso, 1984 ; Swinnen, 2002). Ainsi, l'exécution de tâches motrices unimanuelles nécessite un réseau cérébral capable de limiter l'activité neuronale au cortex moteur primaire (M₁) controlatéral au mouvement volontaire en contrecarrant la propension par défaut à produire des mouvements bimanuels symétriques (Carson, 2005 ; Cincotta & Ziemann, 2008). Les études sur les potentiels corticaux liés aux mouvements corroborent d'ailleurs cette idée (pour une revue voir Shibasaki & Hallett, 2006). En effet, qu'ils soient bilatéraux ou unilatéraux, les mouvements volontaires auto-initiés sont précédés par un potentiel électroencéphalographique (EEG) négatif bilatéral et diffus appelé Bereitschaftspotential (BP) et survenant près de deux secondes avant le début du mouvement (Shibasaki & Hallett, 2006). En revanche, 400 ms avant le début d'un mouvement unimanuel, le BP devient plus marqué et se localise somatotopiquement au niveau du M₁ et du cortex prémoteur controlatéral au mouvement (Shibasaki & Hallett, 2006). Lorsque cela n'est pas le cas (*i.e.*, le BP reste bilatéral), on observe une activation bilatérale

des M₁ conduisant alors à l'apparition de MM sur le membre non actif (Shibasaki & Hallett, 2006).

Dans ce chapitre, nous commencerons par présenter brièvement les bases cérébrales du contrôle moteur unimanuel puis nous détaillerons les différentes hypothèses explicatives pouvant rendre compte de l'apparition de MM.

2.1 Prérequis anatomiques et contrôle moteur unimanuel

Chez l'être humain ainsi que les autres primates, le faisceau corticospinal (FCS) est la principale voie à l'origine de la motricité volontaire. Trouvant son origine au niveau des neurones de la couche V du cortex frontal et pariétal, le FCS est issu à 60% du cortex moteur primaire (Vulliemoz, Raineteau, & Jabaudon, 2005). Néanmoins, d'autres aires corticales telles que le cortex somatosensoriel primaire, l'aire motrice supplémentaire ou encore le cortex prémoteur contribuent également au FCS (Welniarz, Dusart, & Roze, 2017). La mise en place du FCS dans les premières années de vie se traduit par l'apparition progressive d'une motricité volontaire remplaçant les réflexes primitifs antérieurs. Après une régression de ses projections ipsilatérales pendant l'enfance, 75 à 90% des fibres du FCS décussent chez l'adulte pour venir innover la partie controlatérale du corps tandis que 10 à 25% restent ipsilatérales et contrôlent principalement les muscles proximaux (Vulliemoz et al., 2005 ; Welniarz et al., 2017).

Du fait de cette organisation anatomique, la réalisation d'un mouvement unimanuel implique des activations cérébrales latéralisées du système moteur. Ainsi, de nombreuses régions corticales controlatérales au mouvement telles le cortex moteur primaire (M₁), l'aire motrice supplémentaire (AMS) ou encore le cortex prémoteur (PM) sous-tendent la réalisation d'un mouvement unimanuel. De plus, comme cela a pu être mis en évidence par différentes études utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la réalisation d'un mouvement strictement unimanuel nécessite l'inhibition du M₁ ipsilatéral (Hamzei et al., 2002 ;

Hayashi et al., 2008 ; Newton, Sunderland, & Gowland, 2005 ; Stefanovic, Warnking, & Pike, 2004). D'autres travaux par stimulation magnétique transcrânienne (TMS) retrouvent également une réduction de l'excitabilité du M₁ ipsilatéral lors de mouvements unimanuels auto-générés (Liepert, Dettmers, Terborg, & Weiller, 2001 ; Sohn, Jung, Kaelin-Lang, & Hallett, 2003, pour une présentation détaillée des mesures électrophysiologiques par TMS, voir Encadré 1). Enfin, cette réduction de l'excitabilité du M₁ ipsilatéral a également été retrouvée avant (Duque, Mazzocchio, et al., 2005 ; Leocani, Cohen, Wassermann, Ikoma, & Hallett, 2000 ; Weiss, Weiller, & Liepert, 2003), pendant (Weiss et al., 2003) et après la réalisation de mouvements unimanuels déclenchés par un stimulus extérieur (Leocani et al., 2000). L'inhibition du M₁ ipsilatéral pourrait notamment se faire par l'intermédiaire de fibres transcalleuses reliant les deux M₁. Cette inhibition d'un cortex moteur par son homologue est appelée inhibition interhémisphérique (IIH) et pourrait reposer sur des connexions transcalleuses glutamatergiques excitatrices ciblant des interneurons inhibiteurs au niveau de chaque M₁ (Daskalakis, Christensen, Fitzgerald, Roshan, & Chen, 2002 ; Reis et al., 2008). L'IIH peut être étudiée par TMS par l'intermédiaire d'un protocole de stimulation double-pulse ou par une mesure de la période de silence ipsilatérale lors d'une contraction unimanuelle (voir Encadré 1). Tandis qu'une IIH symétrique entre les deux M₁ est observée au repos (De Gennaro, Bertini, et al., 2004 ; De Gennaro, Cristiani, et al., 2004 ; Duque et al., 2007 ; Murase, Duque, Mazzocchio, & Cohen, 2004 ; Nelson, Hoque, Gunraj, Ni, & Chen, 2009 ; Salerno & Georgesco, 1996 ; Sattler, Dickler, Michaud, & Simonetta-Moreau, 2012 ; Uehara, Morishita, Kubota, Hirano, & Funase, 2014 ; F. E. van den Berg, Swinnen, & Wenderoth, 2011b), cette dernière devient progressivement asymétrique lors de la préparation et réalisation d'un mouvement unimanuel. En effet, lors de la préparation d'un mouvement unimanuel, l'IIH ciblant le M₁ controlatéral est progressivement réduite pour évoluer vers une facilitation (Duque et al., 2007 ; Hinder, Fujiyama, & Summers, 2012 ; Kroeger et al., 2010 ; Murase et al., 2004) tandis que l'IIH ciblant le M₁ ipsilatéral est conservée voire augmentée par rapport à la condition de repos (Duque

et al., 2007; Murase et al., 2004). Lors de la réalisation d'un mouvement unimanuel, d'autres études par TMS retrouvent également une IIH ciblant le M₁ ipsilatéral augmentée par rapport à la condition de repos (Ferber et al., 1992; Giovannelli et al., 2009; Hinder, Schmidt, Garry, & Summers, 2010; Morishita, Uehara, & Funase, 2012; Talelli, Waddingham, Ewas, Rothwell, & Ward, 2008; Uehara, Morishita, Kubota, & Funase, 2013b; Uehara et al., 2014; Vercauteren, Pleysier, Van Belle, Swinnen, & Wenderoth, 2008, voir Figure 2.1 A). De façon similaire, des études de connectivité fonctionnelle réalisées en IRMf confirment que le M₁ ipsilatéral est sous l'influence inhibitrice du M₁ controlatéral lors de la réalisation d'un mouvement unimanuel (Grefkes et al., 2008; Volz, Eickhoff, Pool, Fink, & Grefkes, 2015). Outre les interactions interhémisphériques entre les deux M₁, il convient également de noter que d'autres régions prémotrices telles que l'aire motrice supplémentaire (AMS) ou le cortex prémoteur dorsal (PMd) jouent également un rôle important lors de la réalisation d'un mouvement unimanuel. En effet, les deux PMd ainsi que l'AMS controlatéral au mouvement exerceraient une influence inhibitrice sur le M₁ ipsilatéral et facilitatrice sur le M₁ controlatéral (Gallea et al., 2013; Grefkes et al., 2008; Koch et al., 2006; Kroeger et al., 2010; Liuzzi et al., 2010; Reis et al., 2008; Uehara et al., 2013b).

Encadré 1 | Mesures électrophysiologiques par TMS

La stimulation magnétique transcrânienne est une technique non invasive qui permet de générer quasi instantanément (environ 250 micro secondes) un courant électrique au niveau du cortex cérébral. L'application d'une stimulation au niveau du cortex moteur primaire (M_1) génère ainsi un potentiel évoqué musculaire (PEM) enregistré par électromyographie dans le muscle cible controlatéral et avec une latence d'environ 18 ms (Duque, Greenhouse, Labruna, & Ivry, 2017). Représentant la somme des contributions corticales, sous-corticales et spinales de la commande motrice descendante, l'amplitude du PEM est considérée comme une mesure de l'excitabilité corticospinale. Différents protocoles par TMS ont été mis au point afin d'étudier plus précisément les mécanismes d'inhibition ou de facilitation intracorticale et interhémisphérique.

Les protocoles de TMS double-pulse consistent à appliquer au niveau de la même zone corticale ou de deux zones distinctes une première stimulation à une intensité supra- ou infra-seuil (stimulation conditionnante) suivie par une deuxième stimulation (stimulation test) à une intensité supra-seuil. Les modifications d'amplitude du PEM (par rapport à la situation où la stimulation test est délivrée seule) sont alors interprétées comme le reflet de mécanismes inhibiteurs dans le cas d'une réduction ou facilitateur lors d'une augmentation. Les effets obtenus dépendent de l'intensité de la stimulation conditionnante ainsi que de l'intervalle inter-stimuli (ISI) (Auriat, Neva, Peters, Ferris, & Boyd, 2015 ; R. Chen, 2004 ; Reis et al., 2008 ; Vahabzadeh-Hagh, 2014). Par exemple, lorsque les deux stimulations concernent le même M_1 , l'utilisation d'une stimulation conditionnante infra-seuil et d'un ISI court (entre 1 et 6 ms) conduit à une réduction du PEM. Cette inhibition intracorticale dite d'intervalle court (SICI) a été mise en lien avec des circuits inhibiteurs intracorticaux GABAergiques impliquant les récepteurs GABAA. L'utilisation d'une stimulation conditionnante supra-seuil et d'un ISI long (entre 50 et 200 ms) conduit également à une réduction du PEM. On parle alors d'inhibition intracorticale d'intervalle long (LICI) impliquant les récepteurs GABAB. En revanche, l'utilisation d'une stimulation conditionnante infra-seuil et d'un ISI entre 8 et 30 ms génère une facilitation du PEM. En lien avec des circuits excitateurs intracorticaux glutamatergiques, on parle alors de facilitation intracorticale (ICF). Par ailleurs, d'autres protocoles de TMS double-pulse proposent d'appliquer une stimulation conditionnante suivie d'une stimulation test au niveau de deux régions corticales différentes. Ce type de protocole a initialement été proposé pour étudier les interactions interhémisphériques entre les deux M_1 (Ferber et al., 1992). Ainsi, une stimulation conditionnante supra-seuil est appliquée au niveau d'un M_1 , et suivie par la stimulation test au niveau du M_1 controlatéral. Une réduction du PEM (par rapport à la situation où la stimulation test est délivrée seule) est alors observée au niveau du muscle ciblé par la stimulation test, on parle d'inhibition interhémisphérique (IIH). Cette IIH est médiée par des fibres transcallesuses glutamatergiques activant des interneurons inhibiteurs au niveau de l'hémisphère de la stimulation test (Daskalakis et al., 2002 ; Reis et al., 2008). Cette IIH peut être évalué de façon bidirectionnelle lorsque le sujet est au repos ou lors de la préparation et de la réalisation d'un mouvement unimanuel. Enfin, on distingue classiquement une IIH à intervalle court (ISI autour de 10 ms) d'une IIH à intervalle long (ISI autour de 40 ms) du fait de l'implication de mécanismes cérébraux probablement différents (Daskalakis et al., 2002 ; Reis et al., 2008). Développés plus tardivement, des protocoles d'IIH similaires ont également pu mettre en évidence l'existence d'interactions interhémisphériques inhibitrices entre des régions frontales telles que le cortex prémoteur dorsal ou l'aire motrice pré-supplémentaire et le M_1 (Koch et al., 2006 ; Kroeger et al., 2010 ; Liuzzi et al., 2010 ; Uehara et al., 2013b). Par ailleurs, un autre protocole de TMS simple-pulse appelé *période de silence ipsilatérale* (iSP) ou *inhibition transcalleuse* permet également d'étudier l'influence inhibitrice d'un M_1 sur son homologue controlatéral (Ferber et al., 1992). Lors de la réalisation d'une contraction unimanuelle maximale, l'application d'une stimulation supra-seuil au niveau du M_1 ipsilatéral au mouvement génère une brève réduction de l'activité EMG reflétant ainsi l'IIH du M_1 passif sur le M_1 actif (Fleming & Newham, 2017 ; Y.-L. Kuo, Dubuc, Boufadel, & Fisher, 2017). Enfin, il semblerait que l'inhibition transcalleuse soit sous-tendue par des mécanismes neuronaux légèrement différents de l'IIH évaluée par un protocole de TMS double-pulse (R. Chen, Yung, & Li, 2003).

2.2 Hypothèses explicatives des mouvements miroirs

Au vu des résultats que nous venons de développer, il semblerait que la réalisation d'un mouvement strictement unimanuel nécessite la mise en jeu de différentes interactions inter- et intra hémisphériques impliquant à la fois des zones motrices et prémotrices dans le but de restreindre l'activité du M₁ ipsilatéral et limiter ainsi l'apparition de MM sur la main non active. Néanmoins, une modulation de ces différents réseaux pourrait conduire à l'apparition discrète de MM. Nous allons à présent développer les hypothèses explicatives pouvant rendre compte de l'apparition des MM. Ces hypothèses seront détaillées à travers deux mécanismes principaux : une activation bilatérale des M₁ et une décussation anormale du faisceau cortico-spinal. Permettant de rendre compte de l'apparition des MM dans le cadre du développement normal mais également dans différentes conditions pathologiques, ces hypothèses sont à envisager de façon non exclusive.

Activation bilatérale des cortex moteurs primaires

Différents travaux dans la littérature suggèrent que la réalisation d'un mouvement unimanuel pourrait, dans certaines conditions, être accompagnée d'une activation du M₁ ipsilatéral. En effet, des travaux par TMS rapportent une augmentation de l'excitabilité du M₁ ipsilatéral dans le cas de contractions unimanuelles à des niveaux de force élevés (Hess, Mills, & Murray, 1986 ; Hortobágyi, Taylor, Petersen, Russell, & Gandevia, 2003 ; Liepert et al., 2001 ; Meyer, Röricht, Von Einsiedel, Kruggel, & Weindl, 1995 ; Muellbacher, Facchini, Boroojerdi, & Hallett, 2000 ; Stedman, Davey, & Ellaway, 1998 ; Tinazzi & Zanette, 1998 ; Zijdwind et al., 2006 ; Zwartz, 1992). La complexité de la tâche semble également être un facteur important puisqu'une facilitation du M₁ ipsilatéral a été retrouvée pour des tâches unimanuelles de séquences complexes de tape de doigts (Hummel, Kirsammer, & Gerloff, 2003 ; Verstynen, Diedrichsen, Albert, Aparicio, & Ivry, 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011), de pointage de précision

avec un joystick (Buetefisch, Revill, Shuster, Hines, & Parsons, 2014), de manipulation fine (Morishita, Ninomiya, Uehara, & Funase, 2011 ; Morishita, Uehara, Kubota, & Funase, 2013), impliquant un rythme lent ou rapide (Uehara, Morishita, & Funase, 2011 ; Uehara, Morishita, Kubota, & Funase, 2013a ; Uehara et al., 2013b) ou encore impliquant d'autres parties ipsilatérales du corps telles que les pieds (F. E. van den Berg, Swinnen, & Wenderoth, 2011a). De façon intéressante, chez l'adulte sain, l'apparition de MM semble être facilitée par la réalisation de tâches motrices complexes ou générant une importante fatigue musculaire (Arányi & Rösler, 2002 ; Bodwell et al., 2003 ; Maudrich et al., 2019 ; Post et al., 2008). Ainsi, il a été proposé que cette activation du M₁ ipsilatéral soit à l'origine des MM observés sur le membre inactif (Sehm et al., 2010 ; Zijdwind et al., 2006). En effet, lors de contractions unimanuelles à différents niveaux de force, une augmentation progressive de l'activité du M₁ ipsilatéral entre les niveaux de force faible et élevée a été rapportée et mise en lien avec une exacerbation de plus en plus marquée des MM sur le membre controlatéral (Derosière et al., 2014 ; Sehm et al., 2010). De façon similaire, une augmentation de l'excitabilité du M₁ ipsilatéral a été rapportée en présence de MM chez des adultes sains (Zijdwind et al., 2006) et des patients Parkinsoniens (Cincotta et al., 2006). Ces résultats suggèrent que l'activation du M₁ ipsilatéral contribue au moins partiellement à la genèse des MM (Carson, 2005 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). De plus, deux mécanismes possibles ont été évoqués comme responsables de cette activation ipsilatérale.

L'hypothèse de la facilitation transcalleuse

La première hypothèse initialement proposée par Cernacek (1961) est celle de la facilitation transcalleuse. Ainsi, l'activation du M₁ contrôlant l'hémicorps actif faciliterait l'activation de la même région corticale dans l'hémisphère controlatéral, engendrant ainsi la production de MM dans l'hémicorps opposé censé être inactif (Figure 2.1 B). Cette facilitation s'opère par une communication interhémisphérique transitant via le corps calleux. Au cours du dé-

veloppement, face à l'augmentation des activations corticales, cette facilitation initiale est progressivement remplacée par une inhibition assurant ainsi une meilleure autonomisation du geste unimanuel. Néanmoins, dans certaines conditions, les processus inhibiteurs vont décroître pour laisser place à une facilitation secondaire. Cette théorie suggère donc que les MM peuvent apparaître dès lors que la facilitation initiale n'est pas supprimée (inhibition transcalleuse insuffisante) ou à la suite d'une augmentation des contraintes entraînant une facilitation secondaire (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). En ce sens, les MM peuvent alors être considérées comme un défaut des processus inhibiteurs interhémisphériques. En effet, lors d'une tâche bimanuelle asymétrique (abduction répétée de l'index d'une main tandis que l'autre main maintenait une légère abduction de l'index de façon continue), Hübers et al. (2008) ont montré qu'une inhibition interhémisphérique réduite était associée à une plus grande intensité de MM chez des adultes sains. Ce résultat a également été confirmé chez des adultes et des personnes âgées en bonne santé où une facilitation interhémisphérique importante était associée à des MM plus intenses (Fling & Seidler, 2012a). De plus, à la suite d'une perturbation des interactions interhémisphériques par rTMS, une diminution des MM a pu être associée à une augmentation de l'IIH (Hübers et al., 2008). D'autres travaux évaluant l'IIH par une mesure de la période de silence ipsilatérale par TMS ont également confirmé qu'une forte IIH était associée à un moindre degré de MM (Fling & Seidler, 2012b ; Giovannelli et al., 2009). Par ailleurs, d'autres travaux ont également pu mettre en évidence une association entre la réduction de l'IIH ciblant le M₁ ipsilatéral et l'augmentation de l'activation du M₁ ipsilatéral lors d'une tâche unimanuelle (Gallea et al., 2013 ; Talelli, Ewas, Waddingham, Rothwell, & Ward, 2008). Enfin, à la suite d'un AVC, une IIH anormalement élevée du M₁ non lésé sur le M₁ lésé a été rapportée (Duque, Hummel, et al., 2005 ; Murase et al., 2004 ; Takechi et al., 2014) et corrélée négativement avec les MM observés sur la main parétique (Takeuchi, Tada, Toshima, & Ikoma, 2010). A l'inverse, l'IIH ciblant le M₁ non lésé semble être réduite à la suite d'un AVC (Bütefisch, Weßling, Netz, Seitz, & Hömberg, 2008 ;

Shimizu et al., 2002), ce qui pourrait conduire à d'importantes activations sensorimotrices ipsilatérales et à l'exacerbation des MM sur le membre non parétique lors d'un mouvement avec la main parétique (Y.-H. Kim et al., 2003 ; Wittenberg, Bastian, Dromerick, Thach, & Powers, 2000).

L'hypothèse de l'implication des aires motrices secondaires

Outre l'implication d'une facilitation transcaleuse, l'activation du M₁ ipsilatéral à l'origine des MM pourrait également résulter d'une transmission anormale du programme moteur issu des aires motrices secondaires (AMS et cortex prémoteur dorsal) et/ou d'une planification motrice anormale (Welniarz, Dusart, Gallea, & Roze, 2015). En effet, lors de la préparation et de l'exécution d'un mouvement unimanuel, l'AMS et le PMd jouent un rôle important dans la restriction de l'activité du M₁ ipsilatéral en limitant la diffusion du programme moteur seulement au M₁ controlatéral (Figure 2.1 A). Ainsi, dans le cas d'une transmission anormale du programme moteur ou d'un défaut d'inhibition du M₁ ipsilatéral par les aires motrices secondaires, des MM pourraient apparaître sur le membre inactif (Figure 2.1 C). Cette hypothèse est corroborée par une étude en IRMf qui retrouve une activation de l'AMS corrélée au degré de MM sur la main gauche lors d'une tâche de flexion isométrique du poignet droit chez des adultes sains (Sehm et al., 2010). De plus, une perturbation transitoire de l'AMS par TMS répétée lors de mouvements bimanuels asymétriques (en antiphase) entraîne un passage involontaire à un mode de coordination symétrique en miroir (Meyer-Lindenberg, Ziemann, Hajak, Cohen, & Berman, 2002 ; Obhi, Haggard, Taylor, & Pascual-Leone, 2002 ; Serrien, Strens, Oliviero, & Brown, 2002 ; Steyvers et al., 2003). Par ailleurs, chez des patients souffrant de MM congénitaux, une étude en IRMf a également mis en évidence une activation anormale de l'AMS ainsi qu'une connectivité augmentée entre l'AMS et le M₁ ipsilatéral lors d'un mouvement unimanuel (Gallea et al., 2013). Le PMd semble également jouer un rôle important dans la genèse des MM associés à l'activation du M₁ ipsilatéral. En effet, lors d'une

contraction unimanuelle maximale gauche, une inhibition transitoire du PMd droit par TMS répétée induisait une augmentation de l'excitabilité du M₁ ipsilatéral gauche (Cincotta et al., 2004). Par la suite, une autre étude a confirmé que cette inhibition transitoire du PMd droit conduisait à une augmentation des MM sur la main droite (Giovannelli et al., 2009). Enfin, de façon similaire, lors d'une tâche bimanuelle asymétrique (abduction répétée de l'index d'une main tandis que l'autre main maintenait une légère abduction de l'index de façon continue), l'inhibition transitoire par stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) du PMd ipsilatéral à la main où les MM étaient observés générait une augmentation des MM sur cette même main (Beaulé et al., 2016). De façon intéressante, une autre étude utilisant la tDCS ne retrouve aucune modification de l'amplitude et de la latence des MM à la suite de l'inhibition transitoire du M₁ ipsilatéral lors d'une tâche de pince entre le pouce et l'index droit, confirmant ainsi l'implication probable d'un réseau plus étendu et complexe que le seul M₁ dans la genèse des MM (Maudrich et al., 2019).

Décussation anormale du faisceau cortico-spinal

Au cours du développement, le FCS ipsilatéral se rétracte progressivement pour ne concerner que 10 à 25% des fibres à l'âge adulte et innervent les muscles proximaux (Welniarz et al., 2017). Néanmoins, des projections corticospinales bilatérales au niveau de la moelle épinière pourraient être observées dans le cas d'une décussation anormale du FCS avec une préservation du faisceau ipsilatéral non croisé (Figure 2.1 D) ou de ramifications aberrantes des axones du FCS au niveau de la moelle épinière (Figure 2.1 E ; Welniarz et al., 2015). Dans les deux cas, contrairement à l'hypothèse de l'activation bilatérale des M₁ (Figure 2.1 B-C), les MM trouveraient leur origine dans le même hémisphère que celui de la commande motrice volontaire.

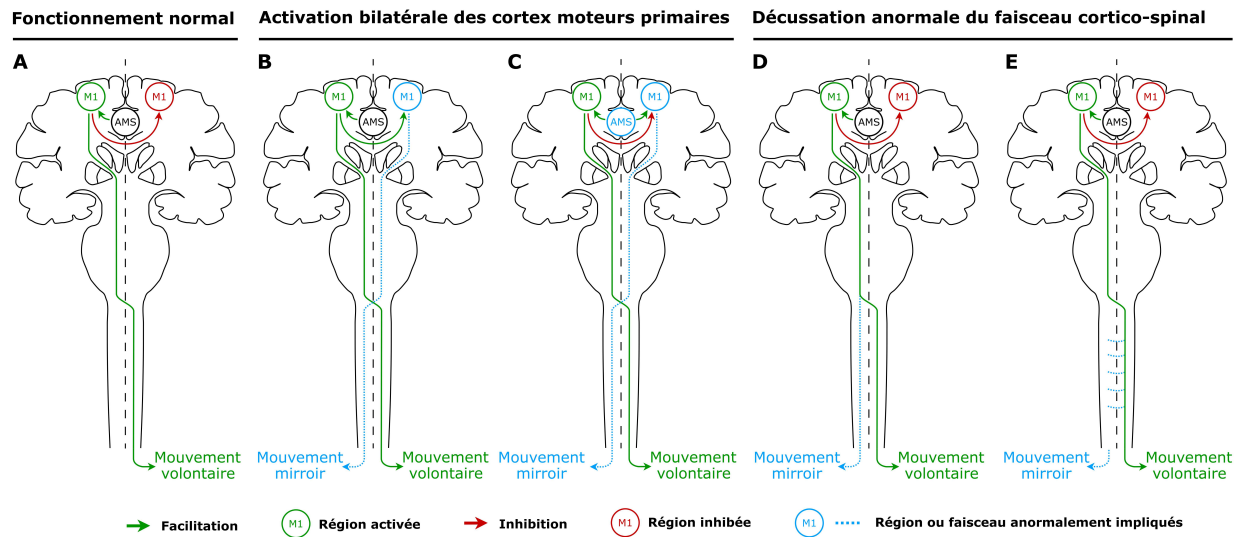


Figure 2.1. Représentation schématique des différentes hypothèses explicatives des MM. (A) Dans des conditions normales, l'exécution d'un mouvement unimanuel de la main droite nécessite une activation du cortex moteur primaire (M₁) controlatéral gauche, une inhibition interhémisphérique (IIH) du M₁ ipsilatéral droit, une transmission du programme moteur approprié de l'aire motrice supplémentaire (AMS) vers le M₁ gauche et enfin la transmission de la commande motrice vers les effecteurs de la main droite par le biais du faisceau cortico-spinal (FCS) croisé. Deux mécanismes principaux sous-tendent les MM : (1) une activation bilatérale des M₁ résultant d'une facilitation interhémisphérique du M₁ controlatéral sur le M₁ ipsilatéral (B) ou d'une transmission anormale du programme moteur de l'AMS vers les deux M₁ (C) ; (2) une décussation anormale du FCS résultant d'une préservation du faisceau ipsilatéral non croisé (D) ou de ramifications aberrantes des axones du FCS au niveau de la moelle épinière (E). Adapté de Welniarz et al. (2015).

L'hypothèse de l'implication du faisceau corticospinal ipsilatéral non croisé

Une première hypothèse avance que les MM seraient liés à la propagation de la commande motrice volontaire dans le faisceau ipsilatéral non croisé (Figure 2.1 D). Cette proposition a pu être vérifiée chez des enfants mais uniquement les plus jeunes (Müller, Kass-Iliyya, & Reitz, 1997). En effet, à la suite d'une stimulation par TMS du M₁, Müller et al. (1997) rapportent la présence d'un potentiel évoqué musculaire (PEM) du côté ipsilatéral à la stimulation uniquement avant l'âge de 10 ans. Une autre étude confirme également la présence de ces projections ipsilatérales en retrouvant des PEM ipsilatéraux chez des nourrissons dans les deux premières années de vie (Eyre, Taylor, Villagra, Smith, & Miller, 2001). Par la suite, ce poten-

tiel n'est plus observable, ce qui pourrait rendre compte de la disparition progressive des MM au cours du développement. Néanmoins, les MM observés chez les jeunes enfants pourraient également résulter d'une inhibition transcaleuse insuffisante du fait de l'immaturité du corps calleux (Giedd et al., 1999 ; Koerte et al., 2009 ; Mayston et al., 1999). Par ailleurs, différentes conditions pathologiques semblent également étayer l'hypothèse de l'implication du faisceau ipsilatéral non croisé dans la genèse des MM. En effet, une étude chez des patients souffrant de MM congénitaux a pu mettre en évidence une présence anormale de PEM ipsilatéraux par TMS ainsi qu'une proportion de fibres non croisées (quantifiée par tractographie en IRM) supérieure par rapport à des sujets sains (Gallea et al., 2013). Enfin, à la suite d'une lésion cérébrale unilatérale en période périnatale (*i.e.*, paralysie cérébrale), l'exacerbation des MM lors d'un mouvement du membre hémiparétique a également pu être associée à une préservation anormale du faisceau ipsilatéral de l'hémisphère non affecté (Cincotta & Ziemann, 2008 ; H.-C. Kuo, Friel, & Gordon, 2018 ; Riddell et al., 2019 ; Staudt, 2002).

L'hypothèse de l'implication de ramifications aberrantes au niveau de la moelle épinière

Enfin, il a également été proposé que des ramifications aberrantes des axones du FCS au niveau de la moelle épinière puissent être à l'origine des MM (Figure 2.1 E). Cette hypothèse a pu être mise en avant notamment dans le cas de pathologies congénitales où les MM sont exacerbés telles que l'hémiplégie congénitale ou encore le syndrome de Klippel-Feil (Carson, 2005 ; Cincotta & Ziemann, 2008 ; Welniarz et al., 2015). La mise en place de ces ramifications aberrantes au niveau de la moelle épinière pourrait ainsi résulter de mécanismes de plasticité neuronale à la suite d'une lésion précoce ou encore d'une guidance anormale du FCS au cours du développement du fait de certaines mutations génétiques (Welniarz et al., 2017).

En résumé

- La réalisation d'un mouvement unimanuel nécessite la mise en jeu de différentes interactions inter- et intra hémisphériques impliquant à la fois des zones motrices et prémotrices dans le but de restreindre l'activité du M₁ ipsilatéral et limiter ainsi l'apparition de MM sur la main non active.
- L'apparition de MM sur la main non active pourrait résulter d'une activation anormale du M₁ ipsilatéral à la suite d'une facilitation transcalleuse ou d'une transmission anormale du programme moteur issu des aires motrices secondaires (aire motrice supplémentaire et cortex prémoteur dorsal).
- Une décussation atypique du faisceau corticospinal (FCS) pourrait également sous-tendre l'apparition des MM dans le cas d'une préservation anormale des fibres ipsilatérales non croisées ou de la présence de ramifications aberrantes des axones du FCS au niveau de la moelle épinière.

Chapitre 3

Asymétrie des mouvements miroirs

Différents facteurs semblent moduler le degré de MM entre les membres droit et gauche. Ainsi, la dominance manuelle ou encore certaines conditions pathologiques ont été mentionnées comme responsables d'une asymétrie des MM entre les deux membres. Nous allons nous intéresser ici au cas des sujets sains droitiers ainsi qu'à celui des patients hémiparétiques à la suite d'une lésion cérébrale unilatérale. Après avoir décrit les différentes observations comportementales, nous détaillerons les hypothèses cérébrales qui pourraient sous-tendre l'asymétrie des MM au sein de ces deux populations.

3.1 Le cas des sujets sains droitiers

Observations comportementales

Chez l'adulte sain droitier, la plupart des études indiquent une occurrence plus importante des MM sur la main dominante lors d'un mouvement de la main non dominante plutôt que l'inverse (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b ; Hwang, Wang, Chen, Cho, & Yeung, 2006 ; Leocani et al., 2000 ; Liederman & Foley, 1987 ; Todor & Lazarus, 1986 ; Uttner et al., 2007 ; Wolff, Gunnoe, & Cohen, 1983). En d'autres termes, la main dominante droite serait plus propice à

3. ASYMÉTRIE DES MOUVEMENTS MIROIRS

être activée involontairement lorsque la main non dominante gauche réalise un mouvement volontaire. Comme le proposent Todor et Lazarus (1986), une telle asymétrie des MM entre la main droite et gauche chez les sujets droitiers pourrait être liée à des différences dans le contrôle hémisphérique de chaque main. Ces auteurs font l'hypothèse que l'utilisation privilégiée de la main dominante droite conduirait au développement d'activations corticales plus affinées et moins diffuses au sein de l'hémisphère gauche. A l'inverse, la réalisation d'un mouvement avec la main non-dominante gauche, connue pour être moins efficace, impliquerait un réseau cortical plus diffus, conduisant alors à l'apparition plus marquée de MM sur la main droite (Todor & Lazarus, 1986). Ces auteurs font également l'hypothèse que l'augmentation des expériences sensorimotrices avec la main droite au cours du développement sous-tendrait le processus de latéralisation cérébrale rendant ainsi l'hémisphère dominant plus apte à inhiber les MM du membre non-dominant (Todor & Lazarus, 1986). Ce postulat est corroboré par une étude récente qui montre une augmentation progressive de la capacité à inhiber la main gauche lors d'une tâche de tapping de la main dominante chez l'enfant droitier entre 7 et 10 ans (Tallet et al., 2013). Enfin, d'autres travaux semblent également confirmer que les processus inhibiteurs sont d'autant plus efficaces que les effecteurs mis en jeu sont fréquemment utilisés et performants. Plusieurs études retrouvent par exemple plus de MM sur le doigt controlatéral lors d'un mouvement unimanuel impliquant le petit doigt par rapport à l'index (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b). Les auteurs mettent ce résultat en lien avec la moindre efficacité du petit doigt caractérisée par une plus grande variabilité dans la tâche de production de force par rapport à l'index (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b).

Néanmoins, il semblerait que cette asymétrie puisse dépendre du type de tâche et des caractéristiques du mouvement (Armatas & Summers, 2001). Tandis que de nombreuses études ne retrouvent aucune différence dans l'intensité des MM entre les deux membres (Addamo et al., 2010, 2009a, 2009b ; Armatas & Summers, 2001 ; Beulé et al., 2016 ; Bodwell et al., 2003 ; Hübers et al., 2008 ; Maudrich et al., 2018, 2017 ; Mayston et al., 1999 ; Morrison et al., 2011 ;

Sehm et al., 2016 ; Uttner et al., 2005), d'autres travaux montrent, à l'inverse, une intensité plus importante des MM sur la main non dominante par rapport à la main dominante (Cernacek, 1961 ; Hoy et al., 2009). Ces derniers auteurs ont proposé différentes hypothèses explicatives au sujet de l'observation de ce pattern peu fréquent. Ainsi, dans l'étude de Cernacek (1961), le degré de production de force volontaire n'ayant pas été contrôlé entre les deux mains, il a été proposé que l'exacerbation des MM sur le membre non dominant soit liée à une production de force plus importante de la main dominante. Hoy et al. (2009) avancent quant à eux qu'une inhibition intracorticale de l'hémisphère dominant plus importante serait à l'origine de la moindre intensité des MM sur le membre dominant droit. Ces auteurs proposent que l'hémisphère dominant serait ainsi moins sensible à la facilitation transcaleuse à l'origine de l'hémisphère non dominant lors d'un mouvement avec la main gauche (Hoy et al., 2009).

Au vu de ces différents résultats contradictoires, il semblerait que les conditions exactes d'apparition de l'asymétrie des MM chez le sujet sain droitier soient encore floues.

Hypothèses cérébrales

Peu de travaux ont spécifiquement investigué les corrélats cérébraux de l'asymétrie comportementale des MM chez le sujet sain droitier. En revanche, de nombreuses études se sont intéressées aux bases cérébrales du contrôle moteur unimanuel et notamment aux asymétries dans le contrôle hémisphérique de chaque main. Ainsi, la réalisation d'un mouvement avec la main dominante ou non dominante pourrait conduire à des activations sensorimotrices ipsilatérales différentes. Enfin, cette asymétrie des activations ipsilatérales pourrait également être en lien avec des interactions interhémisphériques asymétriques.

Asymétrie des activations ipsilatérales

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation du M₁ ipsilatéral observée lors de la réalisation d'un mouvement unimanuel pourrait contribuer, au moins partiellement, à la ge-

3. ASYMÉTRIE DES MOUVEMENTS MIROIRS

nèse des MM (Carson, 2005 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). Par ailleurs, plusieurs travaux ont pu mettre en évidence que la modulation de l'activation ou de l'excitabilité du M₁ ipsilatéral dépendait de la dominance de la main impliquée dans la tâche unimanuelle chez des adultes droitiers. Ainsi, lors d'une tâche complexe de manipulation fine, l'excitabilité du M₁ ipsilatéral évaluée par TMS serait plus importante lors d'une contraction unimanuelle avec la main gauche non-dominante par rapport à la main droite dominante (Morishita et al., 2011, 2013). Ces résultats sont corroborés par d'autres études par TMS qui retrouvent une moindre facilitation du M₁ ipsilatéral lors d'un mouvement avec la main dominante par rapport à la main non-dominante (Ghacibeh et al., 2007 ; Reid & Serrien, 2014 ; F. E. van den Berg et al., 2011a ; Ziemann & Hallett, 2001). Une réduction du potentiel évoqué moteur (PEM) issu du M₁ ipsilatéral a même été retrouvée plus marquée lorsque le sujet réalisait un mouvement avec sa main droite dominante par rapport à l'inverse (Leocani et al., 2000). D'autres études en IRMf ont confirmé que chez les sujets droitiers, les mouvements de la main droite produisaient une activation plus importante dans l'hémisphère gauche et une activation ipsilatérale inférieure comparativement aux mouvements de la main gauche qui provoquaient une activation ipsilatérale supérieure (Agnew, Zeffiro, & Eden, 2004 ; Gut et al., 2007 ; Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011). De plus, d'autres études en IRMf et en EEG ont également montré une asymétrie hémisphérique chez des sujets droitiers avec une activation bilatérale des zones sensorimotrices observée lors d'un mouvement unimanuel gauche et une activation entièrement, ou presque, controlatérale lors d'un mouvement unimanuel droit (Gross et al., 2005 ; Haaland, Elsinger, Mayer, Durgerian, & Rao, 2004 ; Hanakawa, Parikh, Bruno, & Hallett, 2005 ; S.-G. Kim et al., 1993 ; Kobayashi, 2003 ; Koenke, Lutz, Wüstenberg, & Jäncke, 2004 ; Singh et al., 1998 ; Theorin & Johansson, 2007). De façon similaire, d'autres travaux en IRMf retrouvent cette asymétrie avec une désactivation ipsilatérale plus marquée lors d'un mouvement avec la main dominante droite par rapport à celle observée lors d'un mouvement avec la main non dominante gauche (Hayashi et al., 2008 ; Newton et al.,

2005 ; Tzourio-Mazoyer et al., 2015). Il est intéressant de noter que dans les différentes études par IRMf, l'asymétrie des activations cérébrales ipsilatérales observées entre un mouvement de la main dominante et non dominante ne se limitent pas au M₁ et incluent souvent des régions prémotrices telles que l'AMS et le PMd (*e.g.*, Haaland et al., 2004 ; Koeneke et al., 2004 ; Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011). Particulièrement observée lors de la réalisation de tâches motrices complexes (Haaland et al., 2004 ; Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011), l'activation asymétrique de ces régions prémotrices pourrait refléter la dominance de l'hémisphère gauche dans le contrôle moteur mais également le rôle de ces régions cérébrales dans la restriction de l'activité du M₁ ipsilatéral en vue de limiter les MM (Verstynen & Ivry, 2011).

Bien que l'asymétrie des activations ipsilatérales ne soit pas toujours mise en évidence (Huang, Harrington, Paulson, Weisend, & Lee, 2004 ; Stinear, Walker, & Byblow, 2001), ces différents résultats suggèrent que l'activation du M₁ ipsilatéral lors d'un mouvement unimanuel pourrait être contrecarrée par des processus inhibiteurs et que ces processus pourraient également être plus efficaces dans le cas d'un mouvement avec la main dominante droite. Ainsi, ces résultats pourraient rendre compte de l'asymétrie comportementale des MM rapportée chez les sujets sains droitiers à savoir une exacerbation des MM sur la main dominante droite lors d'un mouvement de la main non dominante gauche plutôt que l'inverse.

Asymétrie des processus d'inhibition interhémisphérique ?

Comme cela a été mentionné plus haut, l'asymétrie des activations du M₁ ipsilatéral observée entre un mouvement de la main dominante et celui de la main non dominante pourrait être en lien avec des processus d'inhibition interhémisphérique également asymétriques. En effet, chez le sujet droitier, il a été proposé que l'hémisphère gauche dominant soit plus apte à inhiber son homologue droit non dominant plutôt que l'inverse. Cette hypothèse est étayée par des études qui retrouvent une IIH du M₁ dominant sur le M₁ non dominant plus impor-

3. ASYMÉTRIE DES MOUVEMENTS MIROIRS

tante que l'inverse que ce soit lors d'une légère contraction à 10% de MVC (Netz, Ziemann, & Hömberg, 1995) ou au repos (Bäumer et al., 2007). Ces résultats pourraient ainsi rendre compte de la moindre occurrence des MM sur le membre non dominant lors d'un mouvement avec le membre dominant (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b ; Hwang et al., 2006 ; Liederman & Foley, 1987 ; Todor & Lazarus, 1986 ; Uttner et al., 2007 ; Wolff et al., 1983). En revanche, d'autres travaux ne retrouvent pas cette asymétrie d'IIH au repos (De Gennaro, Bertini, et al., 2004 ; De Gennaro, Cristiani, et al., 2004 ; Nelson et al., 2009 ; Salerno & Georgesco, 1996 ; Sattler et al., 2012 ; Uehara et al., 2014 ; F. E. van den Berg et al., 2011b) ou durant une contraction unimanuelle isométrique ou de tenue de stylo (Nelson et al., 2009 ; Sattler et al., 2012 ; Uehara et al., 2014). Enfin, une autre étude évaluant l'IIH par une mesure de la période de silence ipsilatérale lors de contractions bimanuelles n'a également retrouvé aucune asymétrie (Davidson & Tremblay, 2013). Au vu de ces résultats contradictoires, il a été proposé que l'asymétrie des interactions interhémisphériques inhibitrices puisse survenir lors de la préparation d'un mouvement volontaire unilatéral plutôt que lors de sa réalisation (Nelson et al., 2009). De façon intéressante, Duque et al. (2007) retrouvent une asymétrie dans l'IIH ciblant le M₁ controlatéral au mouvement en période de préparation d'un mouvement avec la main droite ou gauche. Proche du début d'un mouvement avec la main droite dominante, l'IIH ciblant le M₁ controlatéral (dominant) diminue alors qu'elle reste stable vers le M₁ ipsilatéral (non dominant). En revanche, proche du début d'un mouvement avec la main gauche non dominante, l'IIH reste forte dans les deux sens (Duque et al., 2007). Il n'y a donc pas, à proprement parler, d'asymétrie de l'IIH ciblant le M₁ ipsilatéral entre un mouvement de la main droite et celui de la main gauche mais une asymétrie dans l'IIH ciblant le M₁ controlatéral. Dans l'ensemble, la résultante de la balance d'IIH entre les deux M₁ favoriserait une inhibition préférentiellement dirigée vers le M₁ ipsilatéral lors d'un mouvement avec la main droite dominante (Duque et al., 2007). Cette modulation spécifique de l'IIH lors d'un mouvement avec la main droite dominante pourrait ainsi prévenir l'apparition de MM sur la main gauche tout

en favorisant un meilleur contrôle moteur de la main dominante droite (Duque et al., 2007).

3.2 Le cas des patients cérébro-lésés

Observations comportementales

Bien que cela ne soit pas systématique (Uttner et al., 2005), de nombreux travaux soulignent la présence exagérée de MM chez les patients hémiparétiques à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un traumatisme crânien (Cernacek, 1961; Chaco & Blank, 1974; Ejaz et al., 2018; Hwang et al., 2005; Y. Kim et al., 2015; Y.-H. Kim et al., 2003; Lazarus, 1992; Nelles, Cramer, Schaechter, Kaplan, & Finklestein, 1998; Seo, 2013). La plupart des études indiquent que les MM, bien que pouvant être présents sur les deux membres, sont retrouvés de façon plus importante sur le membre non parétique (Ejaz et al., 2018; Y.-H. Kim et al., 2003; Lazarus, 1992; Nelles et al., 1998; Seo, 2013; Uttner et al., 2005; Wittenberg et al., 2000). Cependant, certains travaux moins nombreux montrent le pattern inverse à savoir une exacerbation des MM sur membre parétique par rapport au membre non parétique (Chang, Durand-Sanchez, DiTommaso, & Li, 2013; Y. Kim et al., 2015). Ces auteurs expliquent leurs résultats contradictoires par le fait que la production de MM pourrait fortement varier selon le niveau de force demandé, le type de tâche mais également le degré de récupération du patient. En effet, l'étude de Nelles et al. (1998) suggère l'existence d'un lien entre le degré de MM sur le membre parétique et le niveau moteur du membre supérieur du patient, mesuré par le

3. ASYMÉTRIE DES MOUVEMENTS MIROIRS

score au Fugl Meyer Assessment¹ (partie membre supérieur). Un haut niveau de MM sur le membre parétique a été associé à de meilleures capacités motrices chez le patient post-AVC par opposition à l'absence de MM sur le membre parétique qui était en lien avec de moins bonnes capacités motrices. A l'inverse, un haut niveau de MM sur le membre non parétique a été associé à un moins bon niveau moteur tandis que l'absence de MM sur ce même membre était en lien avec de de meilleures capacités motrices (Nelles et al., 1998).

Plus récemment, des études longitudinales ont permis d'apporter de nouveaux éléments quant aux liens entre les MM observés sur les membres parétique et non parétique des patients cérébro-lésés et le degré de récupération motrice. Ainsi, une première étude de cas longitudinale chez une femme ayant subi un AVC du côté droit a fait état d'une diminution progressive des MM sur le membre non parétique pendant le processus de récupération motrice (Ohtsuka, Matsuzawa, Ishii, & Shimizu, 2015). Par ailleurs, une autre étude longitudinale récente a quantifié les MM et la fonction motrice de la main parétique chez 53 patients recrutés dans les deux premières semaines suivant leur AVC (Ejaz et al., 2018). Ces auteurs ont tout d'abord constaté une exacerbation des MM de la main non parétique deux semaines après la lésion. Au cours de l'année suivante, ces derniers diminuaient progressivement en parallèle de la récupération de la fonction de la main parétique (Figure 3.1). A l'inverse, les MM sur le membre parétique étaient initialement réduits par rapport au membre non parétique et aux sujets contrôles (Ejaz et al., 2017) puis augmentaient avec la récupération pour devenir

1. Le Fugl-Meyer Assesement (FMA) est un outil de mesure des incapacités fonctionnelles après un AVC (Fugl-Meyer, Jääskö, Leyman, Olsson, & Steglind, 1975). Il comprend cinq parties évaluant respectivement la fonction motrice, la sensibilité, l'équilibre, l'amplitude articulaire et la douleur articulaire. La partie évaluant la fonction motrice du membre supérieur (FMA-UE : Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity) est considérée comme le « *gold standard* » de l'évaluation des fonctions sensorimotrices après un AVC (Sullivan et al., 2011) et permet de déterminer la sévérité de l'AVC et de quantifier la récupération (Crow et al., 2014) tout en garantissant une bonne fidélité intra et inter-examineurs (Hernández et al., 2019). Le FM-UE comporte quatre sous-sections : (1) épaule/coude/avant bras, (2) poignet, (3) main et (4) coordination et vitesse pour un total de 33 items cotés sur une échelle ordinaire de 0 = mouvement impossible, 1 = déficience partielle et 2 = aucune déficience. Ainsi, bien qu'il n'existe pas de consensus dans la littérature sur les seuils exacts ((e.g., Woodbury,VELOZO, Richards, & Duncan, 2013 ; Woytowicz et al., 2017), le FM-UE permettrait de stratifier les patients selon un déficit moteur léger (score de 43-66), modéré (score de 29-42) ou sévère (score de 0-28) (Woytowicz et al., 2017).

rapidement similaires aux sujets contrôles (Ejaz et al., 2018).

Au vu de ces différents résultats, l'observation de MM asymétriques entre les membres parétique et non parétique semble dépendre du délai post-lésionnel ainsi que du degré de récupération motrice du patient.

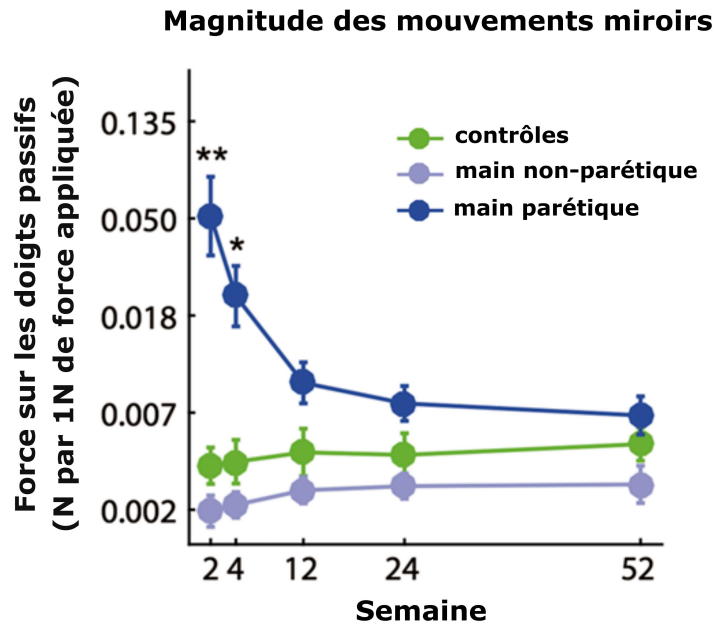


Figure 3.1. Changements longitudinaux des MM chez les sujets contrôles et les patients au cours de la première année suivant la lésion cérébrale. Les tracés du graphique renvoient à la main active. Pour les patients, les MM sont initialement exacerbés pour les doigts de la main non parétique lors de pressions actives avec les doigts de la main parétique (tracé bleue). Les MM de la main parétique lors de la tâche de pression avec la main non parétique sont également représentés (tracé violet). Adapté de Ejaz et al. (2018).

Hypothèses cérébrales

La survenue d'une lésion cérébrale unilatérale entraîne d'importantes modifications au niveau de la dynamique intra- et inter-hémisphérique. L'altération de cette dynamique cérébrale ainsi que son évolution au cours de la récupération pourrait alors rendre compte de l'asymétrie des MM observée chez les patients cérébro-lésés. Ainsi, l'exacerbation précoce des MM sur le membre non parétique lors d'un mouvement avec la main parétique (Ejaz et al.,

3. ASYMÉTRIE DES MOUVEMENTS MIROIRS

2018) pourrait venir d'une activation supplémentaire de l'hémisphère controlésionnel. En effet, des études en IRMf retrouvent des activations sensorimotrices anormalement bilatérales dans la phase subaiguë lors d'un mouvement unimanuel du membre parétique (Butefisch et al., 2005; Nair et al., 2007; N. S. Ward, 2003). Ces activations se normaliseraient avec le temps et la récupération en phase chronique vers un pattern plus controlatéral/ipsilésionnel (N. S. Ward, 2003). Cette réduction des activations bilatérales en phase chronique pourrait ainsi sous-tendre la diminution progressive des MM observée sur le membre non parétique au cours de la récupération motrice (Ejaz et al., 2018; Ohtsuka et al., 2015). En effet, différents travaux ont précédemment rapporté une corrélation entre l'activation de l'hémisphère controlésionnel et les MM observés sur le membre non parétique lors d'un mouvement avec le membre parétique (Y.-H. Kim et al., 2003; Wittenberg et al., 2000). De façon similaire, de nombreuses études par TMS ont mis en évidence une réduction de l'inhibition intracorticale au sein de l'hémisphère controlésionnel à la suite d'un AVC (Liepert, Hamzei, & Weiller, 2000; Manganotti, Acler, Zanette, Smania, & Fiaschi, 2008; Manganotti et al., 2002; Shimizu et al., 2002). De plus, cette inhibition intracorticale réduite a été observée précocement avant de se normaliser avec le temps en fonction de la récupération motrice des patients (Manganotti et al., 2008, 2002). Ainsi, cette désinhibition de l'hémisphère controlésionnel pourrait être liée à une moindre activité du système GABA-ergique (Liepert et al., 2000) de même qu'à une réduction de l'IIH du M₁ lésé sur le M₁ controlésionnel (Butefisch et al., 2008; Shimizu et al., 2002) favorisant alors l'émergence de MM sur le membre non parétique lors d'un mouvement avec le membre parétique. Bien que l'activation de l'hémisphère controlésionnel puisse en partie sous-tendre l'exacerbation des MM sur le membre non parétique, son rôle fonctionnel exact reste encore mal compris et fait l'objet de discussion dans la littérature (*e.g.*, Butefisch, 2015; Dodd, Nair, & Prabhakaran, 2017). Ainsi, l'implication de l'hémisphère controlésionnel lors d'un mouvement avec le membre parétique pourrait à la fois refléter une plasticité inadaptée et être la cible d'intervention thérapeutique par rTMS mais également un mécanisme com-

pensatoire dans le contrôle de la main parétique (Bueteftisch, 2015 ; Di Pino et al., 2014 ; Dodd et al., 2017).

Par ailleurs, la quantité moins importante de MM retrouvée sur le membre parétique lors de la réalisation d'un mouvement volontaire avec le membre non parétique (Ejaz et al., 2018 ; Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998 ; Seo, 2013) pourrait être sous-tendue par une IIH ciblant le M₁ lésé anormalement élevée (Duque, Hummel, et al., 2005 ; Murase et al., 2004 ; Takechi et al., 2014). En effet, Takeuchi et al. (2010) ont pu mettre en évidence une corrélation négative entre cette IIH ciblant le M₁ lésé et les MM observés sur la main parétique. De plus, il a été proposé que l'exacerbation de cette IIH ciblant le M₁ lésé ait une influence négative sur la récupération motrice (Murase et al., 2004). En lien avec cette hypothèse, une récente étude longitudinale a mis en évidence une réduction progressive de l'inhibition transcalleuse ciblant le M₁ lésé au cours de la récupération motrice (Takechi et al., 2014). Ainsi, l'émergence progressive de MM sur le membre parétique pourrait être sous-tendue par cette réduction de l'IIH ciblant le M₁ lésé et refléter une meilleure récupération motrice (Ejaz et al., 2018 ; Nelles et al., 1998).

Enfin, il est intéressant de noter qu'une récente étude longitudinale a remis en question l'origine corticale des MM observés à la suite d'une lésion cérébrale (Ejaz et al., 2018). En effet, lors d'un mouvement avec la main parétique, ces auteurs n'ont retrouvé aucune activation sensorimotrice ipsilatérale/controlésionnelle supplémentaire par rapport à des sujets sains malgré la présence exacerbée de MM sur le membre non parétique (Ejaz et al., 2018). De plus, ces auteurs ont rapporté une large distribution des MM au sein des doigts de la main non-parétique incluant des doigts homologues et hétérologues à ceux impliqués volontairement dans le mouvement. Ce pattern comportemental des MM va à l'encontre d'une origine corticale des MM pour laquelle on s'attendrait à observer une version réduite mais strictement identique du pattern du mouvement généré par la main volontairement active (Ejaz et al., 2018). Ainsi, ces auteurs ont avancé l'hypothèse d'une origine sous corticale des MM avec une implication du système réticulo-spinal. En effet, l'implication de ce système réticulo-spinal

3. ASYMÉTRIE DES MOUVEMENTS MIROIRS

pourrait être modulée à la suite de la lésion cérébrale (Xu et al., 2017), et conduire, du fait de son organisation bilatérale (Hirschauer & Buford, 2015), à l'exacerbation des MM sur la main non parétique ainsi qu'à des mouvements parasites sur la main parétique (Ejaz et al., 2018). De façon précoce, la contribution de ce système réticulo-spinal pourrait être majorée et refléter un mécanisme de contrôle compensatoire de la main parétique. Puis, au cours de la récupération, les régions corticales sensorimotrices rétabliraient une modulation correcte du tractus réticulo spinal conduisant alors à une réduction des MM sur le membre non parétique (Ejaz et al., 2018).

En résumé

- Chez l'adulte sain droitier, la main dominante droite semble plus propice à être activée involontairement lorsque la main non dominante gauche réalise un mouvement volontaire. Néanmoins, cette asymétrie des MM n'est pas retrouvée de façon systématique et pourrait dépendre du type de tâche ainsi que des caractéristiques du mouvement.
- L'asymétrie comportementale des MM chez l'adulte sain droitier pourrait être sous-tendue par des activations cérébrales ipsilatérales au mouvement également asymétriques. En effet, la réalisation d'un mouvement avec la main non dominante gauche est associée à une activation des régions motrices et prémotrices ipsilatérales plus importante que lors d'un mouvement avec la main dominante droite. Cette asymétrie cérébrale pourrait refléter la dominance de l'hémisphère gauche dans le contrôle moteur et reposer sur une plus grande efficacité des processus inhibiteurs ciblant l'hémisphère non dominant droit.
- Chez le patient cérébro-lésé, l'observation de MM asymétriques entre le membre parétique et non parétique semble dépendre du délai post-lésionnel ainsi que du degré de récupération motrice du patient. Ainsi, une exacerbation des MM sur le membre non parétique est observée dans les premiers mois post-lésionnels et semble être associée à une fonction motrice déficitaire. À l'inverse, l'apparition de MM sur le membre parétique semble survenir plus tardivement mais a été associée à de meilleures capacités motrices.
- L'asymétrie des MM entre les membres parétique et non parétique pourrait être sous-tendue par une perturbation de la dynamique cérébrale intra- et inter-hémisphérique survenant à la suite de la lésion. En effet, la réalisation d'un mouvement avec le membre parétique est associée à une majoration des activations cérébrales ipsilatérales et pourrait conduire à l'exacerbation des MM sur le membre non parétique. À l'inverse, lors d'un mouvement avec le membre non parétique, une inhibition interhémisphérique ciblant le M₁ lésé anormalement élevée pourrait limiter l'apparition de MM sur le membre parétique.

Chapitre 4

Liens entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les mouvements miroirs

Comme nous l'avons précédemment évoqué, l'observation des MM chez l'adulte sain se limite souvent à une activité électromyographique involontaire. Différents facteurs pourraient néanmoins favoriser leur apparition. Ainsi, il a été proposé que des tâches complexes impliquant un contrôle moteur fin et précis ou au contraire une fatigue musculaire importante conduiraient à l'exacerbation des MM chez l'adulte sain. Outre l'implication d'un réseau moteur étendu, il a également été proposé que des mécanismes de contrôle cognitif puissent sous-tendre la restriction des MM (Addamo et al., 2007).

Dans ce chapitre, nous commencerons par détailler les différentes observations comportementales chez le sujet sain de l'enfant à la personne âgée et dans le cas de certaines pathologies qui supportent l'idée d'un lien existant entre des mécanismes cognitifs de natures attentionnelles et exécutives et les MM.

Puis, dans une seconde partie, nous présenterons les différents travaux menés chez les sujets sains jeunes et âgés ainsi que dans le cas de certaines pathologies qui suggèrent l'existence d'un lien entre des réseaux attentionnels et exécutifs au niveau cérébral et les MM.

4.1 Observations comportementales

Il semblerait que des mécanismes de contrôle cognitif tels que les fonctions attentionnelles et exécutives (pour une description plus détaillée de ces fonctions, voir Encadré 2) puissent venir interagir avec la production de MM. Nous allons développer ici les différents éléments de la littérature en faveur de cette hypothèse. Tout d'abord, nous allons voir que la modification de la focalisation attentionnelle lors d'une tâche motrice peut moduler les MM. Puis, nous détaillerons les différentes études qui rapportent qu'une inhibition volontaire des MM est également possible. Enfin, nous décrirons les cas de certaines pathologies qui illustrent particulièrement bien l'hypothèse de ce lien entre les fonctions attentionnelles et inhibitrices et les MM.

Encadré 2 | Fonctions exécutives et attentionnelles : approche neuropsychologique

Les fonctions exécutives (FE) renvoient à un ensemble de processus de contrôle de haut niveau mis en jeu lors de la réalisation de tâches nouvelles et complexes notamment lorsque les routines d'action ou les habiletés cognitives sur-apprises deviennent insuffisantes (Diamond, 2013 ; Seron, Van der Linden, & Andrès, 1999). Ainsi, la planification et la résolution de problèmes, les possibilités d'abstraction, le contrôle attentionnel et l'inhibition, la flexibilité cognitive ou encore les capacités de mémoire de travail (MDT) feraient partie, de manière plus ou moins consensuelle, des habiletés cognitives regroupées sous le terme de FE. Ces fonctions de haut niveau ont été associées à de larges réseaux cérébraux au sein desquels le cortex préfrontal occupe une place centrale (Bettcher et al., 2016 ; Funahashi & Andreau, 2013).

La fonction d'attention renvoie à un ensemble de processus complexes mis en jeu lors de la réalisation de différentes tâches perceptives, motrices et cognitives. Il s'agit d'une fonction multidimensionnelle nous permettant de gérer nos ressources mentales afin de traiter, d'organiser et d'extraire de nouvelles informations issues de notre environnement. De nombreux modèles ont tenté de conceptualiser cette fonction d'attention en y rattachant différentes composantes ainsi que des corrélats cérébraux sous-jacents (Corbetta & Shulman, 2002 ; Norman & Shallice, 1986 ; Posner, Sheese, Odludaş, & Tang, 2006 ; van Zomeren & Brouwer, 1994). Un des modèles particulièrement utilisé en pratique clinique est celui de van Zomeren et Brouwer (1994). Ces auteurs distinguent deux dimensions attentionnelles, la « sélectivité » et « l'intensité », dont le fonctionnement serait modulé par le système attentionnel superviseur (SAS) (Norman & Shallice, 1986). La notion de « sélectivité » correspondrait au nombre limité d'informations que l'individu peut traiter et donc à sa capacité à sélectionner les informations pertinentes. On y distingue deux composantes : (1) l'attention focalisée, qui correspond à la focalisation des ressources attentionnelles sur un stimulus pertinent, en inhibant les stimuli non pertinents et (2) l'attention divisée, qui renvoie aux capacités de partage des ressources entre plusieurs tâches ou stimuli simultanés. La notion « d'intensité » renvoie à l'état de vigilance et assure la modulation de la quantité de ressources attentionnelles dévolues à une tâche. De la même façon, deux composantes ont été proposées : (1) une dimension phasique de la vigilance ou attention préparatoire, qui renvoie à la capacité de mobiliser rapidement les ressources attentionnelles en réponse à un signal d'alerte et (2) une dimension tonique de la vigilance ou attention soutenue faisant référence à la capacité de maintenir de façon stable et efficiente son attention sur une tâche de longue durée. Enfin, le SAS assurerait la modulation de l'ensemble de ces composantes attentionnelles en permettant la mise au point de stratégies pour les tâches non routinières ainsi qu'une certaine flexibilité dans la réalisation d'une tâche lorsque le maximum des ressources attentionnelles est atteint et qu'une décision doit être prise (Norman & Shallice, 1986).

Enfin, des recouvrements importants entre les processus attentionnels et exécutifs semblent exister, ce qui rend l'évaluation de ces domaines souvent complexe compte tenu de l'aspect multidimensionnel des tests proposés mais également des processus mis en jeu (Friedman & Miyake, 2017 ; Miyake et al., 2000). En effet, les systèmes de contrôle de haut niveau tels que le système attentionnel superviseur du modèle de Norman et Shallice (1986) ou l'administrateur central du modèle de la mémoire de travail de Baddeley (2000) ont été proposés comme centraux dans le contrôle exécutif et attentionnel (Baddeley, 1996 ; Friedman & Miyake, 2017 ; Miyake et al., 2000 ; van Zomeren & Brouwer, 1994).

Dans le cadre de ce travail de thèse, outre les fonctions attentionnelles décrites précédemment (van Zomeren & Brouwer, 1994), nous porterons un intérêt tout particulier au contrôle inhibiteur en tant que FE du fait de son rôle central tant au niveau des fonctions exécutives qu'attentionnelles (Diamond, 2013).

Modulation des mouvements miroirs par une manipulation des fonctions attentionnelles

Chez des enfants d'âge scolaire, Waber, Mann, et Merola (1985) ont évalué la production de MM par le biais de différentes épreuves motrices incluant par exemple des mouvements répétés de pronosupination, de pince entre le pouce et l'index ou encore de flexion dorsale de cheville. Par la suite, ces auteurs ont également proposé aux enfants une tâche d'identification de concept visant à mesurer l'attention portée à des indices pertinents ou non (indices centrés sur la tâche ou sur l'environnement social respectivement). Les enfants les plus sensibles aux indices non pertinents lors de la tâche d'identification de concept (niveau d'attention maintenu faible) étaient ceux qui présentaient le plus de MM. Il semblerait donc que des difficultés d'attention focalisée ou une importante distractibilité puissent être liées à l'augmentation des MM chez l'enfant.

Plus récemment, Baliz et al. (2005) ont également étudié l'influence de l'attention et de l'âge sur la présence de MM chez des adultes sains de 20 à 70 ans lors d'une tâche de pression isométrique de l'index à 50% de MVC. L'orientation de l'attention des participants a été manipulée lors de certains essais par l'intermédiaire d'une stimulation tactile sur la main active ou passive. Outre l'augmentation progressive du degré de MM avec l'âge, les auteurs ont également rapporté un effet significatif de la distraction attentionnelle avec une augmentation des MM plus importante lorsque la stimulation tactile concernait la main active par rapport à la main passive ou à l'absence de stimulation (Baliz et al., 2005). Les MM étaient également majorés lorsque la stimulation tactile concernait la main passive par rapport à l'absence de stimulation (Baliz et al., 2005). Reprenant le même paradigme expérimental avec deux niveaux de force à 33% et 66% de MVC, Addamo et al. (2009b) ont également retrouvé plus de MM au sein d'un groupe de personnes âgées par rapport à un groupe d'adultes jeunes. Concernant la stimulation tactile, ces auteurs ont mis en évidence une augmentation des MM seulement au

sein du groupe de personnes âgées et lorsque la stimulation tactile était appliquée sur les deux mains ainsi que sur la main passive ou active seule par rapport à la condition sans stimulation (Addamo et al., 2009b). Cette exacerbation des MM spécifique au groupe de personnes âgées pourrait résulter d'une surcharge cognitive liée à la stimulation tactile.

Par ailleurs, Bodwell et al. (2003) ont proposé à des adultes sains d'effectuer une tâche cognitive supplémentaire durant la réalisation d'une tâche rythmique de tapping de l'index droit. En effet, les participants devaient faire la somme de nombres présentés à l'écran et la mentionner à haute voix toutes les 3 secondes (PASAT : Paced Auditory Serial Addition Task) tout en réalisant les contractions rythmiques. Ainsi, une augmentation des MM pour l'ensemble des sujets a été rapportée dans la condition de double tâche par rapport à la condition sans la PASAT (Bodwell et al., 2003).

L'ensemble de ces travaux suggèrent que le coût cognitif lié à la tâche ainsi que les capacités attentionnelles des participants peuvent influencer l'apparition des MM que ce soit chez des jeunes enfants, des adultes sains ou encore des personnes âgées.

Inhibition volontaire des mouvements miroirs liée à un entraînement ou à une focalisation attentionnelle

L'hypothèse d'un lien entre l'attention et les MM est également renforcée par les résultats d'une réduction possible des MM lorsque les participants sont invités à les inhiber volontairement et cela quel que soit leur âge. En effet, certains travaux ont cherché à vérifier si le degré de MM pouvait être modulé par un contrôle cognitif supérieur tel que l'attention focalisée. Rappelons que l'attention focalisée correspond à la focalisation des ressources attentionnelles sur un stimulus pertinent tout en inhibant les stimuli non pertinents (van Zomeran & Brouwer, 1994, pour une description plus détaillée de ces fonctions, voir Encadré 2).

Lazarus et Todor (1991) ont entraîné des enfants âgés de 6 à 16 ans à inhiber leur MM en dirigeant leur attention sur la force involontaire développée par la main passive lors d'une

4. LIENS ENTRE LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES ET LES MM

tâche de pince unimanuelle entre le pouce et l'index réalisée à 75% de MVC. Un signal sonore accompagnait la production de MM de la main passive et indiquait ainsi au participant la nécessité de les inhiber. Après entraînement, les enfants devenaient tous capables de réduire l'intensité de leur MM. De façon similaire, dans une étude longitudinale sur les MM de cinq jeunes adultes victimes d'un traumatisme crânien droit, Lazarus (1992) a montré qu'après trois jours d'entraînement où il était demandé aux participants de conserver un pourcentage de leur MVC pendant qu'un feedback de leur EMG involontaire était affiché, l'ensemble des patients ont été en mesure non seulement de réduire leurs MM, mais également de maintenir cette réduction une semaine plus tard (Lazarus, 1992).

Plus récemment, Addamo et al. (2010) ont évalué la capacité d'inhibition volontaire des MM chez 16 adultes jeunes (18-30 ans) et 16 âgés (50-80 ans) tous en bonne santé. Les participants ont effectué une tâche unilatérale de pression isométrique de l'index à 50% de MVC, tandis que la force involontaire était enregistrée sur la main controlatérale. Afin de tester les capacités d'inhibition des MM, 4 conditions ont été proposées aux participants : (1) ils n'ont pas été mis au courant de leur production de MM (ignorant), (2) ils étaient informés de leur production de MM par l'intermédiaire d'un feedback visuel, mais étaient invités à l'ignorer (informé-ignoré), (3) ils étaient invités à inhiber volontairement leurs MM avec l'aide du feedback visuel (inhibition-feedback) ou (4) en l'absence de feedback (inhibition-sans feedback). Les auteurs ont retrouvé que, par rapport aux jeunes adultes, les personnes âgées produisaient plus de MM dans toutes les conditions et de façon plus marquée pour la condition (1) où les participants n'étaient pas informés de leur production de MM (Figure 4.1). Dès lors que les participants ont été informés de leur production de MM, les deux groupes d'âge étaient tout aussi capables d'inhiber leurs MM, et cela indépendamment de la rétroaction visuelle (Figure 4.1). Ainsi, les auteurs concluent que le niveau de MM peut être modulé par un contrôle cognitif d'ordre supérieur, influencé par l'attention focalisée et cela quel que soit le groupe d'âge.

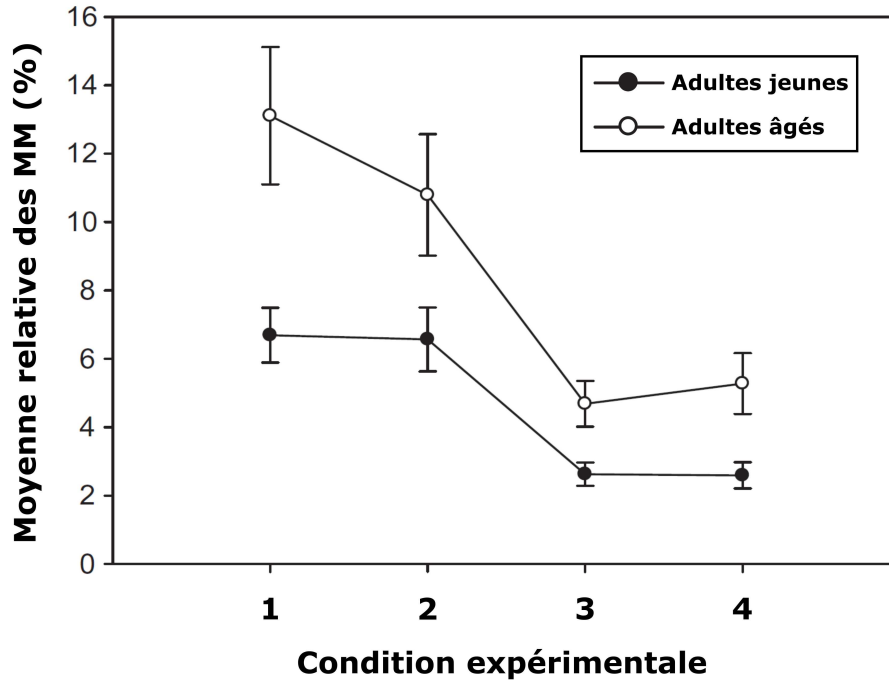


Figure 4.1. Moyenne relative des MM pour chaque groupe d'âge (points noirs pour les jeunes adultes et blancs pour les personnes âgées), lors de la tâche unilatérale de pression isométrique de l'index à 50% de MVC dans les quatre conditions expérimentales : (1) ignorant, (2) informé-ignoré, (3) inhibition-feedback et (4) inhibition-sans feedback. Adapté de Addamo et al. (2010)

L'exemple de la pathologie

Comme cela avait été initialement proposé, il semblerait que les MM soient particulièrement exacerbés dans différentes pathologies où les déficits attentionnels et exécutifs sont centraux (Waber et al., 1985). Ainsi, le cas des patients souffrant du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) paraît particulièrement bien illustrer la question du lien entre attention, inhibition et MM. Rappelons que le TDAH est caractérisé par une triade symptomatique comprenant l'inattention, l'hyperactivité ou l'agitation motrice ainsi que l'impulsivité. Plusieurs travaux retrouvent une présence excessive de MM au sein de cette pathologie par rapport à la population normale (Gaddis et al., 2015; MacNeil et al., 2011; Mostofsky, Newschaffer, & Denckla, 2003; Pitzianti et al., 2016). Cette présence anormale de MM a pu être considérée comme un signe neurologique doux reflétant l'immaturation des systèmes corticaux impliqués dans le contrôle inhibiteur (Mostofsky et al., 2003; Pasini &

4. LIENS ENTRE LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES ET LES MM

D'agati, 2009). De façon intéressante, les travaux de Mostofsky et al. (2003) vont même plus loin en suggérant que le degré de MM chez des enfants TDAH pourrait prédire leur capacité d'inhibition. Ces auteurs ont quantifié les MM par le biais d'une échelle de signes neurologiques doux, la PANESS (Physical and Neurologic Assessment of Subtle Signs, Denckla, Rudel, Chapman, & Krieger, 1985) puis ont proposé deux tâches comportementales pour évaluer les capacités d'inhibition des patients. Dans la première tâche, l'examineur présentait successivement à la fréquence d'un geste par seconde soit son poing soit son doigt au participant qui devait répondre le plus vite possible par le pattern inverse à savoir son doigt si l'examineur montrait son poing ou son poing si l'examineur montrait son doigt. La seconde tâche était réalisée les yeux fermés et consistait pour le participant à lever sa main gauche lorsque l'examineur lui touchait la main droite et sa main droite quand l'examineur lui touchait la main gauche. Ainsi, ces deux tâches permettaient d'évaluer les capacités d'inhibition d'une réponse automatique dominante chez les enfants TDAH. Ces auteurs ont pu mettre en évidence une corrélation positive entre la mesure des MM et celle du déficit d'inhibition à savoir que les patients qui avaient les moins bonnes capacités d'inhibition étaient également ceux qui avaient le plus de MM. Ces résultats suggèrent ainsi que les mécanismes neuronaux qui sous-tendent les MM et les déficits d'inhibition sont étroitement liés (Mostofsky et al., 2003). Enfin, une étude récente évaluant les MM avec la même échelle de signes neurologiques doux (Denckla et al., 1985) confirme cette hypothèse en retrouvant une association entre l'augmentation des MM et les déficits d'attention divisée et soutenue chez des enfants souffrants du TDAH (Pitzianti et al., 2016).

Enfin, d'autres pathologies semblent également indiquer l'existence d'un lien étroit entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM. En effet, d'importants déficits attentionnels et/ou exécutifs sont mentionnés dans de nombreuses pathologies également connues pour leur fréquence anormalement élevée de MM telles que la maladie de Parkinson (Chatterjee et al., 2016 ; Kudlicka, Clare, & Hindle, 2011), la schizophrénie (Bozikas, Kosmidis, Kios-

seoglou, & Karavatos, 2006 ; Hoy et al., 2009) ou encore l'accident vasculaire cérébral (Ejaz et al., 2018 ; Roussel et al., 2016).

4.2 Corrélats cérébraux attentionnels et exécutifs

Outre l'implication d'un réseau moteur étendu, différents travaux nous laissent penser que la genèse des MM pourrait également être sous-tendue par des processus attentionnels et exécutifs au niveau cérébral. En effet, chez le sujet sain jeune, plusieurs travaux mettent en lumière l'implication de certains réseaux attentionnels et/ou exécutifs lors de la production de MM ou lors de tâches complexes connues pour faciliter leur apparition. De plus, au cours du vieillissement et dans le cadre de certaines pathologies, plusieurs éléments nous suggèrent que l'exacerbation des MM pourrait en partie être sous-tendue par des processus attentionnels et exécutifs.

Au sein de la population générale, peu de travaux se sont intéressés aux corrélats cérébraux des MM au-delà du réseau moteur. Néanmoins, certaines études nous apportent des éléments intéressants. En effet, Derosière et al. (2014) ont proposé une tâche de grip unimanuel avec la main droite à 15 sujets sains dans laquelle les participants devaient maintenir une contraction pendant 30 secondes à différents niveaux de force : 5, 10, 20, 30, 40 et 50% de MVC. L'activité musculaire a été enregistrée par EMG sur la main active et passive et les activations cérébrales ont été investiguées par spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) au niveau des cortex sensorimoteurs droit et gauche ainsi que du cortex préfrontal rostral. Comme cela a déjà pu être mis en évidence dans des études en IRMf (Sehm et al., 2010 ; van Duinen et al., 2008), les auteurs retrouvent une augmentation progressive bilatérale de l'activité des cortex sensorimoteurs entre la condition à 10% et celle à 50% de MVC avec également une exacerbation des MM évalués par EMG sur la main passive dans la condition à 50% de MVC par rapport à celle à 10% de MVC (Derosière et al., 2014). L'activité du cortex préfrontal rostral augmentait

4. LIENS ENTRE LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES ET LES MM

également progressivement de façon bilatérale avec le niveau de force. Enfin, pour la condition à 50% de MVC où les MM étaient exacerbés, les auteurs ont mis en évidence que l'activité du cortex préfrontal rostral ipsilatéral à la main active (*i.e.*, droit) était supérieure à celle du controlatéral. De façon intéressante, les auteurs interprètent ce résultat comme le reflet du niveau d'attention soutenue que requiert la tâche dans cette condition à un haut niveau de force (Derosière et al., 2014). Ceci est cohérent avec les résultats d'études précédentes qui retrouvent une augmentation de l'activité de cette région lors de tâches unimanuelles fatigantes (J. Z. Liu et al., 2003 ; Mottola, Crisostomi, Ferrari, & Quaresima, 2006).

Une autre étude récente a exploré par IRM les corrélats cérébraux structurels des MM observés chez 26 adultes sains droitiers (Maudrich et al., 2018). Ces auteurs ont proposé une tâche isométrique unimanuelle de pince entre le pouce et l'index de 3 secondes réalisée à différents niveaux de force (20, 50 et 80% de MVC) et avec les mains droite et gauche. Les MM étaient quantifiés par EMG sur la main inactive. Deux corrélations négatives ont été retrouvées seulement avec les MM observés sur la main dominante droite lors d'un mouvement volontaire avec la main non dominante gauche. Ainsi, les participants avec un volume de substance grise du cortex cingulaire antérieur (CCA) gauche faible ainsi qu'une fraction d'anisotropie de la substance blanche du précuneus droit réduite avaient tendance à produire plus de MM sur la main droite. Le CCA a été associé à des mécanismes de contrôle attentionnel (Crottaz-Herbette & Menon, 2006) et semble particulièrement impliqué dans des tâches bimanuelles complexes (*i.e.*, asymétriques) en agissant sur l'AMS dans le but de supprimer la tendance par défaut à produire des mouvements miroirs (*i.e.*, symétrique) (Swinen, 2002 ; Wenderoth, Debaere, Sunaert, & Swinnen, 2005). Ainsi, les auteurs postulent que les changements structurels du CCA pourraient modifier son influence sur les régions motrices et prémotrices et faciliter la tendance à produire des MM (Maudrich et al., 2018). Cette hypothèse est corroborée par une autre étude en IRMf qui montre une augmentation de l'activité de cette zone lors d'une tâche unimanuelle similaire générant des MM (Sehm et al., 2010). Enfin, concernant

le précuneus, son implication dans des mécanismes d'inhibition proactive¹ a précédemment été mentionnée (Jaffard et al., 2008) et une activation de cette zone spécifiquement à droite a également été retrouvée seulement chez des patients Parkinsoniens qui présentaient des MM exacerbés par rapport à ceux qui n'en avaient pas (Poisson et al., 2013). Ainsi, la corrélation négative entre la fraction d'anisotropie de la substance blanche du précuneus et les MM sur la main droite suggère une association entre l'altération microstructurale du précuneus et l'augmentation des MM confirmant ainsi le rôle inhibiteur de cette structure (Maudrich et al., 2018). Enfin, il est intéressant de noter que l'association entre les MM et ces structures attentionnelles et inhibitrices a été retrouvée seulement lors de la réalisation d'un mouvement avec la main non dominante gauche. Ce résultat pourrait refléter le coût plus important d'un mouvement réalisé avec la main non dominante gauche par rapport à la droite nécessitant alors le recrutement d'un réseau plus étendu au niveau moteur, prémoteur mais également attentionnel et exécutif. Finalement, nous pourrions faire l'hypothèse que des processus attentionnels et exécutifs contribuent également à l'asymétrie comportementale des MM.

Comme cela a pu être évoqué précédemment, les MM pourraient être observés dans le cadre de tâche d'arrêt sélectif et notamment lorsque des contractions bimanuelles en phase (*i.e.*, symétriques) précèdent l'arrêt sélectif (Vardy et al., 2007). De nombreux travaux se sont intéressés aux mécanismes d'inhibition mis en jeu dans ce type de tâche (Aron, 2011 ; Duque et al., 2017). Ainsi, il a été retrouvé que l'inhibition sélective d'une réponse motrice étaient sous-tendue par un large réseau cérébral fortement latéralisé à droite et comprenant le cortex pariétal inférieur ainsi que le gyrus frontal inférieur et médian (Coxon, Stinear, & Byblow, 2009). De plus, le cortex frontal médian est plus activé lors de l'inhibition sélective d'une ré-

1. Classiquement, l'inhibition d'une réponse est évaluée au travers de paradigmes comportementaux tels que le go/no go ou le signal d'arrêt, dans lesquels le sujet doit interrompre une action en cours ou planifiée à la suite d'un signal d'arrêt, on parle alors d'inhibition réactive (Aron, 2011 ; Verbruggen & Logan, 2008). Par ailleurs, des mécanismes d'inhibition peuvent également survenir de façon anticipée avant le signal d'arrêt reflétant alors la préparation de l'interruption de la réponse. Cette inhibition dite proactive est principalement investiguée lors de paradigme d'arrêt sélectif (Aron, 2011 ; Duque et al., 2017).

4. LIENS ENTRE LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES ET LES MM

ponse par rapport à une inhibition non sélective suggérant ainsi l'implication de l'aire motrice supplémentaire et pré-supplémentaire (Coxon et al., 2009). D'autres travaux ont également exploré par EEG les modifications d'activité cérébrale (voir Encadré 3) lors d'une tâche d'inhibition sélective nécessitant l'arrêt de mouvements bimanuels symétriques pour un mouvement unimanuel chez des adultes sains jeunes (Deiber et al., 2001 ; Sallard et al., 2014 ; Tallet et al., 2009) et âgés (Sallard et al., 2016). Ainsi, une augmentation des activations (*i.e.*, désynchronisation) au niveau des régions pariétales dans la bande de fréquence alpha a pu être rapportée à la suite de l'inhibition sélective du pattern bimanuel symétrique (Deiber et al., 2001 ; Tallet et al., 2009). Il a été proposé que ces activations soient en lien avec des processus attentionnels impliqués dans la suppression de la coordination bimanuelle en phase (Tallet et al., 2009). Par ailleurs, une synchronisation post-mouvement dans la bande de fréquence beta a été observée notamment au niveau du gyrus frontal médian droit ainsi que du lobule pariétal inférieur à la suite de l'inhibition sélective du pattern bimanuel symétrique (Sallard et al., 2014, 2016). Ces activations frontales et pariétales droites pourraient ainsi refléter l'inhibition active et continue de la main stoppée afin d'éviter toute interférence avec la main active (Sallard et al., 2014).

Encadré 3 | Exploration des oscillations cérébrales par EEG

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'exploration cérébrale non invasive dans laquelle l'activité électrique du cerveau est enregistrée par l'intermédiaire d'électrodes de surfaces positionnées au niveau du cuir chevelu (scalp-EEG) ou intracrâniennes (iEEG) implantées au niveau du néocortex (electro-corticography, ECoG) ou des tissus cérébraux profonds (stereo-electro-encephalography, SEEG). L'activité électrique recueillie à la surface du scalp par l'intermédiaire de l'EEG correspondrait à des courants extracellulaires reflétant la somme des potentiels dendritiques postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs dans des milliers à des millions de cellules pyramidales alignées parallèlement (Cohen, 2017; Lopes da Silva, 2013; Olejniczak, 2006). Évoluant au cours du temps de façon non aléatoire, ces oscillations électriques ont pu être définies en différents rythmes cérébraux selon leurs caractéristiques fréquentielles particulières. Ainsi, les rythmes delta (0-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (13-30 Hz) et gamma (30-90 Hz) sont rapportés dans la littérature (Herrmann, Strüber, Helfrich, & Engel, 2016). Caractérisés par une structure spatio-temporelle complexe variant en amplitude, dans le temps et en fréquence, ces rythmes cérébraux seraient sous-tendus par les fluctuations d'excitabilité des populations de neurones sous-jacentes (Cohen, 2014, 2017). Enfin, malgré leur aspect non stationnaire, ces oscillations cérébrales ont pu être associées à divers processus cognitifs et perceptivo-moteurs en fonction de leur localisation corticale ainsi que de leur modification par rapport à un état basal (Herrmann et al., 2016). Classiquement, une réduction des oscillations cérébrales dans la bande fréquence bêta (13-30 Hz) est observée au niveau des régions sensorimotrices controlatérales lors de la préparation et réalisation d'un mouvement unilatéral (Movement-Related Beta Desynchronization, MRBD) (Gerloff et al., 1998; Stancák Jr & Pfurtscheller, 1995). Ainsi, il a été proposé que cette désynchronisation soit le reflet des activations corticales impliquées dans la réalisation d'un mouvement volontaire (Pfurtscheller, 2006; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). À l'inverse, à la suite d'un mouvement volontaire, une brusque augmentation des oscillations cérébrales bêta survient (Post-Movement Beta Rebound, PMBR) (Pfurtscheller, Stancák, & Neuper, 1996; Pfurtscheller, Zalaudek, & Neuper, 1998; Stancák Jr & Pfurtscheller, 1995) et pourrait refléter une inhibition active des processus sensorimoteurs (Engel & Fries, 2010; Solis-Escalante, Müller-Putz, Pfurtscheller, & Neuper, 2012). Par ailleurs, une diminution des oscillations alpha (8-12 Hz) (*i.e.*, désynchronisation) pourrait refléter l'activation des régions corticales sous-jacentes nécessaires à la réalisation de la tâche tandis qu'une augmentation de ces oscillations (*i.e.*, synchronisation) serait en lien avec un mécanisme de contrôle permettant l'inhibition des régions cérébrales non pertinentes (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012; Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007; Sauseng, Klimesch, Gerloff, & Hummel, 2009). Ainsi, les oscillations alpha ont été associées à des processus attentionnels impliqués dans la sélection et la suppression de l'information (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012; Klimesch et al., 2007). Enfin, ces oscillations alpha sont également connues pour être impliquées dans les processus sensorimoteurs du fait de leur réduction au niveau des régions corticales sensorimotrices lors d'un mouvement volontaire ou d'une stimulation sensorielle; on parle alors de rythme mu (Pineda, 2005; Sauseng et al., 2009). Enfin, les oscillations thêta (4-8 Hz) pourraient être impliquées dans de nombreux processus cognitifs de haut niveau tels que l'encodage et la récupération d'éléments en mémoire, la mémoire de travail, la détection de la nouveauté ou encore l'inhibition d'une réponse (Cavanagh & Frank, 2014; Huster, Enriquez-Geppert, Lavallee, Falkenstein, & Herrmann, 2013; Jacobs, Hwang, Curran, & Kahana, 2006; Klimesch, 1999; Sauseng, Griesmayr, Freunberger, & Klimesch, 2010).

Le signal EEG peut être analysé dans le domaine temporel (*e.g.*, ERP : event-related potential), fréquentiel (*e.g.*, transformation de Fourier) ou temps-fréquence (*e.g.*, transformation en ondelettes) (Cohen, 2014). De plus, de nombreuses approches de connectivité fonctionnelles peuvent également être utilisées afin d'étudier les interactions entre différentes régions cérébrales (Bastos & Schoffelen, 2016). Enfin, l'étude du couplage entre l'activité électrique cérébrale et celle émanant des muscles par l'intermédiaire d'une analyse de cohérence corticomusculaire constitue également une approche intéressante dans le domaine du contrôle moteur tant chez le sujet sain que pathologique (Bigot, Longcamp, Dal Maso, & Amarantini, 2011; J. Liu, Sheng, & Liu, 2019).

4. LIENS ENTRE LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES ET LES MM

Pris dans leur ensemble, ces différents résultats chez le jeune adulte sain suggèrent qu'un large réseau attentionnel et/ou exécutif puisse intervenir dans la régulation des MM. Cette hypothèse est également renforcée par d'autres travaux qui mettent en évidence d'importantes modifications de ces activations attentionnelles et exécutives chez la personne âgée et dans le cadre de certaines pathologies où les MM sont exacerbés. En effet, avec l'avancée en âge, les modifications structurelles et fonctionnelles des réseaux cérébraux (Seidler et al., 2010) conduisent à une diminution progressive des ressources cognitives (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013). Par ailleurs, la réalisation d'une tâche, qu'elle soit cognitive ou motrice, semble solliciter des ressources cognitives de plus en plus importantes (Grady, 2012 ; K. Z. Li & Lindenberger, 2002 ; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008 ; Seidler et al., 2010). Ainsi, lors de la réalisation d'une tâche motrice, ce contrôle cognitif exacerbé peut se traduire par des activations préfrontales supplémentaires (Seidler et al., 2010) et être considéré comme un mécanisme compensatoire en vue de maintenir une performance égale à celle des jeunes adultes (Heuninckx, Wenderoth, & Swinnen, 2008). Cependant, avec l'augmentation progressive du coût de la tâche, ce mécanisme compensatoire s'avérerait insuffisant, laissant alors apparaître une altération de la performance motrice ainsi que possiblement des MM du fait du manque de ressources cognitives disponibles pour les restreindre (Harada et al., 2013 ; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Néanmoins, à notre connaissance il n'existe pas de travaux dans la littérature ayant directement exploré le lien entre les activations attentionnelles et exécutives et le degré de MM lors de la réalisation d'une tâche motrice chez la personne âgée.

Dans le cadre de la pathologie, la présence anormale de MM chez les patients Parkinsoniens par rapport à des sujets sains (Chatterjee et al., 2016 ; Espay, 2005 ; Sharples, Almeida, & Kalmar, 2014 ; C. van den Berg, Beek, Wagenaar, & van Wieringen, 2000 ; Vidal, 2003) pourrait être sous-tendue par une altération des réseaux attentionnels et exécutifs. En effet, Poisson et al. (2013) ont exploré par IRMf les corrélats cérébraux des MM retrouvés lors d'un mouvement de la main droite affectée chez des patients Parkinsonien. Ces auteurs ont pu mettre en

évidence que la présence de MM chez les patients résultait probablement d'une combinaison entre des désactivations, révélant des mécanismes inhibiteurs déficitaires, et des activations excessives, reflétant des mécanismes compensatoires (Poisson et al., 2013). Ainsi, des régions impliquées dans les processus d'inhibition réactive² telles que le cortex préfrontal dorsolatéral et l'aire motrice pré-supplémentaire (partie antérieure de l'AMS) sont retrouvées désactivées chez les patients présentant des MM par rapport à ceux sans MM. Par ailleurs, la suractivation des deux insulas pourrait refléter un phénomène compensatoire « prokinétique » dans le but d'améliorer la performance motrice mais aussi contribuer à l'apparition de MM du fait de son implication bilatérale (Poisson et al., 2013). Enfin, la suractivation du cortex cingulaire postérieur et du précuneus, connus pour leur implication dans les processus d'inhibition proactive, pourrait refléter une tentative d'inhibition compensatoire des mouvements anormaux et involontaires des patients avec MM (Poisson et al., 2013). Cette hypothèse est cohérente avec une étude en IRMf qui retrouve une suractivation du précuneus chez des patients parkinsoniens lors de la réalisation de mouvement complexes en antiphase par rapport à des sujets sains (Wu, Wang, Hallett, Li, & Chan, 2010). Ainsi, cette suractivation pourrait refléter la mise en jeu de mécanismes attentionnel et inhibiteur dans le but de contrecarrer la propension par défaut à produire des mouvements bimanuels en miroir (*i.e.*, symétriques).

2. Comme nous avons pu le voir précédemment, l'inhibition réactive renvoie à l'interruption d'une action en cours ou planifiée à la suite d'un signal d'arrêt (Aron, 2011; Verbruggen & Logan, 2008). Par ailleurs, des mécanismes d'inhibition peuvent également survenir de façon anticipée avant le signal d'arrêt reflétant alors la préparation de l'interruption de la réponse. Cette inhibition dite proactive est principalement investiguée lors de paradigme d'arrêt sélectif (Aron, 2011; Duque et al., 2017).

En résumé

- Que ce soit chez le jeune enfant, l'adulte sain ou encore la personne âgée, la manipulation des fonctions attentionnelles durant la réalisation d'une tâche motrice pourrait augmenter le coût cognitif de la tâche et provoquer l'apparition de MM. Une inhibition volontaire des MM serait également possible par l'intermédiaire d'une focalisation attentionnelle.
- L'existence d'un lien étroit entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM est illustrée par le fait qu'une exacerbation des MM est rapportée dans de nombreuses pathologies où les déficits attentionnels et exécutifs sont majeurs.
- Outre l'implication des régions cérébrales motrices et prémotrices dans la restriction des MM, des réseaux attentionnels et exécutifs pourraient également intervenir dans le but de restreindre la tendance intrinsèque à produire des mouvements miroirs symétriques.

Deuxième partie

Problématique et hypothèses

Chez l'homme, la réalisation d'un mouvement strictement unimanuel nécessite un réseau cérébral capable de limiter l'activité neuronale au M₁ controlatéral au mouvement volontaire en contrecarrant la propension par défaut à produire des mouvements bimanuels symétriques. Ainsi, des interactions inter- et intra-hémisphériques -impliquant à la fois des zones motrices et prémotrices- permettent de restreindre l'activité du M₁ ipsilatéral au mouvement, limitant alors l'apparition de MM sur la main non active. Néanmoins, comme nous avons pu le voir, la réalisation de tâches particulièrement coûteuses chez l'adulte sain ainsi que certaines conditions pathologiques semblent conduire à l'apparition de MM. De plus, que ce soit chez l'adulte sain droitier ou le patient cérébrolésé, les MM semblent apparaître de façon asymétrique entre les deux membres. Ainsi, la réalisation d'un mouvement unilatéral avec le membre supérieur non dominant ou parétique pourrait générer plus de MM sur le membre controlatéral que lors d'un mouvement avec le membre supérieur dominant ou non parétique. Cependant, différents résultats contradictoires ont été rapportés dans la littérature et les conditions exactes d'apparition de cette asymétrie restent encore floues. Ainsi, un premier objectif de ce travail de thèse visera à ***rechercher les conditions dans lesquelles l'asymétrie comportementale des mouvements miroirs peut être mise en évidence chez le sujet sain droitier et chez le patient cérébro-lésé.*** Nous faisons l'hypothèse que l'asymétrie des MM dépend du type de tâche et des caractéristiques du mouvement. Dans le cas des patients cérébro-lésés, le degré de récupération ainsi que le délai post-lésionnel pourraient également sous-tendre l'apparition asymétrique des MM. Pour tenter de répondre à cette première question, l'asymétrie des MM a été explorée chez des sujets sains droitiers et des patients cérébro-lésés dans le cadre de 3 études. Les études 1 et 2 ont fait appel à un paradigme d'arrêt sélectif exigeant l'arrêt d'un mouvement rythmique bimanuel symétrique à faible niveau de force pour ne continuer qu'un mouvement rythmique unimanuel chez des adultes sains droitiers (étude 1) et des patients cérébro-lésés (étude 2). L'étude 2 a également permis de comparer la tâche rythmique sous-maximale avec une tâche unimanuelle maximale. Enfin, une troisième

étude a recherché l'asymétrie des MM dans deux tâches unimanuelles sous-maximales, une rythmique et l'autre non rythmique (étude 3).

Concernant les corrélats cérébraux, de nombreux éléments de la littérature suggèrent que l'asymétrie comportementale des MM chez le sujet sain droitier serait être en lien avec une asymétrie des activations cérébrales motrices. Pourtant, à ce jour, aucune étude n'a pu mettre en évidence de lien entre l'asymétrie comportementale et cérébrale des MM. De plus, la contribution de processus attentionnels et exécutifs dans l'apparition asymétrique des MM reste à ce jour inexplorée. Ainsi, un deuxième axe de ce travail de thèse consistera à **investiguer les corrélats cérébraux moteur, attentionnel et exécutif de l'asymétrie comportementale des MM chez le sujet sain droitier**. Nous faisons l'hypothèse que l'asymétrie comportementale des MM est associée à une asymétrie cérébrale au niveau des régions motrices. De plus, la réalisation d'une tâche motrice complexe pourrait, d'autant plus avec l'avancée en âge, impliquer des activations attentionnelles et exécutives limitant ainsi les ressources disponibles pour restreindre les MM. Ainsi, nous nous attendons à observer l'asymétrie des MM spécifiquement dans une tâche motrice impliquant des ressources attentionnelles et exécutives plus importantes. Pour vérifier nos hypothèses, les corrélats cérébraux moteur, attentionnel et exécutif ont été investigués par EEG dans une tâche rythmique d'arrêt sélectif (étude 1) mais également dans deux tâches unimanuelles rythmique et non rythmique chez des sujets jeunes et âgés (étude 3).

Par ailleurs, nous avons fait état dans la littérature de nombreux éléments en faveur de l'existence d'un lien entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM. En effet, que ce soit chez l'enfant, l'adulte, la personne âgée ou dans le cas de certaines pathologies, une manipulation des fonctions attentionnelles en termes de focalisation (*i.e.*, inhibition volontaire) ou de distraction permettrait respectivement une réduction ou une exacerbation des MM. Néanmoins, il n'existe pas dans la littérature d'étude établissant de lien formel entre les fonctions attentionnelles et exécutives (fonction d'inhibition notamment) et les MM que ce

soit chez l'adulte sain ou le patient cérébrolésé. Ainsi, une dernière question centrale de ce travail de thèse visera à ***vérifier si la production de mouvements miroirs chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé est liée aux fonctions attentionnelles et exécutives évaluées d'un point de vue neuropsychologique.*** Nous faisons l'hypothèse qu'avec l'avancée en âge et dans le cas de la pathologie, les MM seraient majorés et que cette augmentation soit positivement corrélée à une dégradation des fonctions attentionnelles et inhibitrices. Pour tenter de répondre à cette question, nous avons quantifié les MM lors d'une tâche rythmique sous-maximale d'arrêt sélectif et d'une tâche unimanuelle maximale chez des sujets sains et des patients cérébro-lésés (étude 2). Puis, dans cette même étude, des modèles de régression ont pu être réalisés entre le degré de MM observés lors des deux tâches motrices et les fonctions attentionnelles et exécutives préalablement évaluées au niveau neuropsychologique.

Dans la partie suivante, nous allons développer les différentes contributions expérimentales publiées ou en cours de publication qui ont pu être menées dans le cadre de ce travail de thèse et qui ont permis de répondre aux objectifs mentionnés précédemment. Les articles publiés ont été reformatés afin de correspondre au format général du manuscrit de thèse. De plus, la numérotation des figures et des tableaux présentés dans la partie suivante poursuit celle utilisée précédemment et les références bibliographiques n'apparaissent qu'à la fin du manuscrit de thèse afin d'en faciliter la lecture. Une première étude a investigué chez des adultes sains droitiers l'asymétrie comportementale des MM et les corrélats cérébraux associés au niveau moteur, attentionnel et exécutif lors d'un paradigme d'arrêt sélectif (étude 1). Puis, par le biais du même paradigme, une deuxième étude a tenté de mettre en évidence l'existence d'un lien entre les MM et les capacités attentionnelles et exécutives évaluées au niveau neuropsychologique chez des sujets sains et des patients cérébro-lésés (étude 2). Cette étude s'est également intéressée à l'asymétrie des MM notamment chez les patients cérébro-lésés. Une troisième étude visait à rechercher les conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des MM chez des sujets sains droitiers ainsi que les corrélats cérébraux

moteur, attentionnel et exécutif associés en comparant deux tâches motrices unimanuelles (rythmique versus non rythmique ; étude 3). Enfin, une dernière étude sera également présentée en annexe du fait de son éloignement avec la problématique principale de ce travail de thèse (étude 4). En effet, ce travail exploratoire visait à investiguer la présence de MM chez des patients blessés médullaires et à identifier les corrélats moteurs corticaux et corticomusculaires spécifiques à cette population par rapport à des adultes sains. L'intérêt de ce travail par rapport aux contributions expérimentales précédentes est de présenter une nouvelle approche méthodologique. En effet, nous avons étudié les interactions interhémisphériques et corticomusculaires par l'intermédiaire d'une analyse de la cohérence EEG-EEG et EEG-EMG (Bigot et al., 2011).

Troisième partie

Contributions expérimentales

Chapitre 5

Asymétries comportementale et cérébrale des MM chez des adultes sains

Contextualisation

L'objectif de cette première étude était de mettre en évidence l'asymétrie des MM chez des adultes sains droitiers par l'intermédiaire d'un paradigme d'arrêt sélectif. Les participants devaient réaliser des contractions bimanuelles rythmiques puis stopper leur main droite ou gauche pour ne continuer qu'un mouvement unimanuel. La présence de MM était alors étudiée sur la main stoppée par l'intermédiaire de l'EMG. La première hypothèse postulait qu'une exacerbation des MM devait survenir lors d'un arrêt de la main droite par rapport à un arrêt de la main gauche. Ainsi, cette asymétrie comportementale des MM chez le sujet sain droitier pourrait refléter de meilleures capacités d'inhibition sélective de la main gauche par rapport à la main droite. En ce sens, le deuxième objectif de cette étude visait à investiguer les corrélats cérébraux de l'asymétrie comportementale des MM. Ainsi, au niveau moteur, il a été proposé que l'arrêt de la main droite générerait une moindre inhibition des régions motrices gauches conduisant et conduirait à l'apparition de MM plus marquée sur la main droite. Ainsi, après

l'arrêt de la main droite, nous nous attendions à observer des activations cérébrales motrices ipsilatérales au mouvement plus marquée qu'après un arrêt de la main gauche. Enfin, des différences entre les conditions d'arrêt droit et gauche ont également été recherchées en termes d'implication de processus cognitifs de haut niveau (*i.e.*, attentionnel et exécutif). L'hypothèse était que l'arrêt de la main droite pourrait nécessiter des ressources attentionnelles et exécutives plus importantes par rapport à l'arrêt de la main gauche.

Cette première contribution expérimentale a fait l'objet de la publication de l'article suivant :

Tisseyre, J., Marquet-Doléac, J., Barral, J., Amarantini, D., & Tallet, J. (2019). Lateralized inhibition of symmetric contractions is associated with motor, attentional and executive processes. *Behavioural brain research*, 361, 65-73.

Lateralized inhibition of symmetric contractions is associated with motor, attentional and executive processes

5.1 Introduction

Most activities of daily living require unimanual or bimanual coordinated movements. Symmetrical bimanual movements represent the default coordinative behavior of the central nervous system (Kelso, 1984 ; Swinnen, 2002). This phenomenon may be related to mirror movements (MM) that are defined as involuntary contractions occurring in homologous muscles contralateral to voluntary movements, particularly in the distal upper limb muscles (Armatas et al., 1994 ; Carson, 2005 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). MM can interfere with the ability to perform complex asymmetric hand skills, particularly those requiring bimanual coordination (B. B. Bhakta, Cozens, Chamberlain, & Bamford, 2001 ; Swinnen, 2002). Various clinical populations exhibit MM, including individuals with

Huntington's or Parkinson disease, stroke, schizophrenia (Cincotta & Ziemann, 2008 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004), attention-deficit/hyperactivity disorder (D'Agati, Casarelli, Pitzianti, & Pasini, 2010 ; MacNeil et al., 2011) and developmental coordination disorder (Blais, Amarantini, Albaret, Chaix, & Tallet, 2018 ; Licari et al., 2015). The clinical significance of MM is that they can be considered as neurological soft signs that reflect underlying neurological dysfunction (*e.g.*, D'Agati et al., 2010 ; Hoy et al., 2009). In healthy population, MM are typically observed during childhood but are supposed to decrease gradually during the maturation of the central nervous system (Addamo et al., 2007 ; Mayston et al., 1999). However, mirrored electromyographic (EMG) activity can still be recorded in healthy adults during complex rhythmic tasks (Ridderikhoff et al., 2005 ; Vardy et al., 2007) or tasks requiring to perform low or high force levels (Armatas et al., 1996b ; Arányi & Rösler, 2002). MM reappear more obviously in elderly people compared to younger adults (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Koerte et al., 2010 ; Shinohara et al., 2003). According to the so-called "bilateral activation" theory (Cernacek, 1961), the mechanism underlying MM in healthy adults is transcallosal facilitation, whereby activation of the motor areas in one hemisphere during voluntary movement facilitates the activation of the same motor areas in the opposite hemisphere (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). Thus, MM in healthy adults originate in the hemisphere contralateral to the involuntary movement (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004 ; Hoy, Georgiou-Karistianis, Laycock, & Fitzgerald, 2007). On this basis, the level of MM is determined by the interactions of excitatory and inhibitory neural processes (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004 ; Hübers et al., 2008). This is consistent with electroencephalographic (EEG) studies showing that execution of unimanual movements is accompanied by bilateral motor activations over the central regions (Andres et al., 1999 ; Gerloff et al., 1998 ; Leocani, Toro, Manganotti, Zhuang, & Hallett, 1997 ; Manganotti et al., 1998). Most of studies indicate a larger occurrence of MM on the dominant hand

during voluntary movements of the non-dominant hand, in particular in right-handers (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b ; Leocani et al., 2000 ; Liederman & Foley, 1987 ; Todor & Lazarus, 1986 ; Uttner et al., 2007 ; Wolff et al., 1983). It would seem that such asymmetry of MM depends particularly on the characteristics of movement parameters (Armatas & Summers, 2001), which could explain that one study reported the reverse pattern (Cernacek, 1961) and that others failed to find differences in the extent of MM between contractions of the dominant or non-dominant hand (Addamo et al., 2010, 2009b ; Armatas & Summers, 2001 ; Maudrich et al., 2018 ; Sehm et al., 2016). As proposed by Todor and Lazarus, asymmetry of MM between right and left hands in right-handers could be related to differences between hemispheric control of each hand (Todor & Lazarus, 1986). However, the integration of neural mechanisms underlying this behavioural asymmetry remains to be fully understood. A relevant paradigm to answer this question is the switching motor task, which requires discontinuation of symmetric bimanual rhythmic movements to continue unimanual rhythmic movements with one hand (Deiber et al., 2001 ; Sallard et al., 2014 ; Tallet et al., 2013, 2009). This task evaluates MM in the sense that excitatory processes are mainly involved in symmetric bimanual movements (Serrien et al., 2003) whereas inhibitory processes would be involved for unimanual movement in order to suppress MM on the contralateral limb (Cincotta & Ziemann, 2008). At a behavioural level, in accordance with the asymmetry of MM, the study of Tallet et al. (2013) showed that right-handed children (7–10 years old) stopped their left finger better than their right one during switching task in bimanual tapping. At a neural level, a study in young adults did not find electro-cortical differences between left and right discontinuations (Deiber et al., 2001) while other EEG studies showed that the left dominant hemisphere is predominant for the motor control (Serrien, 2008 ; Serrien et al., 2003 ; Serrien & Sovijärvi-Spapé, 2013, 2015). Moreover, a global increase of attentional activations has been found independently of the hand stopped, which has been interpreted as the reflect of an “effort” of the symmetric movements (Deiber et al., 2001 ; Tallet et al., 2009). Finally,

the inhibition of symmetric movements is linked with executive control independently of the hand stopped (Tisseyre et al., 2018). This suggests that inhibition of MM induces motor, attentional and executive activations but, to date, there is no evidence of cerebral asymmetry to account for behavioural asymmetry, that is, greater MM in the right dominant hand. On this basis, we propose to use the switching motor task in order to assess the behavioural and brain electro-cortical asymmetries of MM and the related processes in right-handed healthy adults. For each limb (right and left), MM are assessed by EMG peaks on the discontinued hand after motor switching and brain activity was recorded by EEG. Previous studies on brain activity revealed reduced oscillatory activity over motor cortical areas in the beta frequency band (13–30 Hz) during voluntary contraction, which can be interpreted as an electrophysiological correlate of cortical activations involved in production of motor behavior (Gerloff et al., 1998 ; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). In addition, beta oscillatory brain activity over motor cortical areas may be involved in the active inhibition of sensorimotor processes and reflect the maintenance of the status quo (Engel & Fries, 2010 ; Rossiter, Davis, Clark, Boudrias, & Ward, 2014). Interestingly, oscillatory brain activity in the alpha frequency band (8–12 Hz) has been associated with the cortical activation level of the underlying brain areas with low power considered as cortical activation and high power as cortical deactivation or inhibition (Jensen & Mazaheri, 2010 ; Klimesch, 2012 ; Klimesch et al., 2007 ; Sauseng et al., 2009). More specifically, alpha power changes over parietal areas would be more related to cortical activation involved in attentional process and the release from inhibition (Klimesch, 2012 ; Klimesch et al., 2007). Finally, oscillatory brain activity in the theta frequency band (4–8 Hz) is increased over fronto-mesial areas during response inhibition paradigms (Huster et al., 2013) and has been proposed to reflect the cortical activation involved in cognitive control and response inhibition (Cavanagh & Frank, 2014). In order to unravel the contributions of motor, attentional and executive processes in the production of MM, post- (vs pre-) switching EEG task-related power changes are assessed in the beta, alpha and theta bands frequency over

the motor, parietal and fronto-mesial cortical areas, respectively (Cavanagh & Frank, 2014 ; Gerloff et al., 1998 ; Klimesch, 1999 ; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). We hypothesize that right-handed healthy adults will present more MM on their right limb during left unilateral voluntary contractions than the reverse, in association with lower task-related power in beta frequency band over left motor area. In alpha frequency band, we expect to find a change of the task-related power over parietal areas after transition (i.e. after discontinuation of one hand contraction). Finally, in theta frequency band, we hypothesize that task-related power over fronto-mesial areas increases after transition.

5.2 Materials and methods

Participants

Fourteen right-handed healthy adults (3 men and 11 women; mean age: 21.8 ± 1.5 years) participated in the study. All participants were right-handed as assessed by the Edinburgh inventory (Oldfield, 1971); mean laterality quotient: $90 \pm 13\%$) and had no known neurological or sensorimotor deficits. All participants were naïve about the hypothesis tested in order to avoid any strategy or attentional focus on the discontinued hand. All participants received explicit information about the experimental design and gave signed informed consent before the experimental procedures began. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and followed institutional ethics board guidelines for research on humans.

Material

Two calibrated hand dynamometers (model TSD121C; BIOPAC System, Inc., Goleta, USA) were used to record the right and left hands grip forces at 1000 Hz with MP150 system (DA100C amplifiers; BIOPAC System, Inc., Goleta, USA). Following appropriate skin preparation (Her-

mens, Freriks, Disselhorst-Klug, & Rau, 2000), surface EMG was recorded at 1024 Hz using ActiveTwo system (BioSemi instrumentation, Amsterdam, The Netherlands). BioSemi FLAT active electrodes (11 mm width, 17 mm length, 4.5 mm height) were placed on the participants' right and left forearms over bellies of flexor carpi radialis (FCR) and extensor digitorum communis (EDC), taken as representative hand and fingers flexors and extensors muscles. The reference electrode was positioned over the right elbow. EEG was recorded at 1024 Hz using a 64-channel ActiveTwo system (BioSemi instrumentation, Amsterdam, The Netherlands), with scalp electrodes arranged according to the International 10–20 system. The Presentation software (Version 14.2, Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA) was used to display the instructions and the feedback to the participants on a computer screen located 0.8 m in front of them. Force, EEG and EMG data were time-synchronized offline with TTL pulse.

Tasks and procedure

The protocol consisted in two consecutive steps during which participants sat comfortably in a dark and quiet room with their hands positioned on the dynamometers. After being familiarized with the environment, participants were required to maintain the same position (60–70 degree elbow flexion and neutral position of the forearm) during the entire experiment for standardization and to avoid EEG artifacts. The whole experiment lasted approximately two hours.

Maximal Voluntary Contractions (MVC)

To allow necessary normalization of both force and EMG data, participants were first instructed to perform three maximal unimanual power grip isometric voluntary contractions (MVC) with their right and left hands. Each contraction lasted 4 s, with 10 s rest between each contraction. After low-pass filtering at 20 Hz, MVC force value was the average force during a 2 s window in which the mean unimanual force of the three maximum voluntary contrac-

tions was the highest. The corresponding EMG activity of each muscle was considered as the maximum reference EMG value.

Switching motor task

Inspired by the switching task in Tallet et al. (2013, 2009), this task included contraction and control trials. In contraction trials, participants were asked to perform bimanual rhythmic power grip isometric contractions at 25% of previously determined MVC in synchronization with an auditory metronome (low-pitched tones: 500 Hz) with a period of 700 ms. These bilateral movements require the simultaneous rhythmic contraction of homologous hand and fingers flexors and extensors muscle groups. After varying delays (6, 7, 8, 9 or 10 low-pitched tones), the metronome tonality changed from low-pitched to high-pitched tones (*i.e.*, to 500 Hz to 4000 Hz) and participants were asked to stop selectively contractions of one hand and to continue rhythmic contractions of the other hand. Each contraction trial included 17 tones and lasted 11.9 s. Two sides of motor discontinuation were required. In the left side of discontinuation, the participants had to switch from bimanual to unimanual power grip contractions by discontinuation of the left hand when the tone of the metronome changed (see Figure 5.1 for schematic illustration). In the right side of discontinuation, they had to perform exactly the opposite task. In both conditions of discontinuation, a visual feedback of current force and target force on each hand dynamometer was displayed on the computer screen to allow participants producing the required force level. Before the beginning of the auditory metronome, an instruction informing the participant of the required side of discontinuation was presented on the screen.

In control trials, participants were asked to listen 17 tone changes of the metronome from low-pitched to high-pitched tones exactly as in contraction trials (high-pitched tones started after 6, 7, 8, 9 or 10 low-pitched tones) but without performing any contraction. A control trial was proposed after each contraction trial and the participants had to watch a video of

the visual feedback and associated 17 tones of the metronome recorded during the previous contraction trial. As described in Figure 5.1, five blocks each including 20 randomized contractions trials (10 of the left side of discontinuation and 10 of the right side of discontinuation) and 20 corresponding control trials (10 of the left side of discontinuation and 10 of the right side of discontinuation) were proposed to the participants. Overall, participants performed 100 contraction trials and 100 control trials. A familiarization phase of one contraction trial in each side of discontinuation was proposed before the beginning of the experiment. Finally, a rest period according to the participant's request was proposed between each block.

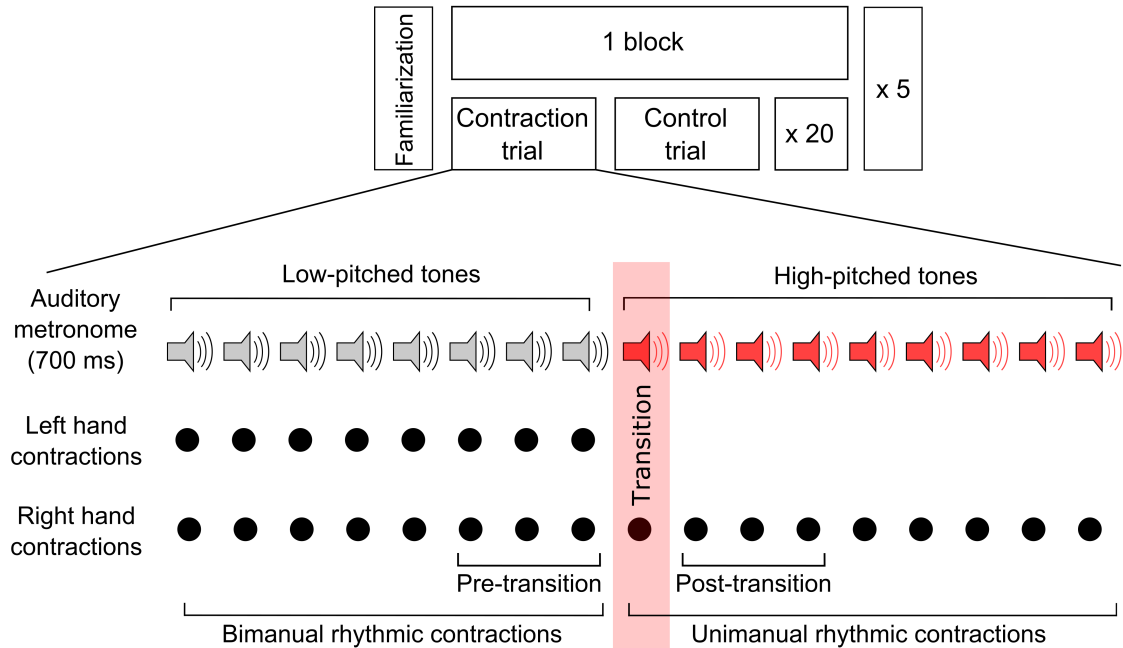


Figure 5.1. Schematic representation of the procedure of the switching motor task and one illustrative contraction trial in the left side of discontinuation. In contraction trials, after varying delays (6, 7, 8, 9 or 10 low-pitched tones), the metronome tonality changed from low-pitched (500 Hz) to high-pitched tones (4000 Hz) and participants were asked to continue rhythmic contractions of the other hand and to discontinue one hand contractions. Low and high pitched tones of the auditory metronome are respectively represented by grey and red loudspeakers. Depending on the onset of the first high-pitched tone, there were 7, 8, 9, 10 or 11 high pitched tones in one trial. Black points represent left and right rhythmic hand contractions. The red shaded area indicates the transition i.e., the time instant when the metronome changed from low to high-pitched tones. Pre and post-transition refer to the periods of interest for the analyses.

Data analysis

All processing and computations for behavioural and EEG data were performed using Matlab software (MathWorks, Natick, MA, USA). All filters were 4th-order Butterworth type filters with zero-time lag.

Experimental data preprocessing

Behavioural data: Isometric force data obtained with hand dynamometers were low-pass filtered at 20 Hz. The raw EMG were first de-noised by band-pass filtering at 10–400 Hz, then full wave rectified by taking the absolute value, and subsequently smoothed at 3 Hz to obtain the linear envelopes (Amarantini & Martin, 2004 ; Potvin, Norman, & McGill, 1996). When the instructions were not respected, trials were rejected (6% in the left side of discontinuation and 7% in the right side of discontinuation).

EEG data: Raw EEG data were 3–100 Hz band-pass filtered. Before referencing EEG signal to an average reference, visual inspection of EEG data allowed bad channels to be interpolated with EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004). Electrodes of interest have never been identified as a bad channel during this procedure. An independent component analysis was applied on the EEG data to correct blink artifacts (Delorme, Sejnowski, & Makeig, 2007) with EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004). For each trial, the continuous dataset was segmented into epochs, from –2.2 s to 2.2 s around the trigger of transition from bimanual to unimanual contractions (*i.e.*, when the metronome changed from low-pitched tones to high-pitched tones) and a baseline correction of the same duration as the epoch was applied. Finally, each epoch was visually inspected through EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) to remove epochs where EEG signals were contaminated by any artifacts (eyes movement, muscle artifacts and drifts).

Experimental data processing

Behavioural data: For each participant, the quantity and the intensity of mirror movements were respectively assessed with the number and the mean amplitude of post-transition EMG peaks on the discontinued hand for all contraction trials. If peaks were detected on both extensor and flexor muscles, only one peak was counted, corresponding to the same EMG burst. EMG peak detection was performed using the “peakdet” Matlab function (<http://www.billauer.co.il/peakdet.html>) in which “a value is considered a maximum peak if it corresponds to a local maximal value and was preceded by a value lower by a threshold value called DELTA.” For each contraction trial, DELTA for EMG peaks was set as the mean value of EMG envelope recorded during the corresponding following control trial. An example of EMG peak detection is given in Figure 5.2. Finally, the mean amplitude of EMG peaks was expressed as a mean percentage of the maximal EMG activity produced during unimanual MVC for each respective muscle. This normalization procedure allowed the comparison of the mean amplitude of EMG peaks between subjects.

EEG data: EEG signals were first transformed from amplitude-time to power-time-frequency domain using Morlet wavelet with the MATLAB package developed by Aslak Grinsted (Grinsted, Moore, & Jevrejeva, 2004) and adapted in Bigot et al. (2011). The scale resolution of the wavelet (parameter ‘nvoice’), the number of scales used in the wavelet analysis (parameter ‘J1’) and the Morlet mother wavelet parameter (parameter ‘wavenumber’) were set respectively to 7, 50 and 10 to provide a satisfactory compromise between time and resolution for the identification of oscillatory activity on the $[0.32 \times 10^{-2} : 0.23 : 79.97]$ Hz frequency range (Blais et al., 2018 ; Charissou, Amarantini, Baurès, Berton, & Vigouroux, 2017 ; Charissou, Vigouroux, Berton, & Amarantini, 2016). EEG power data were transformed using a logarithmic function in order to reduce the effects of inter-participant and inter-electrode variability in absolute power values. Time-frequency maps of task-related EEG power were

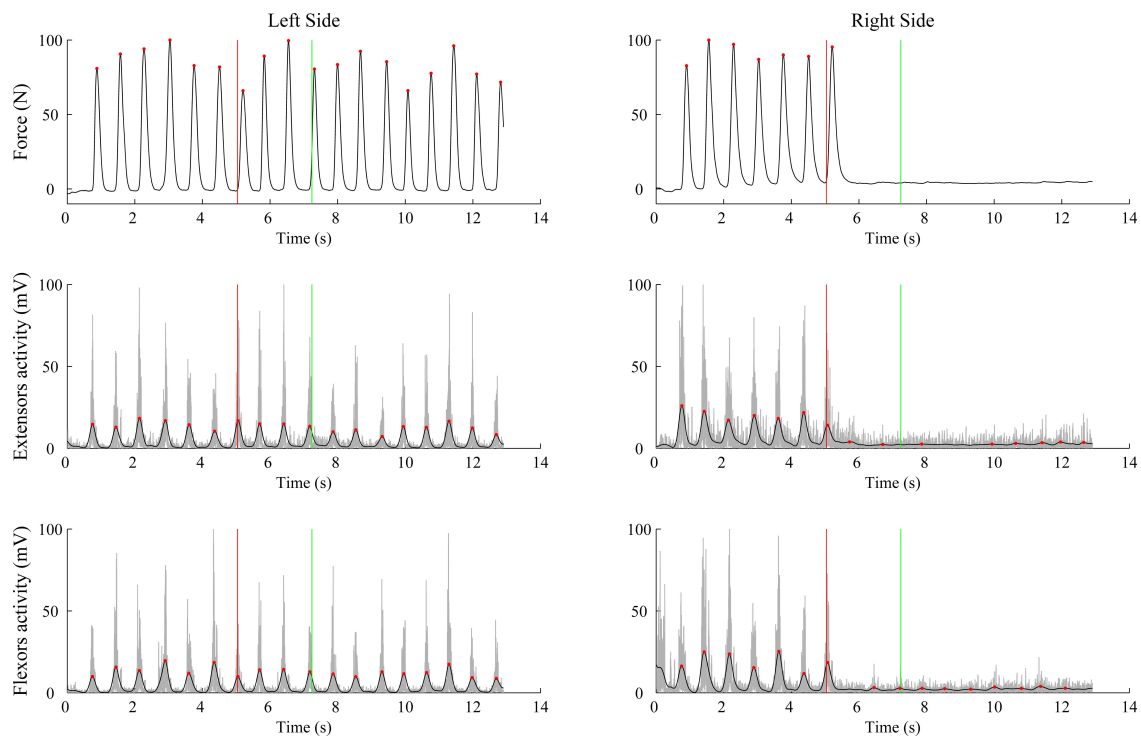


Figure 5.2. Illustration of force (upper panels) and EMG (middle and lower panels) peak detection on left and right side (left and right panels, respectively) during a representative *contractions* trial in the right side of discontinuation in a participant. On EMG graphs, gray plot represents denoised, full-wave rectified EMG and black lines linear envelopes. The vertical red lines indicate the transition i.e., the time instant when the metronome changed from low to high-pitched tones; the red points represent detected force and EMG peaks; MM were quantified over the time period of interest between the vertical red and green lines.

then obtained by subtracting power during control trials from power during contraction trials for the entire epoch from -2.2 s to 2.2 s around the trigger of transition. Based on our assumptions, previous studies and the inspection of time frequency maps, cortical activations were finally quantified through mean Task- Related Power values (TRPow) over:

- The motor areas (C3 and C4; left and right electrodes of interest, respectively) in the ‘beta’ (β : 13–30 Hz) (Andres et al., 1999 ; Tallet et al., 2009 ; Tallet, Barral, James, & Hauert, 2010). β task-related power decreases (desynchronization) can be interpreted as an electrophysiological correlate of activated cortical areas involved in production of motor behavior (Gerloff et al., 1998 ; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). β task-

related power increases (synchronization) may be involved in the active inhibition of sensorimotor processes and reflect the maintenance of the status quo (Engel & Fries, 2010 ; Rossiter et al., 2014).

- The parietal areas (P3 and P4; left and right electrodes of interest, respectively) in the ‘alpha’ frequency band (α : 8–12 Hz) (Deiber et al., 2001 ; Tallet et al., 2009, 2010). α task-related power decreases (desynchronization) may reflect cortical activations involved in attentional process and the release from inhibition (Klimesch, 1999, 2012 ; Klimesch et al., 2007).
- The fronto-mesial area (FCz) in ‘theta’ band (θ : 4–8 Hz) (Fine, Moore, & Santello, 2017 ; Nigbur, Ivanova, & Stürmer, 2011 ; Quetscher et al., 2015). θ task-related power increases (synchronization) may reflect cortical activations involved in cognitive control and response inhibition (Cavanagh & Frank, 2014 ; Huster et al., 2013).

For ‘beta’ and ‘alpha’ frequency band, TRPow quantification was performed separately over a period of 2.2 s pre- and 2.2 s post-transition. In contrast, for ‘theta’ frequency band, based on the time-frequency maps and previous studies (Fine et al., 2017 ; Nigbur et al., 2011 ; Quetscher et al., 2015), TRPow quantification was conducted over a period of 2 s pre- and 0.5 s post-transition.

Statistical analyses

Each data sample was found to be normally distributed with the Kolmogorov–Smirnov test, ranging from $d = 0.099$ to 0.219 , all $p > 0.05$. For behavioural data, in order to highlight the asymmetry of MM, two unilateral paired-samples t-tests were used to compare the average number and the average amplitude of post-transition EMG peaks on the discontinued hand between the two right and left sides of discontinuation. For EEG data, the following three repeated measures analyses of variance (ANOVA) were conducted:

- Side of electrode (2: Left vs. Right) \times Transition (2: Pre (2.2 s) vs. Post (2.2 s)) \times Side of discontinuation (2: Left vs. Right) on β TRPow over motor areas;
- Side of electrode (2: Left vs. Right) \times Transition (2: Pre (2.2 s) vs. Post (2.2 s)) \times Side of discontinuation (2: Left vs. Right) on α TRPow over parietal areas;
- Transition (2: Pre (2.2 s) vs. Post (0.5 s)) \times Side of discontinuation (2: Left vs. Right) on θ TRPow over fronto-mesial area.

Additionally, one-tailed tests were performed to compare the mean α TRPow whatever the side of discontinuation and the transition on the left and right electrodes (P3 and P4 electrodes respectively) to the reference value 0, corresponding to the control condition.

Finally, Pearson correlation tests were performed between EEG in the 'beta' frequency band and behavioural variables in order to highlight a link between brain activity and MM.

For all analyzes, the p-value threshold was set at 0.05. Tukey post hoc were performed based on significant main effects or interactions. Partial η^2 and f effect sizes were reported for significant mains effects and interactions. The Cohen's effect size (d) were also reported for significant effects.

5.3 Results

Behavioural results: quantity and intensity of MM

Statistical analyses revealed only a significant effect of Side of discontinuation on the number of EMG peaks of the discontinued hand ($t_{13} = 1.84$; $p = 0.04$; $d = 0.26$). The quantity of MM was significantly higher on the right discontinued hand (83 ± 38) during the right side of discontinuation compared to the left discontinued hand during left side of discontinuation (73 ± 39) (Figure 5.5 a). In contrast, the intensity of MM was not different between the right and the left discontinued hand ($t_{13} = 1.26$; $p = 0.11$).

EEG results

β TRPow over motor areas

ANOVA revealed a significant main effect of Transition on β TRPow in C3 and C4 electrodes ($F_{1,13} = 40.51$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.75$; f effect size = 1.76). Discontinuation of the hand led to an increase in β TRPow. Moreover, the interaction Side of electrode \times Side of discontinuation was significant on β TRPow ($F_{1,13} = 13.56$; $p = .002$; partial $\eta^2 = 0.51$; f effect size = 1.02). In the left side of discontinuation, β TRPow was greater on C4 electrode compared to C3 electrode. In contrast, in the right side of discontinuation, there was no significant difference between C4 electrode and C3 electrode (Figure 5.3 b and c). Finally, the interaction Side of electrode \times Transition \times Side of discontinuation ($F_{1,13} = 34.22$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.72$; f effect size = 1.62) was also significant on the β TRPow (Figure 5.3 a). Post-hoc analyses indicated that β TRPow increased significantly between pre and post-transition, even more for the electrode contralateral to the discontinued hand (all $p < .05$).

α TRPow over parietal areas

ANOVA revealed no effect or interaction on the α TRPow in P3 and P4 electrodes. In contrast, one-tailed tests revealed a significant negative α TRPow compared to zero in P3 ($-0.22 \pm 0.25 \mu\text{V}$; $t_{13} = -3.43$; $p = 0.004$) and P4 electrodes ($-0.23 \pm 0.23 \mu\text{V}$; $t_{13} = -3.83$; $p = 0.002$). The α TRPow is negative (desynchronized) independently of the side of discontinuation.

θ TRPow over fronto-mesial region

ANOVA revealed only a significant main effect of Transition on θ TRPow in FCz electrode ($F_{1,13} = 19.22$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.59$; f effect size = 1.21). Discontinuation of the hand led to a brief increase in θ TRPow regardless the side of discontinuation (Figure 5.4).

5. ASYMÉTRIES COMPORTEMENTALE ET CÉRÉBRALE DES MM CHEZ DES ADULTES SAINS

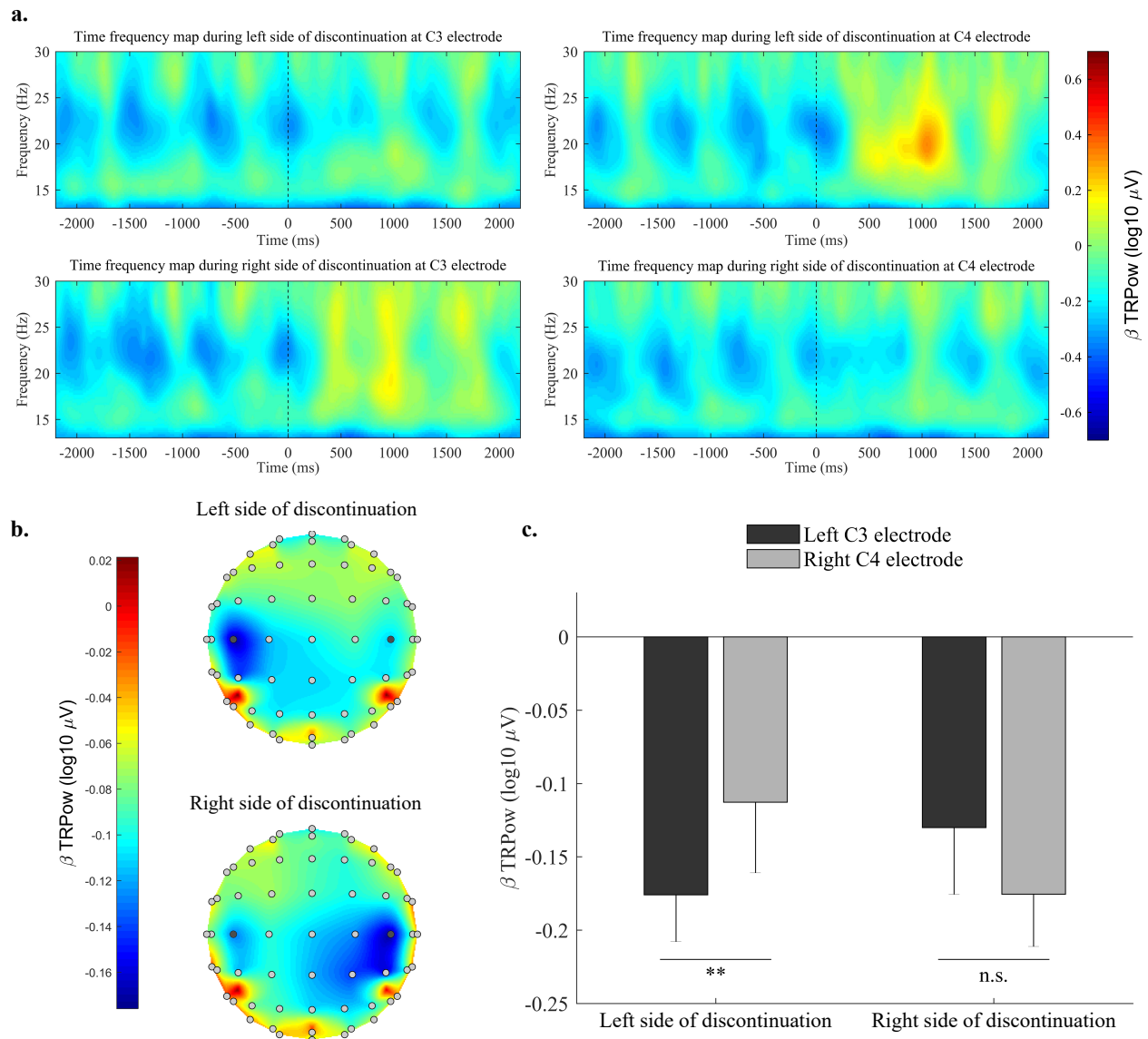


Figure 5.3. **a.** β band (13–30 Hz) time-frequency maps of TRPow pre- and post-transition in left C3 (left maps) and right C4 (right maps) electrodes during left (up maps) and right (down maps) side of discontinuation. The dashed lines at $t = 0$ represent the transition. **b.** Scalps of mean β TRPow (μ V) in the left and right side of discontinuation (top and bottom panels, respectively) regardless of the transition moment. The circles represent scalp electrodes; the filled bold circles represent the electrodes of interest: C3 (left) and C4 (right). TRPow decreases (area of activation) are coded in blue and TRPow increases are coded in red. **c.** Bar plot of mean β TRPow (μ V) in left C3 and right C4 electrode (black and gray bars respectively) during left and right side of discontinuation regardless of the transition moment. * indicates significant difference ($p < .05$); ‘n.s.’ indicates not significant. Vertical bars represent standard error of the mean.

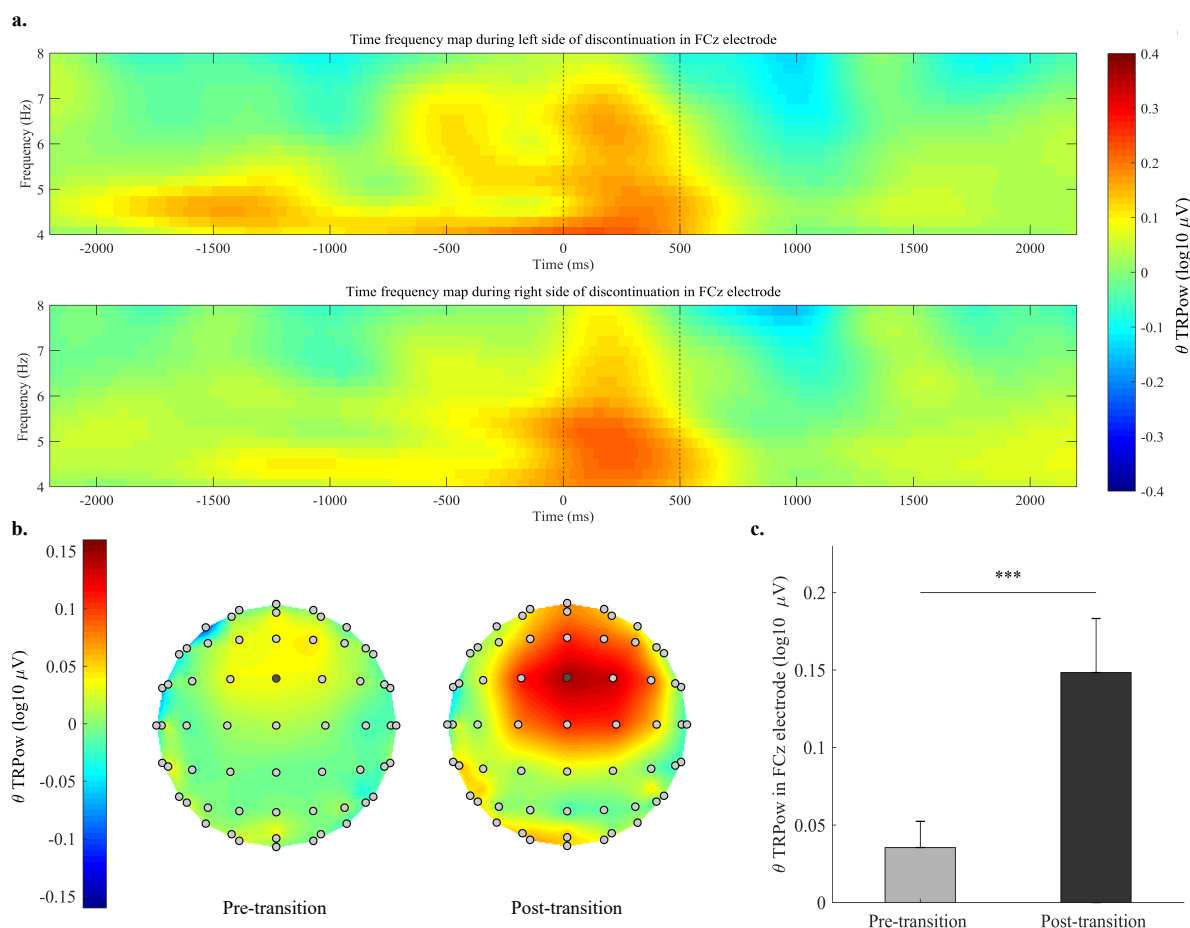


Figure 5.4. **a.** θ band (4–8 Hz) time-frequency maps of TRPw pre- and post-transition in FCz electrode during left (up maps) and right (down maps) side of discontinuation. The dashed lines at $t=0$ represent the transition and at $t = 500$ ms the end of the post-transition window of interest. **b.** Scalps of mean θ TRPw (μ V) pre- and post-transition (left and right scalp, respectively) regardless the side of discontinuation. The circles represent scalp electrodes; the filled bold circles represent the electrode of interest FCz. TRPw decreases are coded in blue and TRPw increases (area of activation) are coded in red. **c.** Bar plot of mean θ TRPw (μ V) pre- and post-transition in FCz electrode regardless the side of discontinuation. *** indicates significant difference ($p < .001$). Vertical bars represent standard error of the mean.

Correlations between neural and behavioural variables

Quantity of MM and contralateral β TRPw

In the right side of discontinuation, a significant Pearson correlation was found between the number of EMG peaks on the right discontinued hand and the mean post-transition con-

5. ASYMÉTRIES COMPORTEMENTALE ET CÉRÉBRALE DES MM CHEZ DES ADULTES SAINS

tralateral β TRPow in C3 electrode ($r = -0.48$; 95% CI $(-0.809 : 0.055)$; $r^2 = 0.239$; $p = .03$): a greater quantity of MM on the right discontinued hand was associated with a smaller contralateral β TRPow in C3 electrode (Figure 5.5 b). In contrast, in the left side of discontinuation, the quantity of MM on the left discontinued hand was not correlated with the mean post-transition contralateral β TRPow in C4 electrode ($r = -0.35$; 95% CI $(-0.747 : 0.212)$; $r^2 = 0.128$; $p = .10$). Moreover, a significant global negative Pearson correlation was found irrespective of the side of discontinuation between the number of EMG peaks on the discontinued hand (right and left) and the mean contralateral post-transition β TRPow (left C3 and right C4) ($r = -0.42$; 95% CI $(-0.690 : -0.064)$; $r^2 = 0.182$; $p = .01$). The higher quantity of MM on the discontinued hand was associated with a smaller contralateral post-transition β TRPow.

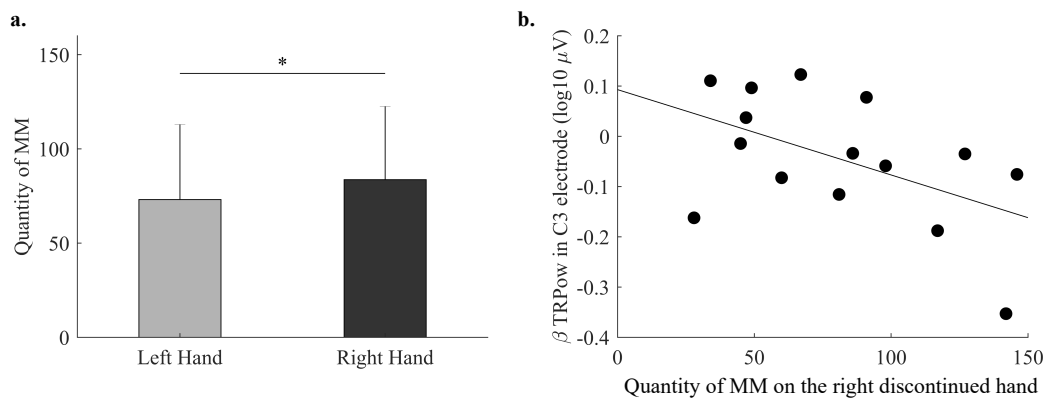


Figure 5.5. **a.** Bar plot of the quantity of MM (*i.e.*, number of EMG peaks) on the left and right discontinued hand (gray and black bars respectively). * indicates significant difference ($p < .05$); vertical bars represent standard error of the mean. **b.** Correlation between the mean post-transition contralateral β TRPow in C3 electrode and the quantity of MM on the right discontinued hand. The black line represents the best fit linear regression model ($r = -0.48$; 95% CI $(-0.809 : 0.055)$; $r^2 = 0.239$; $p = .03$).

Intensity of MM on the discontinued hand and contralateral β TRPow

No correlation was found between the mean amplitude of EMG peaks on the discontinued hand and the mean contralateral post-transition β TRPow.

5.4 Discussion

The purpose of the present study was to investigate the behavioural and cerebral asymmetries of MM in right-handed healthy adults. EMG and EEG signals were recorded during a switching motor task requiring to produce bimanual symmetric rhythmic power grip contractions and to stop selectively one hand while continuing the unimanual rhythmic contractions of the other hand. The results show (1) a behavioural asymmetry of MM with a greater quantity of MM on the dominant (right) hand during a unimanual left-hand movement, (2) a cerebral asymmetry with a greater bilateral activation over the motor regions during a unimanual left-hand movement compared to unimanual righthand movement, (3) a correlation between the quantity of MM and the contralateral cerebral motor activations and (4) no cerebral asymmetry in alpha and theta frequency bands over the parietal and frontal regions respectively. Results are discussed in terms of motor, attentional and executive processes associated to the production of asymmetric MM.

Behavioural asymmetry of MM

First, our results revealed a greater quantity of MM in the right dominant hand during unimanual left-hand movement compared to the reverse case. This result is in accordance with the theory of cortical activation proposed by Todor et Lazarus (1986) and confirms the behavioural asymmetry of MM in right-handed healthy adults already found in previous studies (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b ; Leocani et al., 2000 ; Liederman & Foley, 1987 ; Todor & Lazarus, 1986 ; Uttner et al., 2007 ; Wolff et al., 1983). In contrast, intensity of MM (amplitude of post-transition EMG peaks) was comparable between the right dominant and the left non-dominant hand. As previously suggested, the asymmetry of MM seems to depend on the characteristics of the task (Armatas & Summers, 2001) and measures (Addamo et al., 2011). Interestingly, studies reporting no difference between MM on the dominant and non-dominant

hands quantified MM as an involuntary force production or even as an apparent involuntary movement (Addamo et al., 2010, 2009b ; Armatas & Summers, 2001). Our results provide insights into how asymmetry of MM occurs in healthy adults: it can be captured appropriately through slight activations, i.e. EMG bursts, rather than force or movement.

Lateralized motor activations are associated with the production of asymmetric MM

First, switching from bimanual to unimanual rhythmic contractions was associated with an asymmetry of desynchronization in the beta frequency band over the motor regions, reflecting asymmetric motor activations (see Figure 5.3). During the left side of discontinuation, motor activation (*i.e.*, β -band desynchronization) over the right motor region was lower (less negative TRPow) than the left motor region. In contrast, during the right side of discontinuation, motor activation over the left motor region was similar to the right motor region. This persistent activity over the left motor region is related with the greater quantity of MM found in the right discontinued hand, as revealed by the significant negative correlation between the MM (number of EMG peaks) on the right discontinued hand and the mean post-transition TRPow in left C3 electrode (Figure 5.5). Higher quantity of MM in the right discontinued hand during unimanual left hand movement was associated with higher activation over left motor area. Even if the correlation is rather weak and should be confirmed through a larger sample, it supports the idea of a possible link between behavioural and cerebral asymmetry related to the production of MM. In addition, considering that beta oscillatory brain activity over motor cortical area could reflect the maintenance of a status quo (Engel & Fries, 2010) as an active inhibitory process to prevent movement (Rossiter et al., 2014), our results are consistent with the “bilateral activation” theory (Cernacek, 1961). Indeed, the cerebral asymmetry could be related to more effective inhibitory processes from the left dominant hemisphere to the right non-dominant hemisphere than the reverse (Netz et al., 1995). As suggested by the time-frequency

maps in Figure 5.3.a, it would appear that unilateral left hand contraction is associated with lower inhibition of the right hand by the left motor areas (low β -band synchronization) than unilateral right hand contraction, which is associated with greater inhibition of the left hand by the right motor areas (high β -band synchronization). Furthermore, overflow of cortical activations in the left motor region during a unimanual left movement can be explained by the left hemisphere specialization for the control of voluntary movement (Agnew et al., 2004 ; Serrien & Sovijärvi-Spapé, 2015). Neuroimaging studies confirmed that in right-handed subjects, right hand movements produce a larger activation in the left hemisphere and a lower ipsilateral activation compared to left hand movements which show a greater ipsilateral activation (Agnew et al., 2004 ; Gut et al., 2007). Moreover, using functional Magnetic Resonance Imaging (MRI) during unimanual movements in right-handers, several studies have shown hemispheric asymmetry with a bilateral activation of the sensorimotor areas during left-hand movements and an almost entirely contralateral activation during right-hand movements (Haaland et al., 2004 ; S.-G. Kim et al., 1993 ; Newton et al., 2005 ; Singh et al., 1998 ; Theorin & Johansson, 2007 ; Verstynen et al., 2005).

Non-side-specific increase in attentional and executive activations may be associated to the inhibition of symmetric movements

Firstly, regarding attentional processes, we failed to find a decrease in parietal alpha task-related power between pre- and post-transition. A desynchronization in the alpha band over the parietal regions was found during the pre and post-transition, probably reflecting general task demands and attentional processes (Klimesch, 1999 ; Klimesch et al., 2007 ; Ray & Cole, 1985) involved in selective stop task (Kenner et al., 2010 ; Klimesch, 2012 ; Klimesch et al., 2007). This result is surprising given that previous EEG studies using a selective stop task revealed a decrease of alpha power over sensorimotor and mesio-parietal areas (Deiber et al., 2001 ; Tallet et al., 2009, 2010). It is possible that strong and continuous alpha desynchronization

throughout the task (*i.e.*, pre- and post-transition) are related to the complexity of the task proposed in the present study. In fact, compared to previous studies, our paradigm required to maintain a force level at 25% of MVC by using visual feedback. This requirement could increase attentional cost both in pre- and post-transition.

About executive processes, we found an increase in cortical activity over the fronto-mesial region in theta band frequency after the transition, whatever the side of discontinuation (see Figure 5.4). In accordance with previous studies on inhibition, these activations could reflect an increase in the executive control associated with voluntary response inhibition (Cavanagh & Frank, 2014 ; Huster et al., 2013). Interestingly, an increase of power in theta frequency was reported in other response inhibition paradigms, such as no-go and stop conditions (for a review, see Huster et al., 2013). For example, Yamanaka et Yamamoto (2010) found no-go-specific power increases in the theta band. Similarly, other studies reported a greater theta power during successful response inhibition in no-go compared to go condition (Kirmizi-Aslan et al., 2006 ; Nigbur et al., 2011 ; Schmiedt-Fehr & Basar-Eroglu, 2011). In addition, it has been proposed that theta oscillations in these tasks could reflect cognitive processes such as conflict and errors monitoring or updating of the response program (Huster et al., 2013 ; Quetscher et al., 2015). Overall, these results suggest that the post-transition increase of theta band activity in fronto-mesial region is related to the response program updating in order to suppress the contralateral hand movement and the top-down processing to control if the transition is correct.

5.5 Conclusion

To our knowledge, the present study is the first to highlight a behavioural asymmetry of MM associated with cerebral asymmetry in motor activations. Using a switching motor task, this study revealed a larger quantity of MM in the dominant (right) hand when the

left hand was active than the opposite. The increased MM in the right hand correlated with contralateral activations over the left motor region, which was not the case for MM in the left hand and contralateral right motor cortex. Hence, greater MM in the right hand seems to be associated with a greater activation of the contralateral hemisphere. These results may reflect asymmetric inhibition of motor regions. In addition, a global and non-side-specific activation in alpha frequency band over parietal regions could reflect global attentional requirement to execute the task. Brief and transient non-side-specific post-transition increase in activations in theta frequency band over frontal regions could reflect inhibitory processes associated with motor discontinuation. Finally, MM could reflect hemispheric asymmetry related to motor dominance in healthy subjects or impairment of inhibitory control in clinical populations.

Synthèse de l'étude 1

Cette première étude permet de préciser les conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des mouvements miroirs chez l'adulte sain droitier ainsi que les corrélats cérébraux associés. Ainsi, par le biais d'une tâche rythmique d'arrêt sélectif, nous avons pu mettre en évidence une quantité exacerbée de MM sur le membre dominant droit des participants lors d'un mouvement unimanuel gauche par rapport au cas contraire. Un premier élément important de cette étude est que l'asymétrie comportementale des MM chez le sujet sain droitier n'est retrouvée que sur la quantité des MM (*i.e.*, nombre d'occurrence sur une période donnée) et non sur l'intensité (*i.e.*, amplitude). Cette spécificité pourrait expliquer les résultats contradictoires rapportés dans la littérature au sujet de l'asymétrie des MM chez l'adulte sain droitier. Cette étude a également permis d'explorer les corrélats cérébraux de l'asymétrie comportementale des MM. Ainsi, nous avons mis en évidence une asymétrie cérébrale motrice avec des activations ipsilatérales motrices plus importantes lors d'un mouvement unimanuel gauche que droit. De plus, cette activation ipsilatérale motrice a été corrélée à l'exacerbation des MM sur le membre dominant. Par ailleurs, tout au long de la tâche rythmique, et quel que soit le côté d'arrêt, des activations attentionnelles bilatérales ont été observées au niveau des régions pariétales. Ces activations non spécifiques pourraient refléter le coût cognitif global nécessaire à la réalisation de la tâche rythmique. Enfin, quel que soit le côté d'arrêt, de brèves activations ont été observées au niveau de la région fronto-centrale après l'arrêt de la main. Ces activations refléteraient les processus inhibiteurs impliqués dans l'arrêt de la réponse motrice. Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que l'asymétrie comportementale des MM est sous-tendue par une asymétrie cérébrale des activations ipsilatérales motrices lors de la réalisation d'une tâche rythmique d'arrêt sélectif chez l'adulte sain droitier. En revanche, les activations attentionnelles et exécutives non asymétriques semblent plutôt refléter le coût général de la tâche rythmique impliquant l'inhibition sélective d'une réponse motrice.

Chapter 6

Liens entre le profil attentionnel et exécutif et les mouvements miroirs chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé

Contextualisation

L'objectif principal de cette étude était de rechercher l'existence d'un lien entre les MM et les fonctions attentionnelles et exécutives évaluées au niveau neuropsychologique. En effet, plusieurs éléments dans la littérature nous suggèrent l'existence d'un tel lien que ce soit chez le jeune enfant, l'adulte et la personne âgées en bonne santé ou encore dans le cas de certaines conditions pathologiques. Ainsi, une focalisation attentionnelle sur les MM permettrait de les inhiber volontairement tandis qu'un détournement de l'attention durant la réalisation d'une tâche motrice conduirait à une exacerbation de ces derniers. La mise en place de ce protocole expérimental visait à évaluer les MM ainsi que le profil neuropsychologique attentionnel et exécutif au sein d'un large échantillon incluant des adultes jeune et âgés en bonne santé mais également des patients cérébro-lésés. L'objectif était d'avoir une importante variabilité tant

au niveau des MM que des capacités attentionnelles et exécutives afin de mettre en évidence un éventuel lien entre les deux. Pour ce faire, un paradigme d'arrêt sélectif similaire à l'étude 1 a été proposé afin d'évaluer les MM. Puis, l'évaluation des fonctions attentionnelles selon le modèle de van Zomeren et Brouwer (1994) a permis de préciser les capacités d'attention focalisée, divisée, préparatoire et soutenue de l'ensemble des participants. Concernant les fonctions exécutives, l'inhibition motrice et verbale ont également été évaluées. Nous nous attendions à retrouver une association significative entre les capacités attentionnelles et inhibitrices et le degré de MM de l'ensemble des participants. Ainsi, les participants avec un haut degré de MM devraient également être ceux qui présentent les capacités attentionnelles et exécutives les plus faibles.

Le deuxième objectif de cette étude visait à investiguer la présence d'une asymétrie des MM entre les membres faible (*i.e.*, parétique) et fort (*i.e.*, non parétique) en fonction du type de tâche, chez les patients cérébro-lésés. En effet, une tâche rythmique sous maximale d'arrêt sélectif ainsi qu'une tâche non rythmique maximale ont été proposées à l'ensemble des participants. L'hypothèse générale était que les MM soient majorés sur le membre fort lors d'un mouvement avec le membre faible par rapport à l'inverse. Enfin, par le biais de cette étude, nous avons également cherché à confirmer que les MM étaient exacerbés chez les patients cérébro-lésés en phase chronique par rapport à des adultes sains.

Cette deuxième contribution expérimentale a fait l'objet de la publication de l'article suivant :

Tisseyre, J., Amarantini, D., Chalard, A., Marque, P., Gasq, D., & Tallet, J. (2018). Mirror movements are linked to executive control in healthy and brain-injured adults. *Neuroscience*, 379, 246-256.

Mirror Movements are Linked to Executive Control in Healthy and Brain-injured Adults

6.1 Introduction

Mirror movements (MM) refer to the involuntary contractions occurring in homologous muscles contralateral to voluntary movements, particularly in distal upper limb muscles (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). Such contractions can interfere with the ability to perform hand tasks, especially those requiring inter-manual coordination (Swinnen, 2002). MM are normally present during childhood and disappear gradually as the central nervous system matures (Addamo et al., 2007 ; Mayston et al., 1999). They become inconspicuous in healthy adults, even though mirrored surface electromyographic (sEMG) activity can still be observed in certain conditions such as complex rhythmic tasks (Ridderikhoff et al., 2005 ; Vardy et al., 2007) or tasks requiring either low or high force levels (Armatas et al., 1996b ; Arányi & Rösler, 2002). MM reappear more obviously in elderly people compared to younger adults (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Koerte et al., 2010 ; Shinohara et al., 2003).

The age-related evolution of MM can be explained by the maturation and degeneration of the corpus callosum – a white matter structure that connects both hemispheres. According to the bilateral activation theory proposed by Cernacek (1961), the mechanism underlying MM is transcallosal facilitation, whereby activation in one hemisphere during voluntary movement facilitates activation of the same neural area in the opposite hemisphere, via the connections in the corpus callosum. According to this theory, exacerbated MM can be considered the result of altered interhemispheric inhibitory processes (Hübers et al., 2008). Persistent MM are observed in adults with pathological conditions – particularly in hemiplegic patients following a stroke or brain injury – who have unbalanced interhemispheric inhibitory pro-

cesses (Cernacek, 1961 ; Chaco & Blank, 1974 ; Chang et al., 2013 ; Hopf, Schlegel, & Lowitzsch, 1974 ; Hwang et al., 2005 ; Y. Kim et al., 2015 ; Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998 ; Netz, 1997 ; Nowak, Grefkes, Ameli, & Fink, 2009 ; Seo, 2013 ; Weiller, Ramsay, Wise, Friston, & Frackowiak, 1993). However, some authors suggest the pathological presence of MM in brain-injured patients (BIP) is not systematic and consider this symptom to be very heterogeneous (Uttner et al., 2005). Although present in both limbs, most studies show that MM are more important in the non-paretic limb when patients execute unilateral movement with their paretic limb (Chang et al., 2013 ; Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998 ; Seo, 2013). As proposed by Nelles et al. (1998), the amount of MM in the non-paretic and paretic limb are associated with different degrees of motor deficit after stroke as measured by the Fugl Meyer Assessment of the Upper Extremity (FMA-UE) (Fugl-Meyer et al., 1975). More precisely, high level of MM in the non-paretic limb was related to greater motor deficit in post-stroke patients, whereas the absence of MM in the non-paretic limb was related to better motor abilities (Nelles et al., 1998). In contrast, patients with high level of MM in the paretic limb had better motor function than patients without MM in the paretic limb (Nelles et al., 1998). However, studies failed to find any correlation between the amount of MM and the characteristics of the lesions, and the patient's sex or age (Uttner et al., 2005).

The present study aims to test the link between attentional and inhibitory functions and MM in BIP compared to healthy controls. This study is based on results of previous studies in healthy young and older adults showing that attentional and inhibitory processes are involved in the production of MM (Addamo et al., 2010, 2009a ; Baliz et al., 2005). With regard to attentional processes, Baliz et al. (2005) showed that – during a finger force task – the number of MM was significantly greater when attention was diverted. Bodwell et al. (2003) also showed a significant increase in MM intensity in healthy young and elderly adults when a cognitive distraction was applied during a unilateral finger-tapping task. With regard to inhibitory functions, Addamo et al. (2010) showed that both young and older adults were

equally able to voluntarily inhibit MM during a fingerpressing task when requested to do so. The authors concluded that MM can be modulated by higher order cognitive control, such as directed attention and inhibition. In this context, BIP may exhibit a large amount of MM due to attentional and/or inhibitory deficits that impair inhibition of MM. Many studies have found attentional and inhibition deficits in BIP (Cumming, Marshall, & Lazar, 2013 ; Leśniak, Bak, Czepiel, Seniów, & Członkowska, 2008 ; Mathias & Wheaton, 2007). These cognitive disturbances are known to limit the patients' functional recovery (Hyndman & Ashburn, 2003) and especially their motor recovery (Mullick, Subramanian, & Levin, 2015). Attentional processes have been proposed as key factors to explain the level of MM in BIP (Uttner et al., 2005). However, the authors did not test this hypothesis experimentally.

In order to determine whether there is a formal link between the level of MM and the level of attentional/inhibitory functions in healthy adults and BIP, we assessed the amount and the intensity of MM in each participant during two tasks: (1) unimanual Maximal Voluntary Contractions (MVC) task and (2) a switching motor task that requires switching from bimanual to unimanual rhythmic contractions (Tallet et al., 2013, 2009). For each limb (right and left), MM was quantified by the residual sEMG activation peaks in the stopping hand. For each participant, we also assessed a wide range of cognitive processes including different types of attention and inhibitory functions. To this purpose, we evaluated different specific functions of attention such as "alertness", "sustained attention", "focused attention" and "divided attention" (in accordance with the Van Zomerén and Brouwer model; van Zomerén & Brouwer, 1994), and also evaluated inhibitory functions with verbal and motor tasks (Stroop task and Go/No Go task respectively). We hypothesized that the level of MM (amount and intensity) is positively correlated to the attentional and inhibitory deficits of participants (healthy and brain-injured adults). Participants with the greatest attentional and inhibitory deficits should have more MM.

6.2 Experimental procedures

Participants

Twenty-four right-handed control volunteers (CTL; 15 men and nine women; mean age: 31 ± 17 years) and eight brain-injured patients (BIP; seven men and one woman; mean age: 54 ± 13 years; mean time since brain injury: 64 ± 49 months, mean FMA-UE score (max. 66): 52 ± 6 , mean Action Research Arm Test (ARAT, max. 57): 41 ± 13 , mean Erasmus modified Nottingham Sensory Assessment (EmNSA, max. 64): 56 ± 15) participated in the study. The patient characteristics are shown in Table 6.1. Patients were included if they had suffered a unilateral brain injury of vascular ($n = 7$) or traumatic origin ($n = 1$), and had the ability to perform hand-grip contractions. Exclusion criteria were subjects with spatial neglect, musculoskeletal or neurological disorders in addition to brain injury, or subjects with severe language impairment or psychiatric disorders that could interfere with the ability to follow simple verbal instructions. No participant was excluded from the study. All participants gave informed consent according to the Declaration of Helsinki recommendations for investigations with human participants, and all procedures were approved by local ethics committee and conformed to the standards set by the Declaration of Helsinki.

Neuropsychological assessment

Participants sat comfortably in a chair in front of a table and performed six neuropsychological tests in a randomized order to assess attentional and inhibitory functions in accordance with the van Zomerén et Brouwer model (1994). For tests requiring the use of only one hand, the controls and BIP were asked to perform the task with their current dominant hand. This corresponded to the non-paretic hand in seven patients and the paretic hand in one. The aim was to make the patients' performance comparable to each other and to the controls, us-

Table 6.1. Detailed characteristics of the study participants. For control volunteers, values are mean \pm standard deviation (SD)

	Number	Sex	Age (years)	Laterality quotient	Lesion side	Disease course (month)	FMA-UE (/66)	ARAT (/57)	EmNSA (/64)
CTL	n = 24	15M/9F	31 \pm 17	83 \pm 34	–	–	–	–	–
	1	F	47	–10	Left	48	55	39	62
	2	M	66	–20	Left	14	51	36	57
	3	M	59	+100	Left	27	59	55	62
BIP	4	M	52	–100	Left	43	48	–	60
	5	M	64	–100	Left	39	60	57	60
	6	M	71	+100	Right	60	44	23	19
	7	M	33	+50	Right	146	54	51	64
	8	M	41	–80	Left	132	46	29	64

ing their preferred hand for activities of daily living. Testing lasted approximately one hour and included the following tests:

- Focused attention was evaluated with the d2 test of attention (D2; Brickenkamp, 1962). This test involves simultaneous presentation of visually similar stimuli. The task involves crossing out all target characters (a “d” with a total of two dashes placed above and/or below), which are interspersed with non-target characters (a “d” with more or less than two dashes, and “p” characters with any number of dashes), in 14 successive timed trials (20 s for each trial);
- Divided attention and flexibility (labeled “executive control” in this paper) were evaluated with the Trail Making Test (TMT, versions A and B; Reitan, 1958);
- Preparatory attention was evaluated with a task adapted from the phasic alert test (Zimmermann & Fimm, 2004) under two conditions in which the participants had to respond by pressing the space bar of the keyboard as quickly as possible when a central cross appeared on a computer screen. In the “intrinsic” condition, the stimulus appeared on the screen without warning, while in the “phasic” condition, a warning tone preceded the appearance of the stimulus. The time span between the stimuli was random;

- Sustained attention was evaluated with the Continuous Performance Test (CPT; Conners (1994)). Participants were required to press the space bar as quickly as possible whenever any letter except the letter “X” appeared on the computer screen. The inter-stimulus intervals were 1, 2 and 4 s with a display time of 250 ms;
- Motor inhibition was evaluated with an auditory go/nogo task. The participants fixed a center cross on the screen while 100 beeps sounded (25% high-pitched (No Go condition), 75% low-pitched (Go condition)). Beginning with the index finger of the dominant hand pressing the left mouse button, the participants had to press the right button as quickly as possible only when the low-pitched sound was generated. The order of stimuli was randomized and the duration between two stimuli was variable;
- Verbal inhibition was evaluated with the Stroop task (Stroop, 1935).

Experimental protocol

Two isometric dynamometers (model TSD121C; Biopac System, Inc., Goleta, CA, USA) were used to record the power grip force in the right and left hands. Following appropriate skin preparation (Hermens et al., 2000), surface EMG was recorded on both sides with Biopac MP150 system (EMG-100C amplifiers, EL503 Ag–AgCl 11-mm bipolar electrodes with a maximum 2-cm spacing; Biopac System, Inc., Goleta, CA, USA) from two representative superficial anterior and posterior forearm muscles: flexor carpi radialis and extensor digitorum communis. The reference electrode was placed on the bone area of the right elbow.

Force and sEMG data were automatically synchronized in the MP150 unit, recorded at 1000 Hz with AcqKnowledge software (Biopac System, Inc., Goleta, CA, USA) and analyzed offline.

The protocol consisted of two consecutive tasks.

MVC task: the participants were instructed to perform three maximal power grip isometric voluntary contractions in both left and right unimanual conditions and in a bimanual

condition presented in a random order. In each condition, each contraction lasted 4 s, with 10-s rest between each contraction; each condition was separated by at least 1-min rest. After low-pass filtering at 20 Hz (fourth-order, zero-lag Butterworth filter), MVC force value in each condition was the average force during a 2 s window in which the force of the three maximum voluntary contractions was highest.

Switching motor task: The participants sat comfortably in front of a computer screen with their hands continuously on the dynamometers to perform power grip contractions at 25% MVC in synchronization with an auditory metronome with a period of 700 ms. Inspired by the selective stop task in Tallet et al. (2013, 2009), two sides of stopping conditions were required. In the left hand stopping condition, the participants had to switch from bimanual to unimanual power grip contractions by stopping the left hand when the metronome changed from low-pitched tones (500 Hz) to high-pitched tones (4000 Hz), while continuing contractions with the right hand in synchrony with the metronome. In the right hand stopping condition, they had to perform exactly the opposite task when the metronome changed from low-pitched tones (500 Hz) to high-pitched tones (4000 Hz). The participants were provided with visual feedback on the computer screen of current force and force target on each hand dynamometer. This feedback allowed participants to control their contractions to 25% of their MVC. Each trial included 20 tones and lasted 14 s. The metronome's tonality changed randomly after either 6 or 10 low-pitched tones. Five blocks, each consisting in two trials for each side of stopping, were undertaken by the participants with 10-s rest between trials and 2-min rest between blocks. A one-trial familiarization phase was provided for each stopping condition.

Data processing

For neuropsychological data, the following six variables were calculated to identify the participants' neuropsychological profile:

- Qualitative performance index (F% score) for D2 was used to evaluate focused atten-

tion with: $F\% \text{ score} = 100 \times \frac{\text{total number of errors}}{\text{total number of signs treated}}$;

- The difference between the completion time for part A and part B of the TMT was used to assess divided attention and flexibility;
- The difference between the “intrinsic” and the “phasic” reaction time for the phasic alert task was used to assess preparatory attention;
- Reaction time variability on the CPT was reported to evaluate sustained attention;
- The total number of errors in the auditory go/no-go task was used to assess motor inhibition;
- Interference score during the Stroop task was used to evaluate verbal inhibition.

For force and sEMG data processing, all computations were done using Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA). All filters were fourth-order zero-lag Butterworth type.

Data preprocessing: Raw isometric force data recorded with hand dynamometers were low-pass filtered at 20 Hz. Raw sEMG signals were band-pass filtered in 10–400 Hz band for denoising, and full-wave rectified by computing the absolute value. Then, the rectified sEMG signal was smoothed into a linear envelope using low-pass filtering at 3 Hz, which is within the range of appropriate cutoff frequencies to match the sEMG envelope with the net mechanical effort pattern (Amarantini & Martin, 2004 ; Potvin et al., 1996). Finally, for the switching motor task, the sEMG activity of each muscle was normalized to the maximal sEMG activity production during bimanual MVC for each respective muscle.

Detection of MM: For the unimanual MVC task, the “intensity” of MM in the resting hand was assessed for each participant with the amplitude of sEMG activity expressed as the percentage of the sEMG root mean square (RMS) activity calculated in the respective hand when it was active during unimanual MVC. For the switching motor task, the “amount” and the “intensity” of MM of the stopping hand were assessed for each participant as the average number and the average amplitude of post-switching sEMG peaks in the stopping hand, respectively. Peak detection was done using the “peakdet” Matlab function (<http://www.billauer>

[.co.il/peakdet.html](http://co.il/peakdet.html)) in which “a point is considered a maximum peak if it has the maximal value, and was preceded by a value lower by DELTA.” For sEMG peaks, DELTA was set at 1% of the corresponding maximal sEMG activity recorded during MVC. An example of the method used to detect peaks on force and sEMG data during the switching motor task is given in Figure 6.1.

Kinetic manifestation of mirror movements: For the unimanual MVC task, the involuntary force in the resting hand was quantified as the percentage of the maximum force produced in the respective hand during unimanual MVC. For the switching motor task, the involuntary force in the stopping hand was quantified with the average amplitude of post-switching force peaks. For force, peak detection was performed with DELTA set at 2% MVC.

During the switching motor task, the above-described MM assessment was performed over a 2.1 s period from the second to the fourth contraction following motor switching. The first contraction following switching was excluded from the analysis to account for the time required for the participant to apply the “stop” command.

Statistical analyses

All values were normally distributed (Kolmogorov–Smirnov test; $p > 0.05$). Variables expressed as a proportion were arcsine square root transformed before analysis (McDonald, 2009). This applied to the amplitude of sEMG activity and force production in the resting hand during the unimanual MVC task and the average amplitude of the post-switching sEMG and force peaks in the stopping hand during the switching motor task. For the statistical analysis, the paretic and non-paretic limbs of BIP corresponded to the “weak” and “strong” limbs, respectively. For CTL, the “strong” limb was the one that produced the highest force during bimanual MVC.

A multivariate analysis of covariance (MANCOVA) with age as a covariate was performed on the six neuropsychological scores to test the differences between CTL and BIP while con-

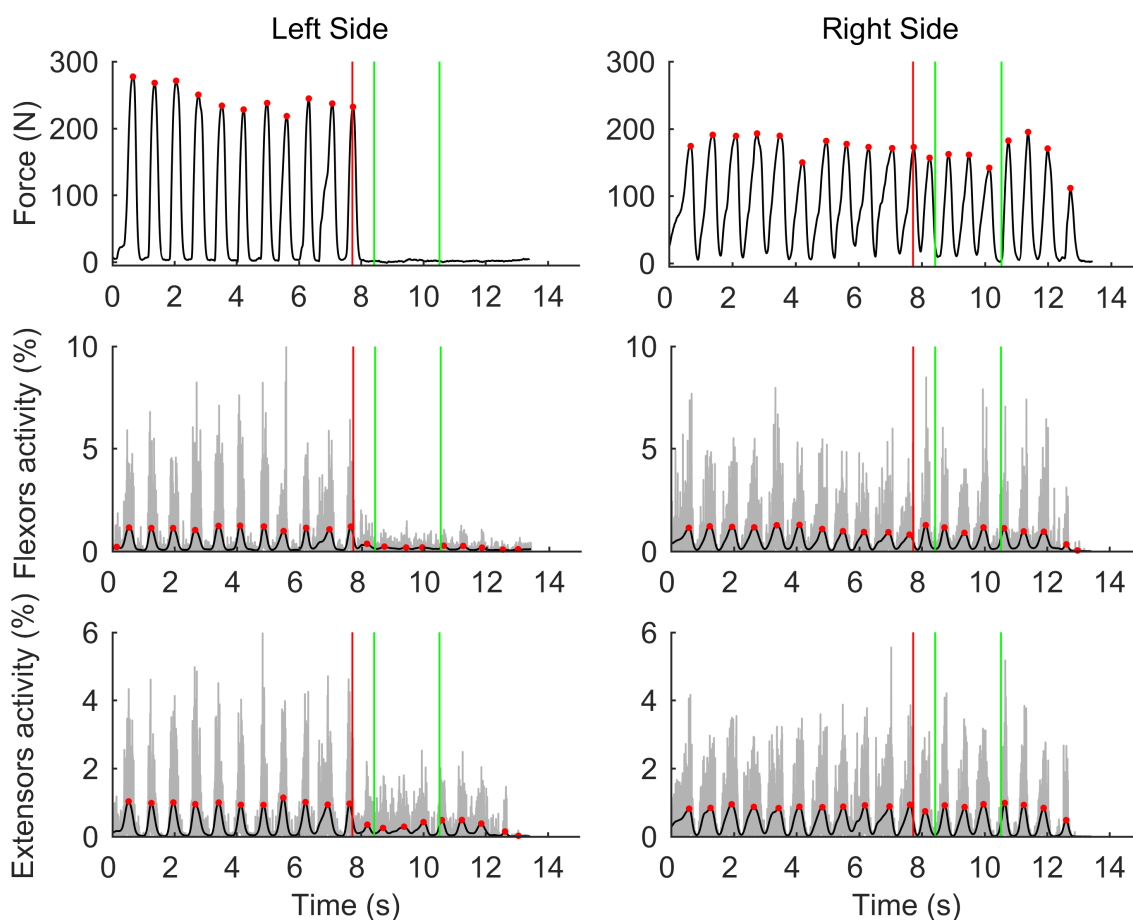


Figure 6.1. Illustration of force (upper panels) and sEMG (middle and lower panels) peak detection on left and right side (left and right panels, respectively) during a representative trial of the left hand stopping condition in a brain-injured patient. On the sEMG graphs, the gray plot corresponds to denoised, full-wave rectified sEMG. The vertical red lines indicate the transition *i.e.*, the instant when the metronome changed from low- to high-pitched tones; the red points represent detected force and sEMG peaks; the vertical green lines delimit the period of interest for MM quantification.

trolling for age.

To test whether force production and amplitude of sEMG activity in the resting hand were influenced by Limb and Group while controlling for age during unimanual MVC, analyses of covariance (ANCOVAs) with Limb (strong vs. weak) as a within-participant factor, Group (CTL vs. BIP) as a between-participant factor and Age as covariate were conducted on (1) the force production in the resting hand and (2) the sEMG activity amplitude in the resting hand.

To test whether the post-switching sEMG and force peaks in the stopping hand were in-

fluenced by Limb and Group while controlling for age during the switching motor task, ANCOVAs with Limb (strong vs. weak) as a within-participant factor, Group (CTL vs. BIP) as a between-participant factor and age as covariate were conducted on (1)the average amplitude of the postswitching force peaks, (2)the average number of the post-switching sEMG peaks and (3)the average amplitude of the post-switching sEMG peaks. Moreover, one-sample tests were performed to compare the amplitude of force peaks in the stopping hand to the 2% MVC threshold, corresponding to the reference value for peak force detection in this study.

Finally, the relationship between the neuropsychological profile of participants and (i) average amplitude of sEMG activity in the resting hand during the unimanual MVC task, (ii) average number and (iii) average amplitude of post-switching total sEMG peaks in the stopping hand during the switching motor task was studied with three stepwise regression models with backward elimination. To interpret the results irrespective of age, regressions were performed on residuals only of the significant single regression between each variable and age.

For all tests, the level of significance was set at $p < 0.05$.

6.3 Results

Neuropsychological variables

The MANCOVA with age as covariate revealed a significant multivariate Group effect on reaction time variability in the CPT ($F_{1,29} = 8.942$; $p = 0.005$; partial $\eta^2 = 0.235$; f effect size = 0.555). Regardless of age, BIP had a more variable reaction time than CTL (Table 6.3). The age covariate was significantly related to reaction time variability in the CPT ($F_{1,29} = 8.194$; $p = 0.007$; partial $\eta^2 = 0.220$; f effect size = 0.531) and to F% score on D2 ($F_{1,29} = 10.393$; $p = 0.003$; partial $\eta^2 = 0.263$; f effect size = 0.598).

6. LIENS ENTRE LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES ET LES MM

Table 6.2. MANCOVA summary table of population differences in neuropsychological tests in healthy adults (CTL) and brain-injured patients (BIP). * Indicates significant difference between CTL and BIP ($p < 0.05$); df corresponds to the degrees of freedom (effect, error).

Dependent variables	Mean \pm SD		Univariate		
	CTL	BIP	df	F	p
D2	3.61 \pm 2.61	4.76 \pm 3.48	1,29	0.57	0.453
TMT	36.88 \pm 15.50	156.75 \pm 196.74	1,29	3.50	0.071
PHASIC ALERT	3.37 \pm 21.02	18.23 \pm 49.47	1,29	< 0.01	0.994
CPT	73.10 \pm 21.31	132.34 \pm 47.42	1,29	8.94	0.005 *
GO/NO GO	5.36 \pm 3.35	6 \pm 2.44	1,29	0.46	0.499
STROOP	27.12 \pm 7.47	26.87 \pm 11.93	1,29	< 0.01	0.992

MM during MVC task

Force production in the resting hand. The ANCOVA Limb \times Group with age as a covariate revealed a significant Group effect on the force production in the resting hand during the unimanual MVC task ($F_{1,29} = 21.376$; $p < 0.001$; partial $\eta^2 = 0.424$; f effect size = 0.858). Moreover, the Limb \times Group interaction was significant for force production ($F_{1,29} = 5.966$; $p = 0.02$; partial $\eta^2 = 0.170$; f effect size = 0.453). Involuntary force production in the resting hand was higher in BIP than in CTL only in the weak limb (BIP = 14.78 \pm 15.95%; CTL = 1.20 \pm 1.18%).

Amplitude of sEMG activity in the resting hand. The ANCOVA Limb \times Group with age as a covariate revealed a significant Group effect in the amplitude of sEMG activity in the resting hand during the unimanual MVC task ($F_{1,29} = 8.984$; $p = 0.005$; partial $\eta^2 = 0.236$; f effect size = 0.556). Moreover, the Limb \times Group interaction was significant for the amplitude of sEMG activity ($F_{1,29} = 7.571$; $p = 0.01$; partial $\eta^2 = 0.207$; f effect size = 0.511). The amplitude of sEMG activity was higher in BIP than in CTL only in the weak limb (BIP = 41.51 \pm 39.68%; CTL = 6.27 \pm 5.34%; Figure 6.2).

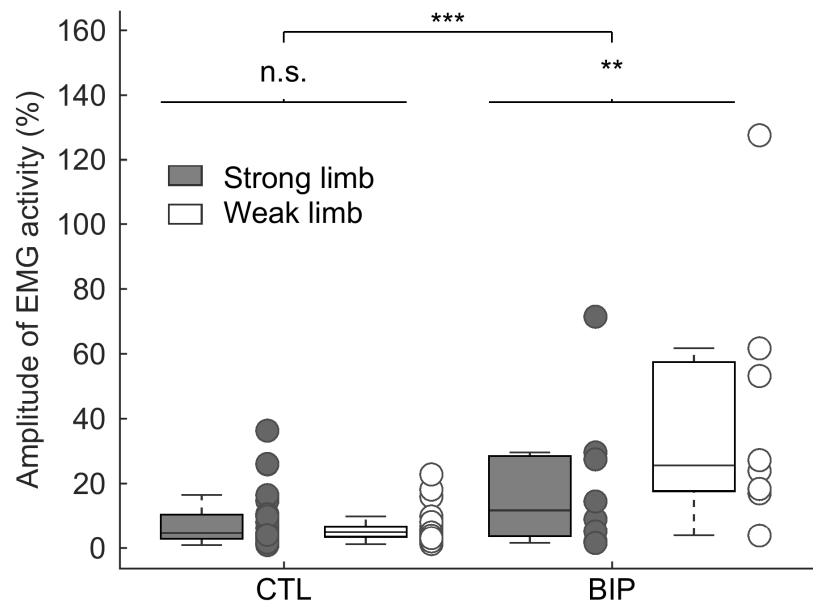


Figure 6.2. Boxplots and stripcharts showing the amplitude of sEMG activity in the resting hand during the unimanual MVC task in the strong and weak limbs in healthy adults (CTL) and brain-injured patients (BIP). * * * Indicates significant difference between CTL and BIP ($p < 0.001$); * * indicates significant difference between the strong and weak limbs in BIP ($p < 0.01$).

MM during the switching motor task

Average amplitude of post-switching force peaks in the stopping hand. The ANCOVA Limb \times Group with age as a covariate revealed a significant Group effect in the average amplitude of post-switching force peaks in the stopping hand ($F_{1,29} = 22.016$; $p < 0.001$; partial $\eta^2 = 0.431$; f effect size = 0.871). Regardless of Limb (weak vs.strong), the average amplitude of post-switching force peaks was higher in BIP than in CTL ($16.97 \pm 10.13\%$ MVC vs. $2.28 \pm 4.71\%$ MVC). The age covariate was not significantly related to the average amplitude of post-switching force peaks ($F_{1,29} = 2.725$; $p = 0.109$).

One-sample t-test performed on BIP revealed a significant difference between the amplitude of the force peaks in the stopping hand and the 2% reference value ($t_7 = 4.177$; $p = 0.004$). In contrast, the same one-sample t-test was not significant in CTL ($t_{23} = 0.299$; $p > 0.05$).

Average number of post-switching sEMG peaks in the stopping hand. The ANCOVA Limb \times Group with age as a covariate revealed a significant Group effect in the average number of post-switching sEMG peaks in the stopping hand ($F_{1,29} = 32.028$; $p < 0.001$; partial $\eta^2 = 0.524$; f effect size = 1.050). Regardless of Limb (weak vs. strong), the average number of post-switching sEMG peaks was higher in BIP than CTL (2.554 ± 1.010 vs. 0.879 ± 0.589 ; Figure 6.3, left panel). The age covariate was significantly related to the average number of post-switching sEMG peaks ($F_{1,29} = 8.521$; $p < 0.006$; partial $\eta^2 = 0.227$; f effect size = 0.879).

Average amplitude of post-switching sEMG peaks in the stopping hand. The ANCOVA Limb \times Group with age as a covariate revealed a significant Group effect in the average amplitude of post-switching sEMG peaks in the stopping hand ($F_{1,29} = 13.332$; $p = 0.001$; partial $\eta^2 = 0.314$; f effect size = 0.678). Regardless of Limb (weak vs. strong), the average amplitude of post-switching sEMG peaks was higher in BIP than in CTL ($17.578 \pm 11.589\%$ vs. $5.252 \pm 5.932\%$; Figure 6.3, right panel). The age covariate was significantly related to the average amplitude of post-switching sEMG peaks ($F_{1,29} = 10.252$; $p = 0.003$; partial $\eta^2 = 0.261$; f effect size = 0.594).

Relationship between MM and neuropsychological scores

The first stepwise regression model with backward elimination between mean amplitude of sEMG activity in the resting hand during the unimanual MVC task and the six neuropsychological variables identified only the TMT score as a significant predictor, regardless of age ($t_{30} = 8.200$; $p < 0.05$; see Table 6.3).

Similarly, the two stepwise regression models with backward elimination between average number or average amplitude of post-switching sEMG peaks on the stopping hand during the switching motor task and the six neuropsychological variables identified only the TMT score as a significant predictor, regardless of age ($t_{30} = 3.182$ and $t_{30} = 3.430$, respectively; $p < 0.05$; see Table 6.3).

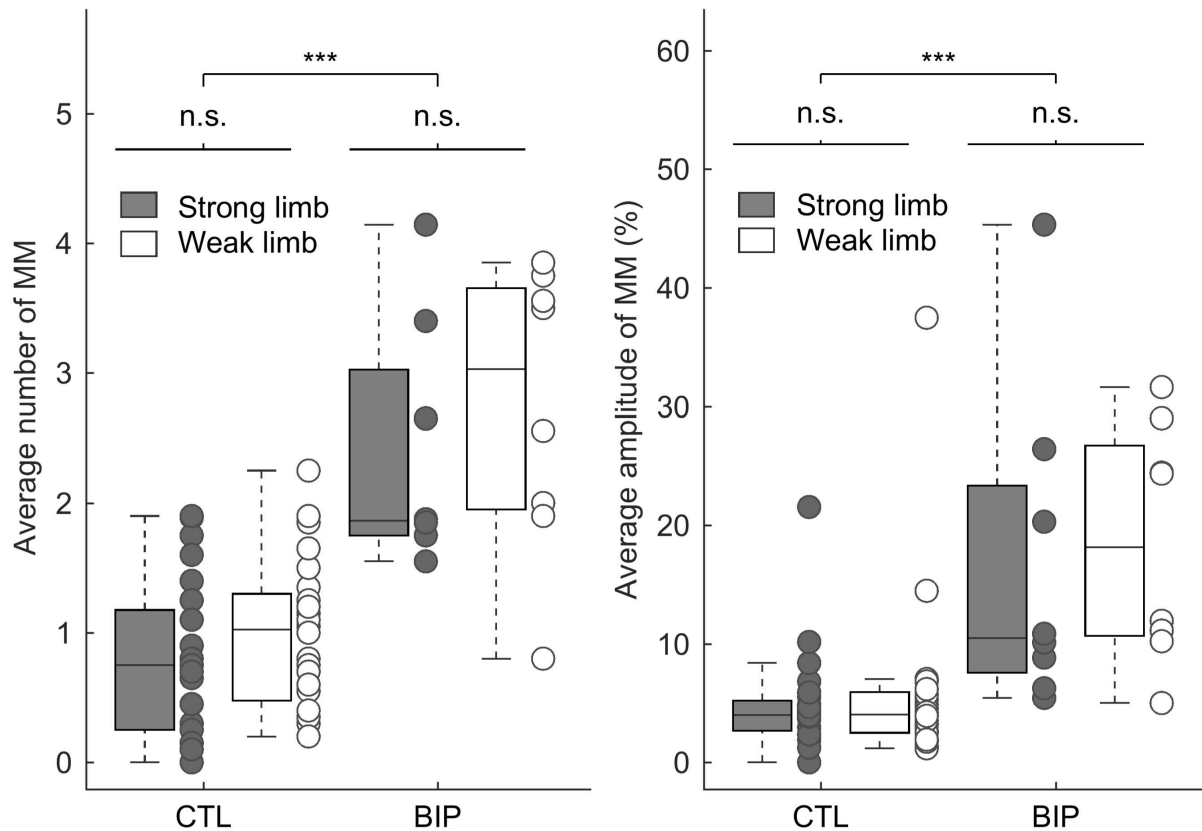


Figure 6.3. Boxplots and stripcharts showing the average number and amplitude (left and right panels, respectively) of post-switching sEMG peaks in the stopping hand in the strong and weak limbs in healthy adults (CTL) and brain-injured patients (BIP). * * * Indicates significant difference between CTL and BIP ($p < 0.001$).

6.4 Discussion

The current study investigated the formal link between the amount and intensity of MM and cognitive functions. To this aim, MM were assessed and correlated with the attentional and inhibitory functions of healthy and BIP adults. Although the BIP cohort was rather small, our findings suggest that BIPs have more MM compared to healthy controls no matter which task used to assess MM (MVC or switching task), and have a selective deficit in sustained attention. Independent of which task was used to assess MM (MVC or switching task), we found a significant relationship between MM and executive control, assessed by the TMT.

6. LIENS ENTRE LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES ET EXÉCUTIVES ET LES MM

Table 6.3. Summary of linear stepwise regression analysis for neuropsychological scores predicting the average amplitude of sEMG activity (*i.e.*, intensity of MM) during the unimanual MVC task (upper table) and the average number and amplitude of sEMG peaks (*i.e.*, MM amount and intensity, respectively) during the switching motor task (lower table).

Model	Factor	Coefficients	Standard error	<i>t</i> (30)	<i>p</i> value
Maximal voluntary contraction task					
<i>Average amplitude of sEMG activity</i> $r = 0.831$ $r^2 = 0.691$	TMT	0.831	0.101	8.200	< 0.0001
Switching motor task					
<i>Average number of sEMG activity</i> $r = 0.502$ $r^2 = 0.252$	TMT	0.502	0.157	3.182	0.003
<i>Average amplitude of sEMG activity</i> $r = 0.530$ $r^2 = 0.281$	TMT	0.530	0.154	3.430	0.001

Our findings are discussed in terms of factors that can modulate the occurrence of MM with possible implications for rehabilitation of BIP.

Selective deficit in sustained attention in BIP

Among all the attentional and inhibitory tests, we found only a deficit in sustained attention in chronic BIP compared to healthy adults, even after controlling for the effect of age. Sustained attention refers to the ability to maintain stable, efficient attention during a long-term task and is part of the “intensity” dimension in the van Zomeren et Brouwer (1994) model. Our results are partly consistent with previous published studies on the neuropsychological profile of chronic BIP. This selective deficit in sustained attention is surprising given that previous studies found more general deficits in both attention and executive functions (including inhibitory functions) that persist in chronic BIP (Barker-Collo, Feigin, Parag, Lawes, & Senior, 2010 ; Cumming et al., 2013 ; Leśniak et al., 2008 ; Mathias & Wheaton, 2007). However, our results are consistent with a long-term (5-year) follow-up study of stroke patients (Barker-Collo et al., 2010) reporting significant deficits in the Integrated Visual and Auditory Continuous

Performance Test known to involve sustained attention (Sandford & Turner, 1995). The sustained attention deficit seems to persist for a long time post-lesion.

Although executive function deficits are commonly reported in the literature on inhibition or executive control in BIP (Ballard et al., 2003 ; Rasquin et al., 2004 ; Roussel et al., 2016 ; Sachdev et al., 2004), we failed to find such deficits in our study. The absence of differences could be attributed to the number and characteristics of the BIP tested in our study. With regard to patient characteristics, most previous studies found deficits of attentional and executive functions during the subacute stage following stroke (Ballard et al., 2003 ; Roussel et al., 2016 ; Sachdev et al., 2004) or the post-acute stage (Leśniak et al., 2008). At the 1-year follow-up, Leśniak et al. (2008) found that attention deficits are still the most frequent symptom, while executive dysfunctions are significantly less frequent than in the post-acute stage. Another longitudinal study also found a reduction in the proportion of patients with an executive deficit one-month poststroke compared to one year after (Rasquin et al., 2004). All in all, the literature suggests a persistence of attentional deficits and the normalization of executive functions (only the inhibitory functions in our case) over the time course of recovery. Given that patients in the chronic stage were included in our study, it is not surprising that only a selective sustained attention (not executive) deficit was found.

Increased amount and intensity of MM in BIP

In our study, the amount and intensity of MM was quantified using two variables: (1)the number of postswitching sEMG peaks during the switching motor task and (2)the amplitude of sEMG activity during the MVC task and the amplitude of post-switching sEMG peaks during the switching motor task. Overall, the amount and intensity of MM were exacerbated in BIP compared to healthy controls, for both tasks (MVC and switching motor task). Our findings are consistent with results of previous studies, showing that MM intensity was higher in BIP during unimanual contractions (Cernacek, 1961 ; Hwang et al., 2005 ; Y. Kim et al., 2015 ;

Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998 ; Seo, 2013). However, two of our findings surprised us.

First, there was an asymmetry in the MM produced by BIP during the MVC task, with greater MM (larger amplitude of the involuntary force and sEMG activity) in the weak (paretic) limb. The literature reports conflicting results on which side produces more MM in BIP. Some studies in chronic BIP reported a greater MM intensity in the paretic limb when the non-paretic limb was active (Chang et al., 2013 ; Y. Kim et al., 2015). Other studies reported a greater MM intensity in the non-paretic limb when the paretic limb was active compared to the opposite case (Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998 ; Seo, 2013). One hypothesis to explain this apparent contradiction is that the non-paretic limb could have a post-lesion deficit that generates a high level of MM in the paretic limb. This hypothesis is based on previous studies suggesting that a motor deficit of the non-paretic limb after unilateral stroke emerges acutely (Sunderland, Bowers, Sluman, Wilcock, & Ardron, 1999) and persists chronically (Avila, Romaguera, Oliveira, Camargo, & Salvini, 2013 ; S. Y. Schaefer, Haaland, & Sainburg, 2007 ; Wetter, Poole, & Haaland, 2005 ; Yarosh, Hoffman, & Strick, 2004). However, in our study, MM in the strong limb during a unimanual isometric MVC task were comparable between BIP and healthy participants. Another hypothesis could be that our BIP had a good level of recovery. Given that previous findings showed that a good motor level in BIP was associated with high MM levels in the paretic limb (Nelles et al., 1998), the MM of the paretic limb may be similar (switching motor task) or even greater (MVC task) than MM of the non-paretic limb. Underlying this assumption, BIP tested in our study were in the post-injury chronic phase (63.62 months on average \pm 48.62) and had a very good motor recovery (FMA-UE and ARAT score). Interestingly, a recent longitudinal case study reported a progressive MM decrease in the non-paretic limb during the process of motor recovery in a woman with a right-sided stroke (Ohtsuka et al., 2015). Similarly, a recent longitudinal study quantified MM and paretic hand function in 53 stroke patients in the year following unilateral stroke (Ejaz et al., 2017). These authors found that MM in the non-paretic hand were exaggerated early after damage (2 weeks) but progres-

sively normalized over the following year, with a time-course that mimicked the recovery of the paretic hand function (Ejaz et al., 2017).

Another interesting finding is that asymmetry was not found in the switching task. For BIP as well as healthy adults, we found no asymmetry between the strong and weak limb during the switching motor task, neither in the force amplitude nor the MM amount and intensity. Hence, the degree of MM in the paretic and non-paretic limbs of BIP seems to depend not only on the motor recovery and the post-lesion delay, but also on the target force level (*i.e.*, MVC or submaximal voluntary contractions) and perhaps the motor task type (Armatas & Summers, 2001). This suggestion is consistent with previous results showing that the level of MM is influenced by the required force level (Armatas et al., 1994, 1996b ; Arányi & Rösler, 2002).

Occurrence and intensity of MM were associated with executive control (TMT)

The three stepwise regression models with backward elimination between (1) the average amplitude of sEMG activity in the resting hand during the unimanual MVC task, (2) the average number and (3) amplitude of post-switching sEMG peaks in the stopping hand during the switching motor task and the six neuropsychological variables assessing attentional and inhibitory functions revealed that in all participants, the level of MM can be explained by the B-A difference in the TMT. The B-A difference in the TMT reflects executive control mechanisms including several sub-functions such as inhibition, switching from one task to another or flexibility (Sánchez-Cubillo et al., 2009) and divided attention (Spikman, Kiers, Deelman, & van Zomeran, 2001 ; van Zomeran & Brouwer, 1994 ; Zakzanis, Mraz, & Graham, 2005). It is doubtful that the level of MM would be linked to the inhibition or flexibility components of the TMT because of (1) the lack of correlation between MM and inhibitory functions (Stroop task and no-go test) and (2) the significant correlation between TMT and MM produced dur-

ing the unimanual MVC task which does not imply switching or inhibition. Alternatively, the correlation between MM and the TMT score suggests that participants must divide their attention between each limb to contract one hand without contracting the other. In that sense, the amount and intensity of MM could be linked to divided attention rather than inhibition or flexibility. Participants with the lowest level of divided attention would have more MM than participants with the highest level of divided attention. Further investigations with a purer test of divided attention and a larger sample are required to confirm this hypothesis.

Clinical implications

As confirmed in this study, the assessment of MM in BIP is important because of their high prevalence in this population (Cernacek, 1961 ; Chaco & Blank, 1974 ; Hwang et al., 2005 ; Y. Kim et al., 2015 ; Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998) and also because MM has been identified as both a target for, and an aid in, evaluation and rehabilitation (B. B. Bhakta et al., 2001 ; Nelles et al., 1998).

With regard to evaluation, our results reveal that the amplitude of the involuntary force produced by the stopping hand was negligible in healthy participants (2.28% of the MVC). This result supports the idea that MM are inconspicuous in healthy adults: they do not produce directly observable behavioral manifestations and they can only be assessed by sEMG. In contrast, in BIP, the stopping limb produced a non-negligible involuntary force (16.97% of their MVC), which suggests that MM are an important clinical marker that should be evaluated and a potential rehabilitation target.

With regard to rehabilitation, several studies have reported that frequent involuntary movements – not restricted to homologous muscles (*i.e.*, associated reactions) – could interfere with upper limb function in BIP (B. Bhakta, O'Connor, & Cozens, 2008 ; B. B. Bhakta et al., 2001 ; Kahn, Mentiplay, Clark, Bower, & Williams, 2016). In addition, many activities of daily living require two limbs to perform two different tasks simultaneously. Therefore,

mirror activity can alter bimanual asymmetric coordination in BIP. The presence of associated movements during stroke recovery is said to hinder development of normal movement and therefore, the use of rehabilitation techniques targeting these abnormal movements have been proposed (B. B. Bhakta et al., 2001). Thus, therapists can train patients to perform strict unimanual movements (as in constraint-induced therapy, *e.g.*, Doussoulin et al., 2017) but also asymmetrical bimanual movements to prevent interference in functional activities (as in asymmetric training therapy, *e.g.*, Lee, Lee, Lee, & Song, 2014).

In contrast, other studies suggest that post-stroke MM may act as a compensatory mechanism not only aiding voluntary movement, but also signifying recovery of motor function (Nelles et al., 1998). As noted earlier, patients with MM in the paretic limb tend to have better motor function than patients without MM in the paretic limb (Nelles et al., 1998). The goal would be to encourage the patient to perform the desired movement with his nonparetic hand to activate his paretic hand through mirror activity. In support of this hypothesis, a facilitation effect was demonstrated in the injured hemisphere during a movement with the non-paretic hand (Renner, Woldag, Atanasova, & Hummelsheim, 2005).

Finally, if the involvement of executive control abilities in the production of MM is confirmed, we could imagine that a cognitive rehabilitation or training program focused on this cognitive function in BIP could reduce MM and vice versa. There is good evidence that higher order cognitive processes such as executive control may modulate MM. Cognitive rehabilitation could improve the motor function of BIP. For example, inhibitory training programs that direct attention to involuntary force or sEMG production from the passive hand through feedback have been identified as relevant to reducing MM (Lazarus, 1992 ; Lazarus & Todor, 1991). Furthermore, a deficit in higher order cognitive process such as executive control hinder the sensorimotor learning (*e.g.*, Dancause, Ptito, & Levin, 2002) required for successful physical rehabilitation and stroke recovery (Barker-Collo & Feigin, 2006 ; Barker-Collo et al., 2010 ; Hyndman & Ashburn, 2003 ; Mullick et al., 2015). Conversely, motor intervention could

improve cognitive functioning. For example, a pilot study provided evidence that aerobic exercise improves cognition (the speed of information processing) in chronic stroke survivors (Quaney et al., 2009). A recent review confirmed that aerobic exercise may help to improve global cognitive ability (Zheng, Zhou, Xia, Tao, & Chen, 2016). Similar effects of aerobic exercise on executive functions have been found in healthy adults (*e.g.*, Colcombe et al., 2004). These results are an example of the mutual interaction of cognitive and motor functions. On this basis, cognitive and motor rehabilitation should not be viewed as separate aspects; rehabilitation benefits from the interactions between cognitive and motor functions.

To our knowledge, this study is the first to highlight a relationship between MM and executive control in healthy adults and BIP. As in previous studies, we found a greater amount and intensity of MM in BIP compared to healthy adults during both MVC and switching motor tasks. More interestingly, the amount and intensity of MM were predicted by executive control (TMT) for all participants. Our results suggest that higher amount and greater intensity of MM is associated with lower divided attention. In this context, we can imagine that cognitive rehabilitation focused on attentional deficits could reduce MM in BIP, and vice versa.

Résultats complémentaires et synthèse de l'étude 2

Cette deuxième étude apporte de nouveaux éléments en faveur de l'hypothèse d'un lien entre les MM et les capacités attentionnelles et exécutives d'une part, et contribue également à une meilleure compréhension des conditions d'apparition de l'asymétrie des MM chez le patient cérébro-lésé d'autre part. En effet, nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre le score B–A du Trail Making Test (TMT) et la quantité et l'intensité des MM observés lors d'une tâche rythmique sous maximale d'arrêt sélectif et non rythmique maximale chez des adultes sains et des patients cérébro-lésés. Ce score du TMT refléterait des mécanismes de contrôle exécutif comprenant des fonctions d'inhibition, de flexibilité et d'attention divisée (Spikman et al., 2001 ; Sánchez-Cubillo et al., 2009 ; van Zomeren & Brouwer, 1994 ; Zakzanis et al., 2005). Ainsi, les participants ayant un contrôle exécutif le plus déficitaire étaient également ceux qui présentaient des MM plus nombreux et plus intenses. Ce résultat confirme l'implication des fonctions cognitives attentionnelles et exécutives dans la modulation des MM que ce soit chez l'adulte sain ou le patient cérébro-lésé. Dans ce contexte, nous pourrions imaginer qu'une rééducation cognitive centrée sur les déficits attentionnels et exécutifs réduise les mouvements miroirs, notamment chez les patients cérébro-lésés. En effet, ces derniers présentaient une exacerbation des MM en termes de quantité et d'intensité par rapport aux adultes sains. De plus, dans cette étude, les patients cérébro-lésés présentaient un déficit d'attention soutenue. Ainsi nous pouvons faire l'hypothèse que le lien entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM soit renforcé lorsque ces fonctions cognitives sont altérées comme c'est le cas avec l'avancée en âge et chez les patients cérébro-lésés (Barker-Collo et al., 2010 ; Harada et al., 2013). Dans ce contexte, la réalisation d'une tâche motrice avec le membre parétique deviendrait plus complexe et mobiliserait davantage de ressources cognitives, conduisant ainsi à l'exacerbation des MM du fait du manque de ressources disponibles pour les inhiber. C'est la raison pour laquelle nous avons cherché à affiner les résultats de

cette étude en vérifiant si l'association entre le contrôle exécutif et les MM persistait lorsque l'on considérait les membres fort et faible séparément. Ainsi, lors de la tâche rythmique sous maximale, le degré de contrôle exécutif (score B–A au TMT) était corrélé seulement avec la quantité et l'intensité des MM du membre fort lors d'un mouvement avec le membre faible (voir Tableau 6.4). De plus, les capacités d'attention focalisée (score au D2) ont également été associées à l'intensité des MM sur le membre fort. En revanche, dans cette même tâche rythmique, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les MM du membre faible et les fonctions attentionnelles et exécutives. Enfin, il est intéressant de noter que la réalisation de la tâche non rythmique maximale semble au contraire impliquer des ressources cognitives importantes quelle que soit la main active. En effet, nous retrouvons que l'intensité des MM des membres faible et fort est corrélée de la même façon avec le degré de contrôle exécutif (voir Tableau 6.4). L'exacerbation des MM sur le membre parétique des patients cérébro-lésés lors de la tâche non rythmique maximale pourrait en partie rendre compte de son association avec le degré de contrôle exécutif, ce qui n'était pas le cas pour la tâche rythmique sous maximale. Pris dans leur ensemble, ces résultats complémentaires suggèrent que l'association entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM est particulièrement marquée lorsque le mouvement est exécuté avec le membre faible. Dans cette situation, la réalisation du mouvement impliquerait un coût attentionnel et exécutif élevé, laissant alors peu de ressources disponibles pour la restriction des MM.

Par ailleurs, cette deuxième étude précise également les conditions d'apparition de l'asymétrie des MM chez le patient cérébro-lésé. En effet, contrairement à la majorité de la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'asymétrie des MM entre les membres parétique et non parétique lors de la tâche rythmique sous maximale d'arrêt sélectif. Ce résultat pourrait reposer sur le fait que, dans cette étude, les patients cérébro-lésés étaient en phase chronique et avaient bénéficié d'une bonne récupération motrice. En effet, l'exacerbation des MM sur le membre non parétique à la suite de la lésion cérébrale est suivie par une réduction progressive

Tableau 6.4. Résumé des analyses complémentaires de régression linéaire entre les scores neuropsychologiques et la quantité et l'intensité des mouvements miroirs (MM) lors des deux tâches motrices.

Modèle	Facteur	Coefficients	Erreur standard	t (30)	p
Tâche de contraction maximale					
<i>Intensité des MM sur le membre fort</i> r = 0.736 r ² = 0.541	TMT	0.736	0.123	5.954	< 0.0001
<i>Intensité des MM sur le membre faible</i> r = 0.870 r ² = 0.758	TMT	0.870	0.089	9.695	< 0.0001
Tâche de switching moteur					
<i>Quantité des MM sur le membre fort</i> r = 0.504 r ² = 0.254	TMT	0.504	0.157	3.204	0.003
<i>Intensité des MM sur le membre fort</i> r = 0.750 r ² = 0.563	D2	0.494	0.126	3.897	< 0.001
	TMT	0.452	0.126	3.569	0.001

au cours de la récupération (Ejaz et al., 2018). De plus, une faible occurrence des MM sur le membre non parétique et une présence exacerbée sur le membre parétique ont été associées à de meilleures capacités motrices (Nelles et al., 1998). Outre le degré de récupération motrice et le délai post-lésionnel, le niveau de force pourrait également constituer un des facteurs importants à l'origine de l'asymétrie des MM chez les patients cérébro-lésés. En effet, nous retrouvons dans cette étude une exacerbation des MM sur le membre parétique lors de la réalisation de contractions unimanuelles maximales. Cette asymétrie des MM pourrait être liée à une différence de production de force nette entre le membre parétique et non parétique. En effet, lors des contractions unimanuelles maximales, la force produite par la main non parétique pourrait être supérieure à celle produite par la main parétique et faciliter l'apparition des MM sur le membre parétique. Enfin, outre le niveau de force, il a également été proposé que l'exacerbation des MM pourrait être liée aux exigences fonctionnelles de la tâche (Sehm et al., 2016). Ainsi, la réalisation d'une tâche motrice coûteuse (*e.g.*, impliquant une charge cognitive importante ou un niveau de fatigue musculaire majoré) pourrait contribuer à l'apparition asymétrique des MM tant chez le patient cérébro-lésé que l'adulte sain droitier.

Chapter 7

Conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des mouvements miroirs et corrélats cérébraux associés chez des adultes sains

Contextualisation

A la suite de l'étude 1 et 2, plusieurs éléments restaient à affiner notamment à propos des conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des MM et des corrélats cérébraux associés chez le sujet sain droitier. En effet, l'asymétrie comportementale des MM a pu être observée lors d'une tâche rythmique d'arrêt sélectif et mise en lien avec une asymétrie des activations cérébrales motrices (étude 1). Nous avons donc cherché à savoir dans l'étude actuelle si cette asymétrie était spécifique à une tâche unimanuelle rythmique. Ainsi, deux tâches motrices unimanuelles avec un enregistrement EEG concomitant ont été proposées à 24 adultes sains de 20 à 77 ans afin de déterminer les conditions d'apparition les plus propices de l'asy-

7. CONDITIONS D'APPARITION DE L'ASYMÉTRIE DES MM ET CORRÉLATS CÉRÉBRAUX

métrie comportementale des MM ainsi que les corrélats cérébraux associés. Nous avons également cherché à explorer les effets de l'âge sur l'apparition asymétrique des MM ainsi que les corrélats cérébraux associés en séparant les sujets les plus jeunes des plus âgés de notre échantillon afin de constituer deux groupes égaux. Par ailleurs, une évaluation neurophysiologique par TMS était proposée à l'ensemble des participants pour déterminer le degré d'excitabilité corticospinale du M₁ droit et gauche ainsi que l'inhibition transcalleuse ciblant le M₁ droit et gauche lors d'une contraction unimanuelle maximale. L'objectif de cette évaluation neurophysiologique était d'explorer une éventuelle asymétrie de l'inhibition transcalleuse pour la mettre en lien avec l'apparition des MM chez des sujets jeunes et âgés. Enfin, l'ensemble des participants ont également réalisé un examen neuropsychologique standardisé (TAP; Zimmermann & Fimm, 2004) visant à évaluer les fonctions attentionnelles et exécutives. L'objectif était de répliquer les résultats concernant le lien entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM au sein d'un échantillon d'adultes sains au cours de l'avancée en âge. L'ensemble de ces données feront l'objet d'études séparées du fait des différentes problématiques qu'elles recouvrent.

L'étude actuelle ne concerne que la première partie de ce protocole expérimental. Ainsi, ce travail vise à préciser les conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des MM et les corrélats cérébraux associés selon l'âge des sujets. Pour ce faire, cette étude compare le degré de MM observé lors d'une tâche motrice unimanuelle rythmique par rapport à celui constaté lors d'une tâche motrice unimanuelle non rythmique chez des adultes droitiers jeunes et plus âgés. Nous faisons alors l'hypothèse que les MM seront exacerbés dans la tâche unimanuelle rythmique et ce d'autant plus chez les sujets les plus âgés et que des corrélats cérébraux spécifiques y seront associés. L'exacerbation des MM dans cette condition pourrait être expliquée par la complexité de la tâche rythmique qui implique un contrôle moteur plus fin que la tâche non rythmique. De plus, l'asymétrie comportementale des MM pourrait être spécifique à la tâche rythmique. Enfin, nous postulons que cette spécificité soit en lien avec

une implication de ressources attentionnelles et d'un contrôle exécutif supérieurs lors de la réalisation de la tâche rythmique. Ainsi, la réalisation de la tâche motrice rythmique pourrait, d'autant plus avec l'avancée en âge, impliquer des activations attentionnelles et exécutives limitant alors les ressources disponibles pour restreindre les MM.

Cette troisième contribution expérimentale fait l'objet de l'article suivant en préparation :

Tisseyre, J., Amarantini, D., & Tallet, J. (in preparation). Behavioural and cerebral asymmetries of mirror movements are specific to rhythmic task and related to higher attention and executive control.

Behavioural and cerebral asymmetries of mirror movements are specific to rhythmic task and related to higher attention and executive control

7.1 Introduction

Most activities of daily living require independent hand movements and complex coordinated actions. However, the ability to perform independent hand movements is often made difficult by the default tendency to produce symmetrical mirror movements (Kelso, 1984 ; Swinnen, 2002). Mirror movements (MM) refer to the involuntary movements or contractions occurring in homologous muscles contralateral to the unilateral voluntary movements, particularly in the distal upper limb muscles (Armatas et al., 1994 ; Carson, 2005 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). Exacerbated MM has been reported in various clinical populations such as brain-injured patients (Nelles et al., 1998 ; Tisseyre et al., 2018), Parkinson's disease (Chatterjee et al., 2016 ; C. van den Berg et al., 2000), schizophrenia (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Farrow, et al., 2004 ; Hoy et al., 2009), attention-deficit/hyperactivity disorder (Gaddis et al., 2015 ; MacNeil et al., 2011) and developmental

7. CONDITIONS D'APPARITION DE L'ASYMÉTRIE DES MM ET CORRÉLATS CÉRÉBRAUX

coordination disorder (Licari et al., 2015 ; Tallet et al., 2013). In healthy population, MM are normally present during childhood but are supposed to decrease gradually during the maturation of the central nervous system (Addamo et al., 2007 ; Mayston et al., 1999). However, in healthy adults, discreet MM can still be observed during complex rhythmic or effortful tasks through electromyographic (EMG) activity (Arányi & Rösler, 2002 ; Bodwell et al., 2003 ; Maudrich et al., 2019 ; Post et al., 2008 ; Ridderikhoff et al., 2005 ; Vardy et al., 2007). After the initially decrease in young adulthood, MM subsequently increase again steadily after the age of 32 years (Koerte et al., 2010) to become higher in the elderly compared to young adults (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Shinohara et al., 2003). In healthy adults, it has been suggested that the underlying mechanism of MM is transcallosal facilitation (Cernacek, 1961). This bilateral activation theory proposed that the activation of the motor areas in one hemisphere during voluntary movement facilitates the activation of the same motor areas in the opposite hemisphere through transcallosal fibers (Cernacek, 1961). Thus, weak interhemispheric inhibition between the two M₁ has been associated with greater MM in healthy adults (Fling & Seidler, 2012b ; Giovannelli et al., 2009 ; Hübers et al., 2008). Similarly, strong interhemispheric facilitation was also associated with higher MM in healthy young and old adults (Fling & Seidler, 2012a). In addition, a reduction in interhemispheric inhibition targeting ipsilateral M₁ has been reported in the elderly (Talelli, Waddingham, et al., 2008) and may lead to greater activation of ipsilateral M₁ (Mattay et al., 2002 ; Naccarato et al., 2006 ; Talelli, Ewas, et al., 2008) and produce exacerbated MM (Koerte et al., 2010).

In right-handed adults, several studies indicate larger occurrence of MM on the right dominant hand during voluntary movements of the left non-dominant hand than the opposite (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b ; Hwang et al., 2006 ; Leocani et al., 2000 ; Liederman & Foley, 1987 ; Tisseyre, Marquet-Doléac, Barral, Amarantini, & Tallet, 2019 ; Todor & Lazarus, 1986 ; Uttner et al., 2007 ; Wolff et al., 1983). However, two studies reported the reverse pattern (Cernacek, 1961 ; Hoy et al., 2009) while other failed to reveal such asymmetry of MM (Addamo

et al., 2010, 2009a, 2009b ; Armatas & Summers, 2001 ; Beaulé et al., 2016 ; Bodwell et al., 2003 ; Hübers et al., 2008 ; Maudrich et al., 2018, 2017 ; Mayston et al., 1999 ; Morrison et al., 2011 ; Sehm et al., 2016 ; Uttner et al., 2005). These contradictory results suggest that such asymmetry of MM could depend on the characteristics of the task (Armatas & Summers, 2001). In addition, asymmetry of MM in older adults has not been studied. About cerebral correlates, in a previous EEG study using rhythmic contractions, this behavioural asymmetry of MM was associated with greater ipsilateral activation over left motor area during unimanual left-hand movements compared to right-hand movements in healthy and young right-handed subjects (Tisseyre et al., 2019). In accordance with this result, previous fMRI studies found more bilateral motor activations during unimanual rhythmic movement with the left limb compared to the right limb in right-handed healthy subjects (Agnew et al., 2004 ; Haaland et al., 2004 ; Kobayashi, 2003). Similarly, TMS studies reported a greater excitability of the ipsilateral M₁ during unimanual contraction with the left non-dominant hand compared to the right dominant hand (Morishita et al., 2011, 2013 ; F. E. van den Berg et al., 2011a) or stronger inhibition of the ipsilateral M₁ during unimanual contraction with the right dominant hand compared to the left non-dominant hand (Ghacibeh et al., 2007 ; Leocani et al., 2000 ; Ziemann & Hallett, 2001). In contrast, the cerebral correlates of the possible asymmetry of MM in the elderly remain unknown.

In addition, previous behavioral studies in healthy young and older adults showing that attentional and inhibitory processes are involved in the production of MM (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Tisseyre et al., 2018). At the cerebral level, previous EEG studies using a rhythmic selective stop task (known to facilitate the emergence of MM) reported attentional and executive activations over the parietal and frontal regions respectively (Deiber et al., 2001 ; Sallard et al., 2014, 2016 ; Tallet et al., 2009 ; Tisseyre et al., 2019). Interestingly, these activations could be increased during complex motor tasks especially during aging (*e.g.*, Heuninckx, 2005 ; Okamoto et al., 2004). Thus, we could hy-

pothesize that performing a complex motor task, especially with aging, involves attentional and executive activations that limit the available cognitive resources to restrict MM.

On this basis, we propose to use two unimanual motor tasks (rhythmic vs non-rhythmic) to investigate the quantity and the intensity of MM in the non-active hand in order to highlight the behavioral asymmetry of MM in right-handed healthy young and middle-aged adults. First, due to the complexity of the rhythmic task involving fine motor control, we expect to find more MM during the rhythmic task compared to the non-rhythmic task in all subjects. Similarly, we postulate that the behavioural asymmetry of MM will only be found during the unimanual rhythmic task compared to the non-rhythmic task in all subjects. In both tasks, middle-aged adults should also have more MM than young adults. Then, cerebral correlates of MM were investigated through EEG task-related power (TR-Pow) changes in beta (β : 13-30 Hz), alpha (α : 8-12 Hz) and theta (θ : 4-8 Hz) frequency band. β task-related power decreases (desynchronization) can be interpreted as an electrophysiological correlate of activated cortical areas involved in production of motor behavior (Gerloff et al., 1998 ; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) whereas β TR-Pow increases (synchronization) may be involved in the active inhibition of sensorimotor processes and reflect the maintenance of the status quo (Engel & Fries, 2010 ; Rossiter et al., 2014). α TR-Pow decreases (desynchronization) may reflect cortical activations involved in attentional process and the release from inhibition of the underlying brain areas while α TR-Pow increases (synchronization) could reflect cortical deactivation or inhibition (Jensen & Mazaheri, 2010 ; Klimesch, 2012 ; Klimesch et al., 2007 ; Sauseng et al., 2009). Finally, θ TR-Pow is increased (synchronization) over fronto-mesial areas during response inhibition paradigms and has been proposed to reflect the cortical activation involved in cognitive control and response inhibition (Cavanagh & Frank, 2014 ; Huster et al., 2013). In order to unravel the contributions of motor, attentional and executive processes in the production of MM, we investigated the EEG task-related power changes in the beta, alpha and theta bands frequency over the motor, parietal and fronto-mesial cortical areas re-

spectively. We hypothesize that the behavioural asymmetry of MM in the rhythmic task is associated with more bilateral motor activations during the unimanual left-hand movements compared to right-hand movements and to both unimanual movements of the non-rhythmic task in all subjects. Finally, due to the complexity of the rhythmic task, we postulate that attentional and executive activations are more pronounced in the rhythmic task compared to the non-rhythmic especially in the middle-aged adults.

7.2 Materials and methods

Participants

Twenty-four right-handed healthy volunteers divided into a young adults group ($n = 12$; 6 women; mean age: 23 ± 2 years) and a middle-aged adults group ($n = 12$; 8 women; mean age: 53 ± 11 years) participated in the study. All participants were right-handed as assessed by the Edinburgh inventory (Oldfield, 1971, mean laterality quotient: $83 \pm 26\%$) and none reported any history of serious medical, neurological or psychiatric diseases. All participants were naïve about the hypothesis tested in order to avoid any strategy or attentional focus on the inactive hand. All participants received explicit information about the experimental design and gave signed informed consent before the experimental procedures began. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and followed institutional ethics board guidelines for research on humans.

Materials

Two calibrated hand dynamometers (model TSD121C; BIOPAC System, Inc., Goleta, CA, USA) were used to record the power grip force in the right and left hands at 1000 Hz with MP150 system (DA100C amplifiers; BIOPAC System, Inc., Goleta, USA).

Following appropriate skin preparation (Hermens et al., 2000), surface EMG was recorded on the right and left forearms at 1000 Hz with MP150 system (EMG-100C amplifiers, EL503 Ag–AgCl 11-mm bipolar electrodes with a maximum 2-cm spacing; BIOPAC System, Inc., Goleta, CA, USA) over flexor carpi radialis (FCR) and extensor digitorum communis (EDC), taken as representative hand and fingers flexors and extensors muscles. The reference electrode was positioned over the right elbow.

EEG was recorded at 1024 Hz using a 64-channel ActiveTwo system (BioSemi instrumentation, Amsterdam, The Netherlands), with scalp electrodes arranged according to the International 10–20 system. The Presentation software (Version 14.2, Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA) was used to display the instructions and the feedback to the participants on a computer screen located 0.8 m in front of them.

Force, EMG and EEG data were time-synchronized offline with TTL pulse.

Tasks and procedures

Participants sat comfortably in a quiet room in front of a table with a computer screen to display the instructions and the feedback and with their hands positioned on the dynamometers. After being familiarized with the environment, participants were required to maintain the same position (60–70 degree elbow flexion and neutral position of the forearm) during the whole experiment for standardization and to avoid EEG artifacts. First, participants performed pre-experimental Maximal Voluntary Contractions (MVC) to allow necessary normalization of both force and EMG data and then two consecutive experimental tasks in a randomized order. The whole experiment lasted approximatively two hours.

Pre-experimental Maximal Voluntary Contractions (MVC)

Participants were instructed to perform three maximal power grip isometric voluntary contractions with their left and right hands separately and both hands together presented

in a random order and by fixing a center cross on the screen. Each contraction lasted 4 s and was indicated by a start-end sound and separated by a minimum of 10 s rest before the next contraction. After low-pass filtering at 10 Hz (fourth-order, zero-lag Butterworth filter), MVC force value was the average force during a 2 s window in which the mean force of the corresponding hand of the three maximum voluntary contractions was the highest. The corresponding EMG activity of each muscle was considered as the maximum reference EMG value for the normalization.

Rhythmic task

This task included contraction and control trials. In contraction trials, participants performed 20 rhythmic unimanual right or left power grip contractions at 25% of MVC in synchronization with an auditory metronome with a period of one second. Participants were provided with visual feedback on the computer screen of current produced force and force target only on the active hand dynamometer. This feedback allowed participants to control their voluntary contractions to 25% of their MVC but prevented feedback from the inactive hand. In control trials, participants were asked to listen 20 tones of the auditory metronome exactly as in contraction trials with visual feedback of the right or left hand dynamometer but without performing any contraction. As described in Figure 7.1, five blocks each including two randomized contraction trials (20 rhythmic power grip contractions with the right hand and 20 with the left) and two corresponding control trials (20 tones with visual feedback of the right hand dynamometer and 20 tones of the left) were proposed to the participants. Overall, participants performed 100 rhythmic power grip contractions with the right hand and 100 with the left. A familiarization phase of one contraction trial in each unimanual condition was proposed before the beginning of the experiment. Finally, a rest period according to the participant's request was proposed between each block.

Non-rhythmic task

As for the rhythmic task, this task included contraction and control trials. During contraction trials, participants were asked to maintain one unimanual right or left power grip contraction at 25% of MVC for 6 s indicated by a start-end sound. A horizontal cursor as force target and visual feedback of current produced force only on the active hand dynamometer were displayed on the computer screen. This feedback allowed participants to control their voluntary contractions to 25% of their MVC but prevented feedback from the inactive hand. In control trials, participants were asked to listen start-end sound exactly as in contraction trials with visual feedback of the right or left hand dynamometer but without performing any contraction. As described in Figure 7.1, five blocks each including eight randomized contraction trials (four prolonged power grip contractions with the right hand and four with the left) and four corresponding control trials (two trials with start-end sound and visual feedback of the right hand dynamometer and two of the left) were proposed to the participants. Overall, participants performed 20 prolonged power grip contractions with the right hand and 20 with the left. Finally, a rest period according to the participant's request was proposed between each block.

Data analysis

All processing and computations for force, EMG and EEG data were performed using Matlab software (MathWorks, Natick, MA, USA). All filters were 4th-order Butterworth type filters with zero-time lag.

Experimental data preprocessing

Behavioral data: Isometric force data obtained with hand dynamometers were low-pass filtered at 10 Hz. Raw EMG data were 10–400 Hz band-pass filtered, notched at 49–51 Hz,

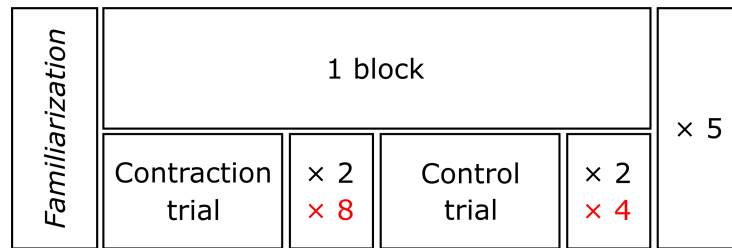


Figure 7.1. Schematic representation of the procedure of the two experimental tasks. The characteristics common to both tasks are indicated in normal black font while those specific to the non-rhythmic task are specified in normal red font. Only familiarization is specific of the rhythmic task. In the rhythmic task, each block contained two contraction trials including 20 rhythmic unimanual power grip contractions with the right hand and 20 with the left hand. The same distribution was used for the control trials. In contrast, in the non-rhythmic task, each block contained eight contraction trials including four separated unimanual prolonged power grip contractions with the right hand and four with the left hand. For the four control trials per block, two trials with start-end sound and visual feedback of the right hand dynamometer and two of the left hand were proposed to the participants.

full-wave rectified by taking the absolute value and then low-pass filtered at 3 Hz to obtain the linear envelope (Amarantini & Martin, 2004 ; Potvin et al., 1996).

EEG data: Raw EEG data were 3–100 Hz band-pass filtered, notched at 49–51 Hz and then average-referenced. For each contraction trial of the rhythmic task, the continuous dataset was segmented into epochs, from –0.3 to 0.3 s around each force peak and a baseline correction of the same duration as the epoch was applied. The identical segmentation is applied to the corresponding control trials based on the same indexes. For each contraction and control trials of the non-rhythmic task, the continuous dataset was segmented into epochs, from –1 to 9 s around the sound trigger of the movement start and a baseline correction of the same duration as the epoch was applied. Finally, each epoch was visually inspected to remove epochs where EEG signals were contaminated by any artifacts (eyes movement, muscle artifacts and drifts). In order to reduce the effect of volume conduction, laplacian filter was used on epoched data before time-frequency analysis (Hjorth, 1975 ; Perrin, Pernier, Bertrand, & Echallier, 1989). It should be noted that the epoch segmentation of the EEG data was also performed on the EMG and force data in order to time-synchronized all signals. When an

EEG epoch was rejected, the corresponding EMG and force epochs were also rejected.

Experimental data processing

In order to make the two tasks more comparable, we performed matched analyses by considering only the first 20 epochs in each condition of the rhythmic task (*i.e.*, unimanual right and left and corresponding control trials). In addition, to make the epochs of the two tasks of equal duration (*i.e.*, 0.6 s), the epoched signal of the non-rhythmic task has been segmented again from 4.2 to 4.8 s after the sound trigger of the movement start. this procedure is important because the trial number significantly influences the EEG results, especially during time-frequency analysis.

Behavioural data: For both tasks, the quantity and the intensity of MM were respectively assessed for each participant with the number and the mean amplitude of EMG peaks on the inactive hand for all contraction trials. If peaks were detected on both extensor and flexor muscles, only the maximum peak was counted, corresponding to the same EMG burst. EMG peak detection was performed using the 'findpeak' Matlab function with the 'MinPeakHeight' option to return only those peaks higher than the threshold value. For each unimanual contraction condition in both tasks (*i.e.*, unimanual right and left), the threshold value was set at two standard deviations above the mean value of EMG envelope recording during all corresponding control trials. If two or more peaks were detected during a 0.6 s epoch of contraction trial, only the highest was retained. An example of EMG peak detection is given in Figure 7.2. Finally, the number of EMG peaks was expressed as a ratio of the total number of contractions and the mean amplitude of EMG peaks was expressed as a mean percentage of the maximal EMG activity produced during unimanual MVC for each respective muscle. This normalization procedure allowed the comparison of the number and the mean amplitude of EMG peaks between subjects.

EEG data: For both tasks, EEG spectral power was obtained in the time-frequency domain

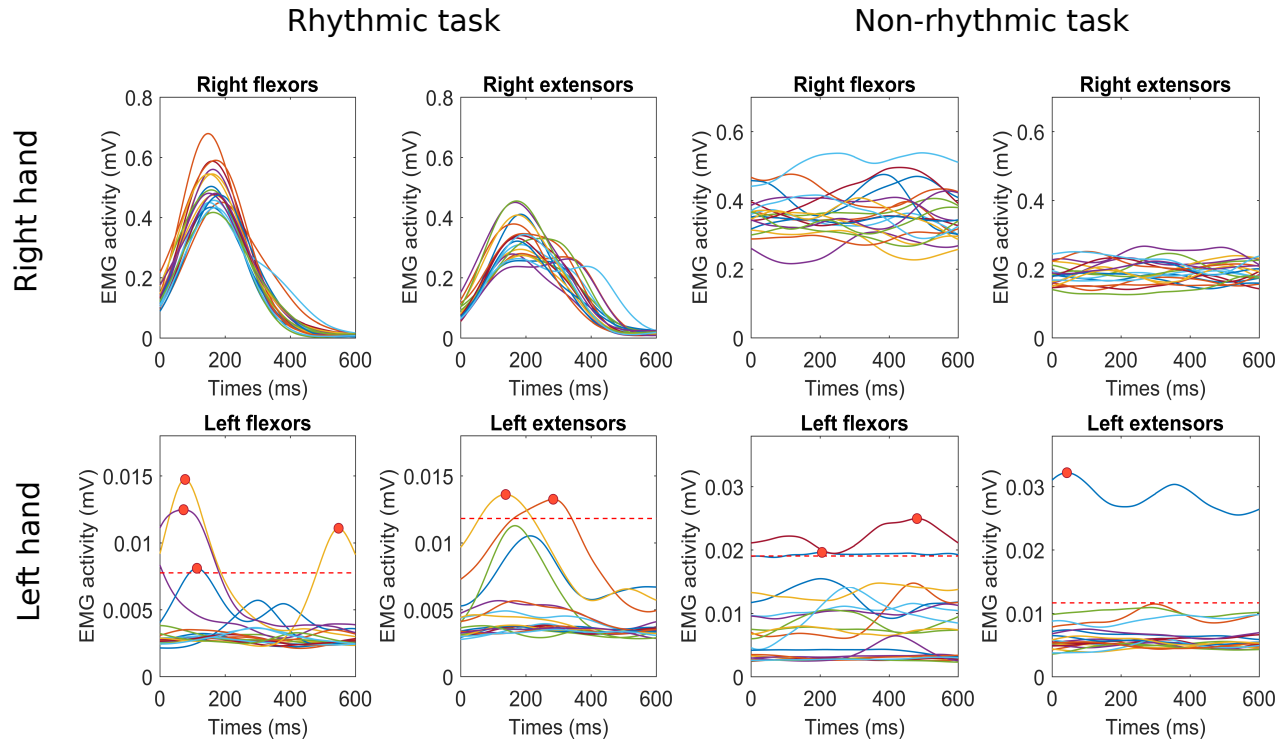


Figure 7.2. Illustration of EMG peak detection on the left hand (bottom panel with the flexors and extensors muscles) during the unimanual right contraction condition in the rhythmic and non-rhythmic tasks (left and right four subplots respectively) in a middle-aged participant. Multiple colored traces correspond to the linear envelope of the denoised and full-wave rectified EMG in each contraction (20 rhythmic unimanual right power grip contractions in the rhythmic task and 20 prolonged unimanual right power grip contractions in the non-rhythmic task). The horizontal dashed red lines indicate the threshold value set at two standard deviations above the mean value of EMG envelope recording during all corresponding control trials. The filled red circles represent detected EMG peaks above the corresponding threshold.

with continuous Morlet wavelet transform with the MATLAB package developed by Grinsted et al. (2004) and adapted in Bigot et al. (2011). The scale resolution of the wavelet (parameter ‘nvoice’), the number of scales used in the wavelet analysis (parameter ‘J1’) and the Morlet mother wavelet parameter (parameter ‘wavenumber’) were set respectively to 7, 50 and 10 to provide a satisfactory compromise between time and resolution for the identification of oscillatory activity on the $[0.32 \times 10^{-2} : 0.23 : 79.97]$ Hz frequency range (Tisseyre et al., 2019). In order to optimize the trade-off between temporal and frequency precisions in lower frequencies, the Morlet mother wavelet parameter (parameter ‘wavenumber’) was adjusted at 3 for

7. CONDITIONS D'APPARITION DE L'ASYMÉTRIE DES MM ET CORRÉLATS CÉRÉBRAUX

analysis in the theta frequency band (4-8 Hz) as used in previous studies (*e.g.*, Busch, Dubois, & VanRullen, 2009 ; Daviaux et al., 2016). Then, EEG spectral power was transformed using a logarithmic function in order to reduce the effects of inter-participant and inter-electrode variability in absolute power values. Finally, in both conditions and tasks, EEG spectral power for the entire epoch of 0.6 s recorded during contraction trials was normalized with the spectral power recorded during control trials. Thus, task-related spectral power (TR-Pow) was derived using the following formula:

$$\text{TR-Pow} = \log(\text{Pow}_{\text{contraction}}) - \log(\text{Pow}_{\text{control}})$$

Based on our assumptions, previous studies and the inspection of scalp topographic plot, a region of interest (ROI) approach was adopted in three frequency bands: beta (β : 13-30 Hz), alpha (α : 8-12 Hz) and theta (θ : 4-8 Hz).

In the beta frequency band, right and left sensorimotor ROI (C2-C4-CP4-CP2 and C1-C3-CP3-CP1 electrodes respectively) were considered. Then, an asymmetry index (AI) was calculated between mean β TR-Pow in the contralateral and ipsilateral sensorimotor ROI of the movement using the following formula:

$$\text{AI} = \text{Mean contralateral } \beta \text{ TR-Pow} - \text{Mean ipsilateral } \beta \text{ TR-Pow}$$

If asymmetry index (AI) is negative, β TR-Pow in contralateral sensorimotor regions of the movement is stronger than ipsilateral while if it is positive the opposite pattern is found. β task-related power decreases (desynchronization) can be interpreted as an electrophysiological correlate of activated cortical areas involved in production of motor behavior (Gerloff et al., 1998 ; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). β task-related power increases (synchronization) may be involved in the active inhibition of sensorimotor processes and reflect the maintenance of the status quo (Engel & Fries, 2010 ; Rossiter et al., 2014).

In the alpha frequency band, mean α TR-Pow was quantified from a parieto-occipital ROI including the following electrodes: P1-P3-P5-PO3-POz-Pz-P2-P4-P6-PO4. α TR-Pow de-

creases (desynchronization) may reflect cortical activations involved in attentional process and the release from inhibition (Klimesch, 1999, 2012 ; Klimesch et al., 2007).

In the theta frequency band, mean θ TR-Pow was quantified from a fronto-mesial ROI including the following electrodes: FC1–FCz–FC2. θ TR-Pow increases (synchronization) may reflect cortical activations involved in executive control and response inhibition (Cavanagh & Frank, 2014 ; Huster et al., 2013).

Statistical analysis

Each data sample was found to be normally distributed with the Kolmogorov–Smirnov test, ranging from $d = 0.100$ to 0.386 , all $p > 0.05$. In addition, the Levene’s test used to check homogeneity of variances between age groups in each condition did not reveal significant results, F-value ranging between 0.0001 and 4.468 , all $p > 0.05$.

Behavioral data: Two repeated measures ANOVAs Task (Rhythmic vs Non-rhythmic) \times Side of movement (Right vs Left) \times Age (Young vs Middle-aged) were performed on the number and the mean amplitude of EMG peaks.

EEG data: Three repeated measures ANOVAs Task (Rhythmic vs Non-rhythmic) \times Side of movement (Right vs Left) \times Age (Young vs Middle-aged) were performed on the asymmetry index of β TR-Pow in sensorimotor ROI, α TR-Pow in parieto-occipital ROI and θ TR-Pow in fronto-mesial ROI.

For all analyses, the significance level was set at $p < 0.05$. A p-value between 0.05 and 0.10 was considered as a trend. Tukey post hoc were performed based on significant main effects or interactions. Partial η^2 and f effect sizes were reported for significant effects and interactions in ANOVA.

7.3 Results

Behavioural results: quantity and intensity of MM

ANOVA on the number of EMG peaks revealed a significant main effect of Task ($F_{1,22} = 24.102$; $p < .001$; partial $\eta^2 = 0.522$, f effect size = 1.046) and Side of movement ($F_{1,22} = 4.595$; $p = .043$; partial $\eta^2 = 0.172$, f effect size = 0.457). Irrespective of age group, the number of EMG peaks on the inactive hand was greater in the rhythmic task (0.706 ± 0.394) compared to the non-rhythmic (0.400 ± 0.250) and during the unimanual left movement (0.637 ± 0.339) compared to the right (0.468 ± 0.369) (Figure 7.3, left panel). Moreover, the interaction Side of movement \times Task was also significant on the number of EMG peaks ($F_{1,22} = 9.004$; $p = .006$; partial $\eta^2 = 0.290$, f effect size = 0.639). Irrespective of age group and during the unimanual left movement in the rhythmic task, a greater number of EMG peaks on the inactive hand was found compared to the unimanual right movement in the same task (Figure 7.3, left panel; $p < .001$). In contrast, irrespective of age group and during the non-rhythmic task, EMG peaks on the inactive hand during the unimanual left and right movement were similar. Finally, it should also be noted that the number of EMG peaks tended to be higher in the middle-aged group (0.619 ± 0.202) than in the young group, irrespective of the task and side of movement (0.486 ± 0.104 ; main effect of Age: $F_{1,22} = 4.060$; $p = .056$; partial $\eta^2 = 0.155$, f effect size = 0.429).

ANOVA on the mean amplitude of EMG peaks revealed only a significant main effect of Task ($F_{1,22} = 12.515$; $p = .001$; partial $\eta^2 = 0.362$, f effect size = 0.754). Irrespective of age group and side of movement, the mean amplitude of EMG peaks on the inactive hand was greater in the rhythmic task ($3.635 \pm 4.045\%$) compared to the non-rhythmic ($1.793 \pm 1.365\%$; Figure 7.3, right panel).

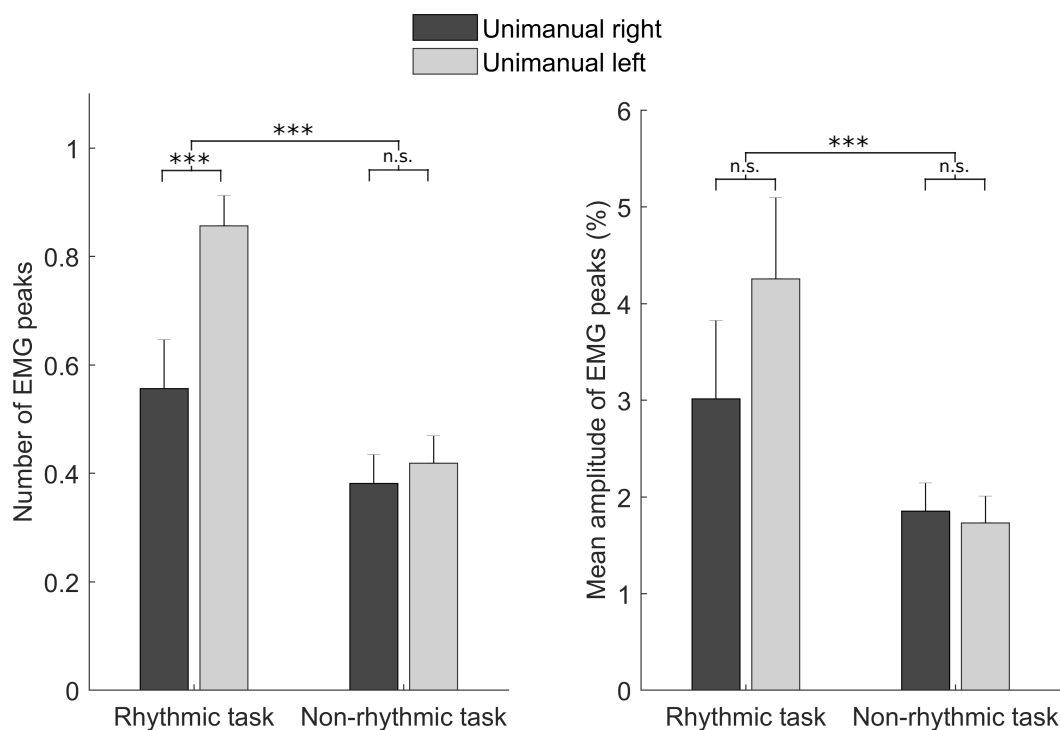


Figure 7.3. Bar plot of the number and mean amplitude of EMG peaks (left and right panels respectively) during right and left unimanual movement (black and gray bars respectively) in rhythmic and non-rhythmic tasks. * * * indicates significant difference ($p < .001$). Vertical bars represent standard error of the mean.

EEG results

Asymmetry index of β TRPow over sensorimotor regions

ANOVA on the asymmetry index of β TR-Pow in sensorimotor ROI revealed only a significant interaction Side of movement \times Task ($F_{1,22} = 6.908$; $p = .015$; partial $\eta^2 = 0.238$, f effect size = 0.560). Post-hoc analyses indicated that the asymmetry index of β TR-Pow in sensorimotor ROI was greater (more positive) in the unimanual left movement compared to the unimanual right movement only for the rhythmic task and irrespective of age group (Figure 7.4 a; $p = .034$). During the unimanual left movement in the rhythmic task and irrespective of age group, β TR-Pow in ipsilateral left sensorimotor regions was lower (more negative) than contralateral right sensorimotor regions (Figure 7.4 b).

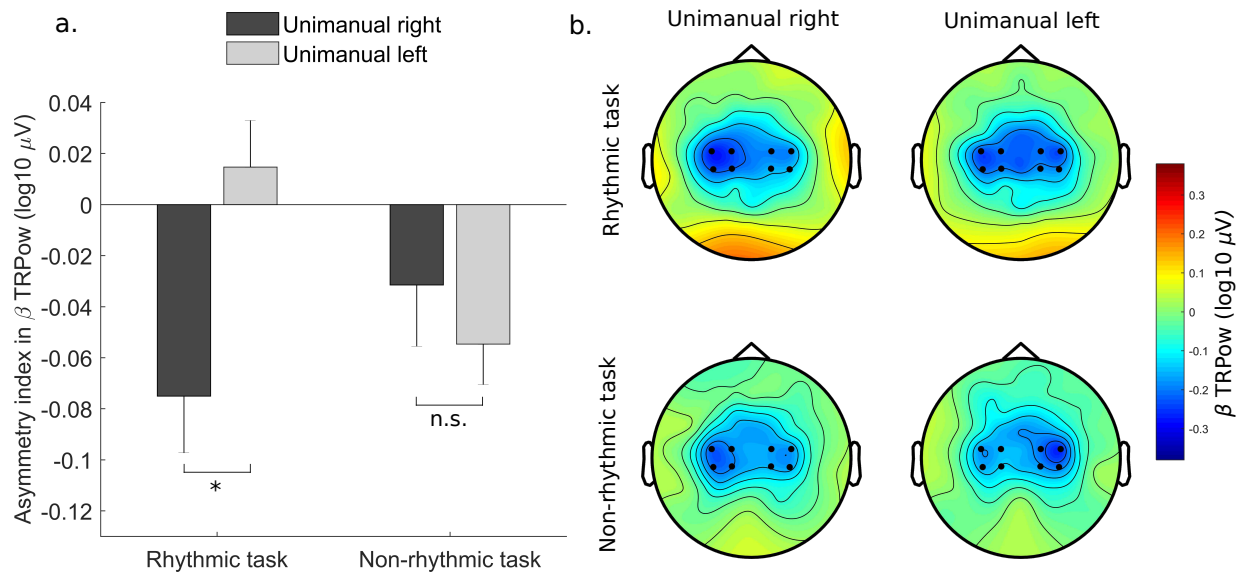


Figure 7.4. a. Bar plot of the asymmetry index of β TRPow in sensorimotor ROI during right and left unimanual movement (black and gray bars respectively) in rhythmic and non-rhythmic tasks (left and right panels respectively). * indicates significant difference ($p < .05$); 'n.s.' indicates not significant. Vertical bars represent standard error of the mean. b. Scalp topography of β TRPow during right and left unimanual movement (left and right panels respectively) in rhythmic and non-rhythmic tasks (top and bottom panels respectively). Black dots represent right and left sensorimotor ROI. TRPow decreases (area of activation) are coded in blue and TRPow increases are coded in red.

α TRPow over parietal regions

ANOVA on the α TR-Pow in parieto-occipital ROI revealed a significant main effect of Task ($F_{1,22} = 4.731$; $p = .040$; partial $\eta^2 = 0.177$, f effect size = 0.463). Irrespective of age group and side of movement, α TR-Pow in parieto-occipital ROI was lower (more negative) in the rhythmic task compared to the non-rhythmic. Moreover, the interaction Task \times Age was also significant ($F_{1,22} = 4.630$; $p = .042$; partial $\eta^2 = 0.173$, f effect size = 0.458). Post-hoc analyses indicated that irrespective of side of movement, α TR-Pow in parieto-occipital ROI was lower (more negative) in the rhythmic task compared to the non-rhythmic task only in the young group (Figure 7.5; $p = .027$).

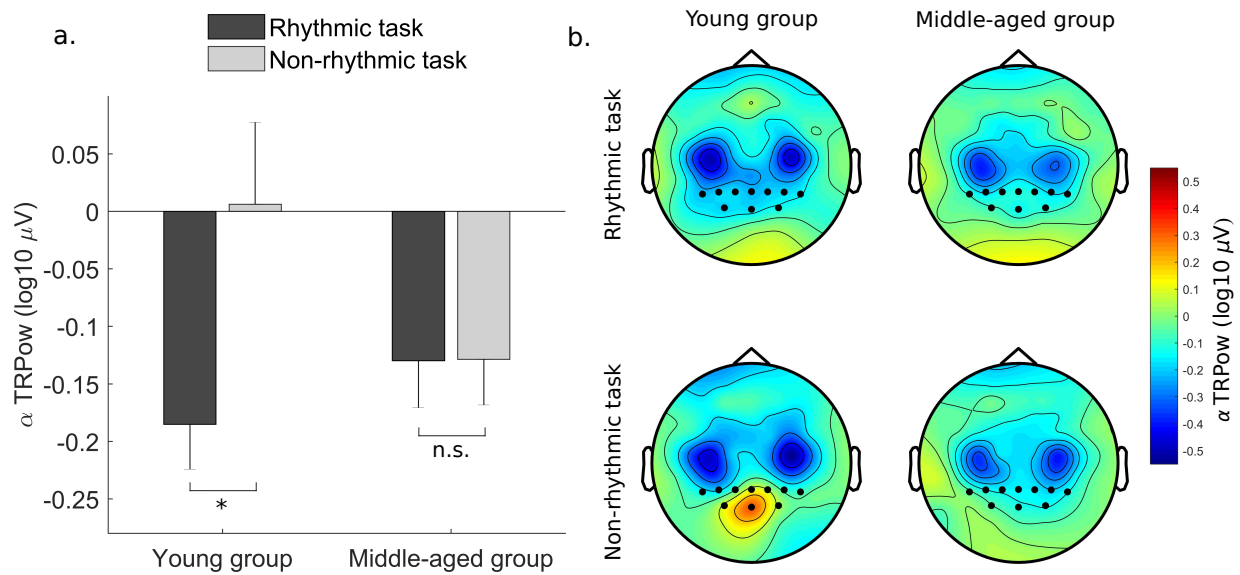


Figure 7.5. a. Bar plot of α TRPow parieto-occipital ROI during rhythmic and non-rhythmic tasks (black and gray bars respectively) in young and middle-aged groups (left and right panels respectively). * indicates significant difference ($p < .05$); 'n.s.' indicates not significant. Vertical bars represent standard error of the mean. b. Scalp topography α TRPow during rhythmic and non-rhythmic tasks (top and bottom panels respectively) in young and middle-aged groups (left and right panels respectively). Black dots represent parieto-occipital ROI. TRPow decreases (area of activation) are coded in blue and TRPow increases are coded in red.

θ TRPow over fronto-mesial regions

ANOVA on the θ TR-Pow in fronto-mesial ROI revealed only a significant main effect of Task ($F_{1,22} = 7.203$; $p = .013$; partial $\eta^2 = 0.246$, f effect size = 0.572). Irrespective of age and side of movement, θ TR-Pow in fronto-mesial ROI was greater (more positive) in the rhythmic task (0.019 ± 0.106) compared to the non-rhythmic (-0.044 ± 0.114 ; Figure 7.6).

7.4 Discussion

The objective of the present study was to determine the conditions of emergence of behavioural asymmetry of MM and its associated cerebral correlates in right-handed healthy young and middle-aged adults. EMG and EEG signals were recorded during two unimanual

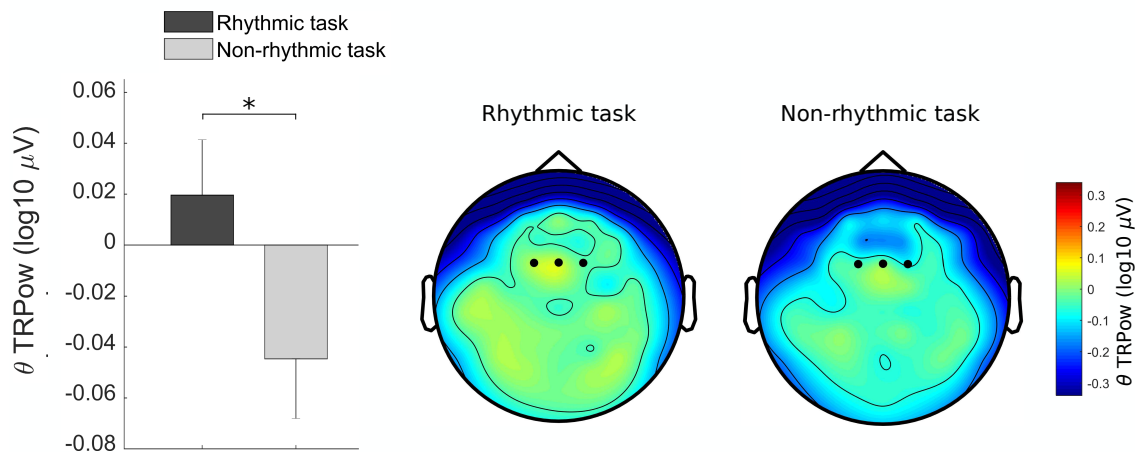


Figure 7.6. Scalp topography of θ TRPow during rhythmic and non-rhythmic tasks (left and right panels respectively). Black dots represent fronto-mesial ROI. TRPow decreases are coded in blue and TRPow increases (area of activation) are coded in red.

motor tasks requiring to produce (1) unimanual rhythmic power grip contractions and (2) unimanual sustained power grip contractions. The behavioral results show (1) a greater quantity and intensity of MM in the rhythmic task compared to the non-rhythmic irrespective of side of movement and age, (2) a behavioral asymmetry of MM specific to the rhythmic task irrespective of age with a greater quantity of MM on the dominant (right) hand during the unimanual left-hand movement and (3) a trend to produce a greater quantity of MM in middle-aged adults compared to young adults irrespective of side of movement and task. The EEG results show (1) a cerebral asymmetry specific to the rhythmic task irrespective of age with greater bilateral activations over the motor regions during a unimanual left-hand movement compared to unimanual right-hand movement, (2) greater attentional activations over the parietal regions irrespective of side of movement in the rhythmic task compared to the non-rhythmic especially in young adults and (3) greater executive activations over fronto-mesial regions in the rhythmic task compared to the non-rhythmic irrespective of side of movement and age. These findings are discussed in terms of motor, attentional and executive processes associated to the production of asymmetric MM and related to the complexity of the motor task.

Behavioural asymmetry of mirror movements is specific to the rhythmic task

First, irrespective of side of movement and age, we found a greater quantity and intensity of MM in the rhythmic task compared to the non-rhythmic. To our knowledge this is the first study that directly compares the degree of MM between a rhythmic and a non-rhythmic task. This result confirms that a rhythmic motor paradigm facilitates the emergence of MM, especially in healthy subjects. Indeed, many previous studies have reported MM in healthy adults during unilateral rhythmic contractions of the upper limb (Bodwell et al., 2003 ; Morrison et al., 2011 ; Ridderikhoff et al., 2005 ; Uttner et al., 2007, 2005). Similarly, other studies used an asymmetric bimanual task with a rhythmic index abduction performed with one hand while the other hand maintained a slight isometric index abduction on which MM were quantified (Beaulé et al., 2016 ; Hübers et al., 2008 ; Mayston et al., 1999). Finally, a rhythmic selective stop task requiring to produce bimanual symmetric rhythmic contractions and to stop selectively one hand while continuing the unimanual rhythmic contractions of the other hand has also facilitated the occurrence of MM in healthy adults (Tisseyre et al., 2018, 2019 ; Vardy et al., 2007) and young children (Tallet et al., 2013). In addition, the frequency of repeated contractions could also affect the degree of MM. Nevertheless, the literature reports contradictory results, with more MM at maximum frequency in some studies (Bodwell et al., 2003 ; Morrison et al., 2011), while other studies reported more MM at low frequencies around 1 Hz as in the current study (Koerte et al., 2010 ; Uttner et al., 2007). Therefore, a slow or fast rhythm could make the task more complex by increasing the constraint of precision and speed and lead to increased MM. In the present study, the rhythmic task at 25% of MVC and 1 Hz could be more complex and produce more MM than the non-rhythmic task because it requires more fine motor control.

The second significant result of this study is that irrespective of age, the behavioral asym-

metry of MM is specific to the rhythmic task with a greater quantity of MM on the dominant (right) hand during the unimanual left-hand movement. This result confirms the behavioural asymmetry of MM in right-handed healthy adults already found in previous studies (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b ; Hwang et al., 2006 ; Leocani et al., 2000 ; Liederman & Foley, 1987 ; Tisseyre et al., 2019 ; Todor & Lazarus, 1986 ; Uttner et al., 2007 ; Wolff et al., 1983). As proposed by Todor et Lazarus (1986), asymmetry of MM between right and left hands in right-handed healthy adults could be related to differences between hemispheric control of each hand. Thus, performing the complex rhythmic task with the non-dominant and less efficient left hand could produce more MM in the right hand. Interestingly, in addition to the asymmetry of MM between the dominant and the non-dominant hand, previous studies have reported greater MM on the contralateral finger during unilateral finger flexion involving the small finger compared to the index (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b). These authors interpreted this result by a lower efficiency of the small finger compared to the index as suggested by the greater force variability found for this small finger during the force production task (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b). In addition, among studies that fail to reveal such asymmetry, some have quantified MM only as an involuntary force production (Addamo et al., 2010, 2009a, 2009b ; Uttner et al., 2005) or even as an apparent involuntary movement (Armatas & Summers, 2001). Moreover, most of the studies evaluated MM only as intensity (*i.e.*, amplitude of involuntary force or EMG activity) and not as quantity (*i.e.*, frequency of occurrence). Interestingly, no asymmetry of the intensity of MM was found in this current or similar previous study (Tisseyre et al., 2019). Finally, consistent with the present findings, other studies reported no difference between MM on the dominant and non-dominant hands probably because they used non-rhythmic contractions (Maudrich et al., 2018, 2017 ; Sehm et al., 2016).

Lastly, we found an interesting trend in middle-aged adults to produce a greater quantity of MM compared to young adults irrespective of side of movement and task. This result confirms

a previous study reporting a steady increase of MM after the age of 32 years (Koerte et al., 2010). Similarly, greater MM has been reported in the elderly than in young adults (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Shinohara et al., 2003). Thus, this result confirms that MM seems to increase early with age. Finally, we could also hypothesize that, unlike young and/or middle-aged adults, greater MM could be found in the rhythmic and non-rhythmic tasks in elderly people and would reflect compensatory mechanisms related to the task complexity (Addamo et al., 2010 ; Seidler et al., 2010).

Cerebral motor asymmetry of mirror movements is specific to the rhythmic task

As expected, we found a cerebral motor asymmetry specific to the rhythmic task and irrespective of age with greater bilateral motor activations over the motor regions during the unimanual left-hand movement compared to unimanual right-hand movement. In contrast, in the non-rhythmic task and both age groups, similar mainly contralateral motor activations are observed during both unimanual left and right hand movement. In our previous EEG study using rhythmic contractions during a selective stop task, we reported an association between greater ipsilateral activation over left motor area during unimanual left-hand movements compared to right-hand movements and the behavioural asymmetry of MM in right-handed healthy subjects (Tisseyre et al., 2019). In the present study, we extend this result by finding behavioural and cerebral motor asymmetry of MM only in a unimanual rhythmic task compared to a non-rhythmic irrespective of age. This specific cerebral motor asymmetry may be due to the rhythmicity and complexity of the task. Rhythmic contractions performed with the less efficient left hand at 25% of MVC and 1 Hz could represent a complex task and require the activation of a large motor network including the ipsilateral M₁.

In line with this assumption, previous studies reported strong ipsilateral activations during complex unimanual movements (Hummel et al., 2003) and especially in the left hemi-

sphere during left-hand movements (Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011). Interestingly, these ipsilateral activations involved the primary motor cortex but also the premotor cortex and it was proposed that they reflect the special role of the left hemisphere in motor control especially during complex motor task (Chiou et al., 2013 ; Serrien & Sovijärvi-Spapé, 2015 ; Verstynen et al., 2005). In addition, activity in the left premotor cortex during left hand complex movement may be associated with a mechanism that prevents the expression of unwanted mirror movements in the contralateral right hand (Verstynen & Ivry, 2011). Furthermore, TMS studies also reported a greater facilitation of the ipsilateral M₁ during unimanual contraction with the left non-dominant hand compared to the right dominant hand in various complex task as fine-motor manipulation (Morishita et al., 2011, 2013) and hand-foot coordination (F. E. van den Berg et al., 2011a). Similarly, a stronger suppression of ipsilateral activations or reduction of ipsilateral excitability during right dominant hand movement compared to the left non-dominant hand was reported in many studies using TMS (Ghacibeh et al., 2007 ; Leocani et al., 2000 ; Reid & Serrien, 2014 ; Ziemann & Hallett, 2001), fMRI (Hayashi et al., 2008 ; Newton et al., 2005 ; Tzourio-Mazoyer et al., 2015) and EEG (Gross et al., 2005 ; Tisseyre et al., 2019). Interestingly, this asymmetry of ipsilateral activations may involve asymmetric inter-hemispheric interactions. For example, previous TMS studies of interhemispheric inhibition have shown that the left dominant hemisphere exhibits a stronger inhibitory influence on right M₁ compared to the inhibitory effects of the right hemisphere on left M₁ (Bäumer et al., 2007 ; Netz et al., 1995).

The rhythmicity of the task could also contribute to the cerebral asymmetry of ipsilateral activations by increasing task complexity especially during left non-dominant hand movement. TMS studies have reported that the increase of ipsilateral M₁ excitability is affected by the frequency of rhythmic voluntary contraction of unilateral finger movement (Uehara et al., 2011, 2013a, 2013b). More precisely, an increase of ipsilateral M₁ excitability has been reported for unilateral rhythmic contractions at 1 and 3 Hz compared to 2 Hz and has been associated

with reduced task performance measured by greater temporal variability which may reflect greater complexity (Uehara et al., 2013a). This result could explain previous studies that found more MM in rhythmic contractions at low frequency around 1 Hz (Koerte et al., 2010 ; Uttner et al., 2007) but also at maximum frequency (Bodwell et al., 2003 ; Morrison et al., 2011). Then, we can hypothesize that unimanual rhythmic contractions at low rate of 1 Hz as in the current study is more complex when performed with the less efficient left hand and generate additional activations including ipsilateral motor regions. These additional ipsilateral activations especially during unimanual rhythmic contractions with the left non-dominant hand could then support the larger occurrence of MM on the right dominant hand. In accordance with this assumption, previous fMRI studies found more bilateral motor activations during unimanual rhythmic movement with the left limb compared to the right limb in right-handed healthy subjects (Agnew et al., 2004 ; Haaland et al., 2004 ; Kobayashi, 2003).

Greater attentional and executive control is required to perform the rhythmic task.

During the rhythmic task and irrespective of side of movement, we found greater attentional activations over the parietal regions especially in young adults and greater executive activations over fronto-mesial regions compared to the non-rhythmic in both age groups. These activations are discussed related to the complexity of the rhythmic motor task.

Desynchronization in the alpha frequency band over the parietal regions could reflect general task demands and attentional processes involved the rhythmic task (Klimesch, 1999 ; Klimesch et al., 2007 ; Ray & Cole, 1985). Previous EEG study have also found a strong desynchronization in the alpha frequency band over the parietal regions a complex rhythmic selective stop task requiring to produce bimanual symmetric rhythmic contractions and to stop selectively one hand while continuing the unimanual rhythmic contractions of the other hand (Deiber et al., 2001 ; Tallet et al., 2009 ; Tisseyre et al., 2019). Interestingly, these activations

could reflect the general attentional task demand because they are similar during bimanual and unimanual contractions (Tisseyre et al., 2019). In the current study, greater attentional activations over the parietal regions in the rhythmic task compared to the non-rhythmic probably reflects the higher complexity of this task. In addition, in middle-aged adults, we found similar strong alpha desynchronization over the parietal regions in both tasks whereas in young adults, only the rhythmic task requires this strong alpha desynchronization. We could hypothesize that the non-rhythmic task is relatively simple for young subjects but becomes more complex as people get older and requires additional compensatory attentional resources. In line with this assumption, previous studies reported that during motor task, older adults demonstrated increased attentional et executive activations including prefrontal and posterior parietal regions (Heuninckx, 2005 ; Heuninckx et al., 2008 ; Wu & Hallett, 2005) and it was proposed that these activations reflect compensatory mechanisms for the effective task performance (Seidler et al., 2010). In our study, increased attentional demands especially in the non-rhythmic task in middle-aged adults could lead to an increase in MM as previously found in elderly subjects when attention was diverted (Addamo et al., 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003).

About executive activations, we also found greater synchronization in the theta frequency band over fronto-mesial regions in the rhythmic task compared to the non-rhythmic. Interestingly, increased frontal theta synchronization was reported in response inhibition paradigms such as stop signal and go/no-go tasks (for a review, see Huster et al., 2013) and could reflect executive processes such as conflict and errors monitoring or updating of the response program (Cavanagh & Frank, 2014 ; Huster et al., 2013 ; Quetscher et al., 2015). For example, in go/no-go task, greater frontal theta power was reported during successful response inhibition in no-go compared to go trials (Kirmizi-Alsan et al., 2006 ; Nigbur et al., 2011 ; Schmiedt-Fehr & Basar-Eroglu, 2011). Taken together, these results suggest that the increased theta power in the rhythmic task reflects a need for higher-level executive control to select the appropriate

action and prevent the emergence of MM (Cavanagh & Frank, 2014 ; Huster et al., 2013). As for attentional activations, this increased executive control could be related to the higher complexity of the rhythmic task. Thus, available attentional and executive resources to prevent MM could be reduced, leading to an increase of MM especially during rhythmic movements with the left non-dominant hand.

Conclusions

To our knowledge, the present study is the first to highlight a behavioural and cerebral motor asymmetries of MM specific to a rhythmic task in right-handed healthy young and middle-aged adults. We found a greater quantity of MM in the dominant (right) hand when the left hand was active than the opposite only during the unimanual rhythmic task in all subjects. This behavioral asymmetry of MM involves a greater ipsilateral motor activation over left motor area during unimanual left-hand movements compared to right-hand movements only during the unimanual rhythmic task and irrespective of age. We propose that behavioural and cerebral motor asymmetries of MM are related to the complexity of the rhythmic motor task as suggested by greater attentional and executive control engaged during the rhythmic task compared to the non-rhythmic in all subjects. For future investigations, we could extend this research in older adults to investigate attentional and executive correlates related to the increase of MM in this population. Finally, another interesting perspective would be to explore the role of inhibitory interhemispheric interactions between the motor areas in the emergence of MM in these two motor tasks and age groups.

Synthèse de l'étude 3

Cette dernière contribution expérimentale élargit les résultats mis en évidence dans l'étude 1 à propos des conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des MM et des corrélats cérébraux associés chez l'adulte sain droitier. Ainsi, cette étude confirme que le caractère rythmique d'une tâche motrice constitue un facteur prépondérant pour mettre en évidence l'asymétrie comportementale et cérébrale des MM chez l'adulte sain droitier. En effet, une asymétrie comportementale des MM seulement en termes de quantité (*i.e.*, nombre d'occurrence sur une période donnée) a été retrouvée spécifiquement lors d'une tâche rythmique unimanuelle par rapport à une tâche non rythmique. Cette étude confirme l'importance des contractions rythmiques ainsi que de la méthode de quantification des MM pour observer leur apparition asymétrique chez l'adulte sain droitier. De plus, seule la tâche rythmique a permis de mettre en évidence une asymétrie cérébrale avec des activations ipsilatérales motrices plus importantes lors d'un mouvement unimanuel gauche que droit. Enfin, une majoration des activations attentionnelles et exécutives a été observée lors de la tâche rythmique par rapport à la tâche non rythmique. Ces activations supplémentaires pourraient refléter le coût cognitif majoré de la tâche rythmique et témoigner de sa plus grande complexité. Cette hypothèse est corroborée par le fait que la tâche rythmique génère une plus grande quantité et intensité de MM que la tâche non rythmique. Enfin, cette dernière étude apporte également des éléments intéressants quant aux effets de l'âge sur l'apparition asymétrique des MM ainsi que sur les corrélats cérébraux associés. En effet, nous avons mis en évidence que les sujets les plus âgés avaient tendance à produire une plus grande quantité de MM quelle que soit la tâche. Cette exacerbation des MM avec l'avancée en âge pourrait venir du manque de ressources cognitives disponibles. En effet, avec l'avancée en âge, la régulation de la motricité nécessite un contrôle cognitif de plus en plus marqué limitant alors les ressources disponibles pour restreindre les MM. Nous retrouvons d'ailleurs dans cette dernière étude d'importantes

activations attentionnelles similaires entre les deux tâches motrices chez les adultes les plus âgés tandis que chez les adultes jeunes, seule la tâche rythmique génère de fortes activations attentionnelles. A court terme, une des perspectives intéressantes de cette étude serait de procéder à des analyses de régressions multiples entre les données neuropsychologiques recueillies chez l'ensemble des participants et la quantité et l'intensité des MM observés lors des tâches motrices rythmique et non rythmique.

Quatrième partie

Discussion générale et perspectives

Synthèse des principaux résultats

Les principaux objectifs de ce travail de thèse visaient à (1) rechercher les conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des MM chez l'adulte sain droitier et le patient cérébro-lésé, (2) investiguer les corrélats cérébraux moteur, attentionnel et exécutif de l'asymétrie comportementale des MM chez l'adulte sain droitier et (3) explorer l'existence d'un lien entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé.

Concernant nos hypothèses de travail, nous avons postulé que chez l'adulte sain droitier comme chez le patient cérébro-lésé, l'asymétrie des MM dépendrait du type de tâche et des caractéristiques du mouvement (niveau de force et aspect rythmique de la tâche unimanuelle). Chez le patient cérébro-lésé, le degré de récupération ainsi que le délai post-lésionnel pourraient également contribuer à l'apparition asymétrique des MM. A propos des corrélats cérébraux chez l'adulte sain droitier, nous nous attendions à ce que l'asymétrie comportementale des MM soit associée à une asymétrie cérébrale au niveau des régions motrices. Nous avons également avancé que l'asymétrie des MM serait retrouvée spécifiquement lors d'une tâche motrice impliquant d'importantes ressources attentionnelles et exécutives. Enfin, avec l'avancée en âge et dans le cas de la pathologie, nous faisons l'hypothèse que l'augmentation des MM serait significativement corrélée avec les scores des fonctions attentionnelles et exécutives des participants. Pour tenter de vérifier ces hypothèses, nous avons adopté une approche multimodale, aux niveaux comportemental, neurophysiologique et neuropsychologique.

L'investigation des MM en tant que manifestation comportementale plus ou moins discrète (*i.e.*, production involontaire de force ou d'activité EMG) a ainsi pu être menée par l'intermédiaire de différents paradigmes moteurs. Nous allons résumer ici les principaux résultats que nous avons pu mettre en évidence par l'intermédiaire des différentes contributions expérimentales.

Au niveau comportemental, nous avons retrouvé :

- (1) chez le sujet sain droitier, une asymétrie des MM lors de tâches rythmiques sous maximales d'arrêt sélectif (étude 1) et unimanuelle (étude 3) seulement pour la quantité des MM ;
- (2) chez les patients cérébro-lésés, une plus grande quantité et intensité de MM par rapport à des adultes sains lors de tâches rythmique sous maximale d'arrêt sélectif et non rythmique maximale (étude 2) ;
- (3) chez les patients cérébro-lésés, une asymétrie comportementale avec une exacerbation des MM sur le membre parétique seulement lors de la tâche non rythmique maximale (étude 2).

Au niveau neurophysiologique, nous avons pu mettre en évidence chez le sujet sain droitier :

- (1) une asymétrie cérébrale motrice avec des activations ipsilatérales motrices plus importantes lors d'un mouvement unimanuel gauche que droit lors de tâches rythmiques sous maximales d'arrêt sélectif (étude 1) et unimanuelle (étude 3) ;
- (2) des activations attentionnelles et exécutives lors de tâches rythmiques sous maximales d'arrêt sélectif (étude 1) et unimanuelle (étude 3) et de façon plus importante par rapport à une tâche non rythmique sous maximale (étude 3).

Enfin, au niveau neuropsychologique, le degré de contrôle exécutif est corrélé à la quantité et à l'intensité des MM lors d'une tâche rythmique sous maximale d'arrêt sélectif et non rythmique maximale chez des adultes sains et des patients cérébro-lésés (étude 2).

Nous allons à présent discuter de l'ensemble de ces résultats au regard de la littérature puis nous terminerons en pointant les limites ainsi que les perspectives de ce travail de thèse.

Discussion générale

L'asymétrie des MM : quels sont les facteurs en jeu et les corrélats cérébraux associés ?

Comme nous l'avons vu précédemment, il semblerait que différents facteurs puissent contribuer à l'apparition asymétrique de MM entre les membres supérieurs droit et gauche lors de la réalisation d'un mouvement unimanuel. Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés dans la littérature et les différents facteurs mis en jeu dans l'apparition de cette asymétrie ainsi que les corrélats cérébraux associés restent à ce jour encore mal compris. Les différentes contributions expérimentales de ce travail de thèse apportent néanmoins de nouveaux éléments de compréhension quant aux conditions d'apparition de cette asymétrie ainsi qu'aux corrélats cérébraux associés. Dans un premier temps, nous nous focaliserons sur l'asymétrie des MM ainsi que sur les corrélats cérébraux associés chez le sujet sain droitier puis nous aborderons le cas de la pathologie.

L'asymétrie comportementale des MM chez le sujet sain droitier

Un premier facteur important que nous avons pu mettre en évidence dans les études 1 et 3 est le côté de réalisation du mouvement volontaire et plus particulièrement la dominance du côté actif. En effet, nous avons montré que chez le sujet sain droitier, la réalisation d'un mouvement avec la main non dominante gauche entraînait une apparition plus fréquente de

MM sur la main dominante droite par rapport à l'inverse. Ainsi, comme cela a pu être mis en évidence dans des études précédentes, la main dominante du sujet sain droitier semble plus propice à être activée involontairement lorsque la main non dominante réalise un mouvement volontaire (Armatas et al., 1994, 1996a, 1996b ; Hwang et al., 2006 ; Liederman & Foley, 1987 ; Todor & Lazarus, 1986 ; Uttner et al., 2007 ; Wolff et al., 1983). Néanmoins, de nombreuses études chez le sujet sain droitier ne retrouvent aucune différence dans l'intensité des MM entre les deux membres (Addamo et al., 2010, 2009a, 2009b ; Armatas & Summers, 2001 ; Beaulé et al., 2016 ; Bodwell et al., 2003 ; Hübers et al., 2008 ; Maudrich et al., 2018, 2017 ; Mays-ton et al., 1999 ; Morrison et al., 2011 ; Sehm et al., 2016 ; Uttner et al., 2005) tandis que d'autres travaux ont même pu mettre en évidence le pattern inverse (Cernacek, 1961 ; Hoy et al., 2009). Une explication possible de ces résultats contradictoires par rapport à ceux observés dans nos travaux réside dans les choix méthodologiques permettant l'obtention des variables de quantification des MM. En effet, dans la quasi-totalité des études, quel que soit le type de tâche utilisé, la quantification des MM repose sur une analyse de l'amplitude d'une production involontaire de force ou d'activité EMG. Or, dans ce travail de thèse, nous ne retrouvons aucune asymétrie concernant l'intensité (*i.e.*, l'amplitude) des MM survenant sur le membre dominant et non dominant (étude 1 et 3). En revanche, nous avons pu mettre en évidence une fréquence d'apparition des MM (*i.e.*, une quantité, nombre d'occurrence sur une période donnée) différente entre les deux membres chez le sujet sain droitier (étude 1 et 3). Ainsi, chez le sujet sain droitier, l'asymétrie des MM semble survenir en termes de quantité et non d'intensité au moins lors de contractions à faible niveau de force (*i.e.*, 25% MVC). Cette hypothèse est cohérente avec le fait que l'amplitude des MM évalués par EMG est souvent minime pour des faibles niveaux de force et n'augmente que dans des conditions fatigantes de contractions répétées (Arányi & Rösler, 2002 ; Maudrich et al., 2019 ; Post et al., 2008) ou impliquant d'importants niveaux de force (Derosière et al., 2014 ; Maudrich et al., 2018, 2017 ; Sehm et al., 2010, 2016 ; Shinohara et al., 2003 ; Todor & Lazarus, 1986 ; van Duinen et al., 2008 ; Zijdwind et al.,

2006 ; Zijdwind & Kernell, 2001). Ainsi, l'asymétrie des MM évalués en tant qu'intensité entre le membre dominant et non dominant pourrait être retrouvée pour des niveaux de force élevés (Hwang et al., 2006 ; Todor & Lazarus, 1986) tandis que des faibles niveaux de force nécessiteraient une évaluation de la quantité des MM pour mettre en évidence une telle asymétrie (Liederman & Foley, 1987 ; Wolff et al., 1983). Cette problématique de la quantification des MM a été centrale dans ce travail de thèse. En effet, évaluer la fréquence d'apparition des MM nécessite de pouvoir déterminer un seuil au-dessous duquel on considère une activité EMG ou de force comme non significative et témoignant ainsi d'une absence de MM. C'est la raison pour laquelle dans l'ensemble de nos paradigmes expérimentaux nous avons pris le soin d'intégrer des conditions contrôles de repos musculaire parfaitement appariées aux conditions expérimentales impliquant des contractions musculaires. Cette procédure nous permettait ainsi de définir des valeurs moyennes d'activité EMG de repos spécifique à chaque sujet et à chaque condition. Puis, à la suite d'une inspection visuelle des données, nous avons cherché à déterminer le seuil le plus approprié pour détecter une activité miroir significative (*e.g.*, seuil de +2 déviations standards par rapport aux valeurs de repos dans l'étude 3). Néanmoins, cette activité miroir était dans la plupart des cas minime et non cliniquement perceptible ce qui rend sa signification fonctionnelle largement discutable.

Outre le niveau de force et la méthode de quantification, l'asymétrie des MM entre le membre dominant et non dominant chez le sujet sain droitier pourrait également dépendre du type de tâche comme cela a été initialement proposé (Armatas & Summers, 2001). En effet, l'utilisation de paradigmes moteurs impliquant des contractions rythmiques pourrait faciliter l'apparition de MM bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la fréquence optimale à adopter (Bodwell et al., 2003 ; Koerte et al., 2010 ; Morrison et al., 2011 ; Ridderikhoff et al., 2005 ; Uttner et al., 2007 ; Vardy et al., 2007). Néanmoins, il n'existe pas dans la littérature actuelle d'étude qui compare directement le degré de MM entre une tâche motrice rythmique et non rythmique. C'est pourquoi nous avons cherché à vérifier cette hypothèse dans la troisième contri-

bution expérimentale de ce travail de thèse. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence que la réalisation de contractions unimanuelles rythmiques générait une quantité et une intensité de MM supérieure par rapport à une tâche impliquant des contractions non rythmiques. De plus, l'asymétrie des MM entre le membre dominant et non dominant était spécifiquement retrouvée lors de la tâche rythmique confirmant ainsi l'intérêt de l'utilisation de contractions rythmiques à faible niveau de force pour mettre en évidence cette asymétrie (étude 1 et 3). Ce résultat pourrait ainsi expliquer l'absence d'asymétrie des MM retrouvée dans de nombreuses études utilisant des contractions unimanuelles non rythmiques (Addamo et al., 2010, 2009a, 2009b ; Maudrich et al., 2018, 2017 ; Sehm et al., 2016) ou des contractions bimanuelles asymétriques (Beulé et al., 2016 ; Hübers et al., 2008 ; Mayston et al., 1999). Par ailleurs, il semblerait que l'asymétrie des MM mise en évidence par l'intermédiaire d'un paradigme moteur rythmique (étude 1 et 3) soit spécifique à la dominance manuelle du membre actif. En effet, dans le cadre de notre deuxième contribution expérimentale, l'utilisation d'un paradigme moteur rythmique similaire à l'étude 1 ne nous a pas permis de révéler d'asymétrie entre les deux membres chez des adultes sains droitiers. Cette absence d'asymétrie pourrait venir du fait que l'on a comparé le membre fort plutôt que dominant par rapport au membre faible plutôt que non dominant. Ce choix méthodologique visait à harmoniser la procédure de traitement par rapport au membre parétique et non parétique des patients cérébro-lésés afin de pouvoir comparer les deux groupes. Néanmoins, il convient de noter que le membre désigné comme fort (membre produisant la force la plus élevée pendant les MVC) n'était pas toujours le membre dominant des adultes sains. Ainsi, l'aspect facilitateur du rythme sur l'asymétrie des MM semble ne concerner que les membres dominant et non dominant et non pas fort et faible.

Enfin, il convient également de noter que l'asymétrie des MM entre le membre dominant et non dominant reste difficile à observer chez le sujet sain droitier. En effet, comme en témoignent les faibles tailles d'effet de nos études 1 et 3, cet effet comportemental, lorsqu'il est

mis en évidence, reste minime.

Une asymétrie cérébrale motrice chez le sujet sain droitier ?

L'asymétrie des MM entre les membres dominant et non dominant chez le sujet sain droitier pourrait être sous-tendue par des différences et des spécificités au niveau cérébral dans le contrôle moteur de chaque membre (Todor & Lazarus, 1986). En effet, la réalisation d'un mouvement avec la main dominante serait sous-tendue par des activations corticales plus sélectives au niveau de l'hémisphère gauche. En revanche, des activations plus diffuses impliquant des régions ipsilatérales seraient mises en jeux lors de la réalisation d'un mouvement avec la main non dominante moins efficiente. Dans le cadre de ce travail, nous avons pu mettre en évidence cette asymétrie cérébrale motrice lors de tâches rythmiques sous maximales d'arrêt sélectif (étude 1) et unimanuelle (étude 3). Ainsi, chez le sujet sain droitier, la réalisation d'une contraction unimanuelle gauche générerait une activation des régions motrices ipsilatérales plus importante que celles observées lors d'une contraction unimanuelle droite (étude 1 et 3). Ce résultat pourrait témoigner de l'implication plus importante de l'hémisphère gauche lors de la réalisation d'une contraction avec la main non dominante du fait de sa dominance dans le contrôle de la motricité (Serrien et al., 2003 ; Serrien, Ivry, & Swinnen, 2006 ; Serrien & Sovijärvi-Spapé, 2013, 2015). Cette activation majorée des régions motrices ipsilatérales lors d'un mouvement avec la main non dominante gauche a également été rapportée dans de nombreux travaux par IRMf (Agnew et al., 2004 ; Gut et al., 2007 ; Haaland et al., 2004 ; Hanakawa et al., 2005 ; S.-G. Kim et al., 1993 ; Kobayashi, 2003 ; Koeneke et al., 2004 ; Singh et al., 1998 ; Theorin & Johansson, 2007 ; Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011), TMS (Ghacibeh et al., 2007 ; Leocani et al., 2000 ; Morishita et al., 2011, 2013 ; Reid & Serrien, 2014 ; F. E. van den Berg et al., 2011a ; Ziemann & Hallett, 2001) et EEG (Gross et al., 2005). Néanmoins, ces activations ipsilatérales pourraient dépendre du type de tâche réalisée et impliquer des régions motrices homologues au M₁ à l'origine du mouvement volontaire mais également des régions

prémotrices telles que le cortex prémoteur dorsal (Hanakawa et al., 2005 ; Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011). Ainsi, cela nous amène à nous questionner sur le rôle de ces activations ipsilatérales incluant des régions motrices et prémotrices mais également sur le type de tâche permettant de mettre en évidence une telle asymétrie cérébrale motrice.

Tout d'abord, il semblerait qu'une activation des régions du M₁ ipsilatéral strictement homologues à celles impliquées dans la réalisation du mouvement résulte d'une transmission passive de l'activité du M₁ actif vers le M₁ passif (Diedrichsen, Wiestler, & Krakauer, 2013) et soit en lien avec la production de MM sur le membre non volontairement actif (Zijdewind et al., 2006). Cette hypothèse est appuyée par nos résultats de l'étude 1 qui mettent en évidence une corrélation positive entre l'activation motrice ipsilatérale et la quantité de MM sur le membre non actif. Néanmoins, la faible résolution spatiale de l'EEG ne nous permet pas d'affirmer que ces activations concernent spécifiquement des régions homologues du M₁. Des analyses supplémentaires d'estimation de source seraient nécessaires pour approfondir cette question.

Par ailleurs, une réduction des activations motrices ipsilatérales pourraient survenir à la suite d'une inhibition interhémisphérique renforcée de la part du M₁ actif (Kobayashi, 2003) et conduire ainsi à une réduction des MM (Giovannelli et al., 2009 ; Hübers et al., 2008). A l'inverse, comme cela a pu être mis en évidence chez des personnes âgées (Fling & Seidler, 2012a ; Talelli, Waddingham, et al., 2008), une réduction de l'inhibition interhémisphérique ciblant le M₁ ipsilatéral ou une facilitation transcalleuse majorée pourraient être responsables de l'augmentation des MM avec l'avancée en âge (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Koerte et al., 2010 ; Shinohara et al., 2003). Ainsi, nous pourrions faire l'hypothèse que la tendance des adultes d'âge moyen à produire plus de MM par rapport aux jeunes dans notre étude 3 soit sous-tendue par des modifications d'interactions interhémisphériques. Par ailleurs, il a également été proposé que l'asymétrie des activations ipsilatérales motrices repose sur des mécanismes d'inhibition interhémisphérique asymétriques. En effet,

des études par TMS retrouvent une IIH du M₁ dominant sur le M₁ non dominant plus importante que l'inverse, que ce soit lors d'une légère contraction à 10% de MVC (Netz et al., 1995) ou au repos (Bäumer et al., 2007). De plus, d'autres travaux par IRMf rapportent également une désactivation ipsilatérale plus marquée lors d'un mouvement avec la main dominante droite par rapport à celle observée lors d'un mouvement avec la main non dominante gauche (Hayashi et al., 2008 ; Newton et al., 2005 ; Tzourio-Mazoyer et al., 2015). Ainsi, ces résultats suggèrent que chez le sujet sain droitier, l'hémisphère gauche dominant est plus apte à inhiber son homologue droit non dominant plutôt que l'inverse. Pourtant, de nombreux travaux n'ont pas retrouvé cette asymétrie d'inhibition interhémisphérique entre le M₁ dominant et non dominant (De Gennaro, Bertini, et al., 2004 ; De Gennaro, Cristiani, et al., 2004 ; Nelson et al., 2009 ; Salerno & Georgesco, 1996 ; Sattler et al., 2012 ; Uehara et al., 2014 ; F. E. van den Berg et al., 2011b). C'est pourquoi, il a été proposé que l'asymétrie des activations ipsilatérales motrices soit également sous-tendue par des régions prémotrices et dépendante de la réalisation de tâches motrices complexes (Diedrichsen et al., 2013 ; F. E. van den Berg et al., 2011b ; Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011). En effet, c'est uniquement lors de la réalisation d'une tâche motrice complexe que des travaux ont pu mettre en évidence des activations ipsilatérales plus importantes lors d'un mouvement avec la main non dominante gauche par rapport à la main dominante droite au niveau du M₁ mais également du cortex prémoteur (Haaland et al., 2004 ; Morishita et al., 2011, 2013 ; Verstynen et al., 2005 ; Verstynen & Ivry, 2011). Ces activations ipsilatérales au niveau du M₁ pourraient alors être responsables de l'exacerbation des MM sur le membre dominant droit. De façon intéressante, il a été proposé que le recrutement supplémentaire du cortex prémoteur dorsal gauche pourrait quant à lui survenir en vue de restreindre l'activité du M₁ ipsilatéral afin de limiter le surplus de MM sur le membre dominant droit (Verstynen & Ivry, 2011). Quelle que soit la main active, la réalisation d'une tâche motrice complexe semble donc nécessiter l'implication de régions motrices et prémotrices gauche confirmant ainsi le rôle dominant de l'hémisphère gauche dans ce type

de tâche. Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'asymétrie des activations ipsilatérales est également retrouvée lors de la réalisation de mouvements unimanuels rythmiques (Agnew et al., 2004; Haaland et al., 2004; Kobayashi, 2003). De façon similaire, des travaux par TMS ont également retrouvé un effet de la fréquence du rythme sur la facilitation du M₁ ipsilatéral lors de contractions unimanuelles (Uehara et al., 2011, 2013a, 2013b). Pris dans leur ensemble, ces résultats sont cohérents avec les activations motrices ipsilatérales asymétriques que nous avons spécifiquement retrouvées lors d'une tâche rythmique sous maximale unimanuelle par rapport à une tâche non rythmique (étude 3). Ainsi, nous pouvons faire l'hypothèse que l'aspect rythmique de la tâche rend sa réalisation plus complexe, notamment avec la main non dominante gauche, et conduit alors à d'importantes activations motrices ipsilatérales ainsi qu'à l'exacerbation des MM sur la main dominante droite. Cette hypothèse de la complexité de la tâche est d'ailleurs corroborée par les activations attentionnelles et exécutives elles aussi majorées lors de la tâche unimanuelle rythmique par rapport à la tâche non rythmique (étude 3). Néanmoins, du fait de l'absence d'asymétrie entre un mouvement unimanuel rythmique gauche et droit, ces activations semblent plutôt refléter un coût cognitif général inhérent à la tâche rythmique (étude 3).

Au vu de ces différents résultats, il semblerait que l'activation majorée du M₁ ipsilatéral lors d'un mouvement unimanuel gauche sous-tende, au moins partiellement, l'exacerbation des MM sur la main dominante droite. Néanmoins, certains travaux avancent également d'autres hypothèses quant au rôle fonctionnel de ces activations motrices ipsilatérales. Ainsi, l'implication des régions motrices ipsilatérales pourrait participer activement à la bonne réalisation d'une tâche motrice complexe avec la main non dominante gauche. En effet, différents travaux ont rapporté qu'une inhibition transitoire du M₁ ipsilatéral par rTMS perturbait spécifiquement la performance de la main non dominante gauche alors que cela n'était pas retrouvé lors d'un mouvement avec la main dominante droite (R. Chen, Gerloff, Hallett, & Cohen, 1997; F. E. van den Berg et al., 2011b). A l'inverse, l'activité du M₁ ipsilatéral pourrait avoir

une influence délétère sur la performance de la main active en exerçant une inhibition inter-hémisphérique anormalement élevée sur le M₁ actif. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'inhibition transitoire du M₁ ipsilatéral par rTMS entraîne une amélioration de la performance de la main active (Kobayashi, Hutchinson, Theoret, Schlaug, & Pascual-Leone, 2004). De la même façon, tout au long de la préparation d'un mouvement de la main non dominante gauche, Duque et al. (2017) retrouvent une persistance de l'IIH ciblant le M₁ controlatéral au mouvement tandis que cette IIH est réduite lors de la préparation d'un mouvement de la main dominante droite. Ainsi, cette persistance de l'IIH ciblant le M₁ controlatéral pourrait exercer une influence délétère sur la main non dominante gauche et rendre compte de sa moindre performance. En revanche, la réalisation d'un mouvement unimanuel avec la main dominante droite pourrait être facilitée par cette moindre inhibition de la part du M₁ ipsilatéral mais également conduire à une meilleure inhibition du M₁ ipsilatéral en vue de prévenir l'apparition de MM sur le membre non dominant gauche (Duque et al., 2017).

Le cas de la pathologie

Par ailleurs, la pathologie semble également être un facteur important pouvant conduire à l'apparition asymétrique de MM entre les deux membres. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur le cas de patients hémiparétiques à la suite d'un accident vasculaire cérébral ou d'un traumatisme crânien (étude 2). Ainsi, lors de la réalisation de contractions unimanuelles maximales, l'amplitude des MM, évalués comme production involontaire de force et d'activité EMG, était plus importante sur le membre parétique par rapport au membre non parétique. Ce résultat apparaît à première vue comme contradictoire car de nombreuses études rapportent une exacerbation des MM sur le membre non parétique lorsque le patient réalise un mouvement avec son membre parétique (Ejaz et al., 2018 ; Y.-H. Kim et al., 2003 ; Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998 ; Seo, 2013 ; Uttner et al., 2005 ; Wittenberg et al., 2000). Néanmoins, d'autres travaux ont rapporté la présence de MM sur membre

parétique lors d'un mouvement avec le membre non parétique (B. B. Bhakta et al., 2001 ; Chaco & Blank, 1974 ; Honaga et al., 2007 ; Hwang et al., 2005), parfois même supérieure à celle observée lors d'un mouvement avec le membre parétique (Chang et al., 2013 ; Y.-T. Chen, Li, Magat, Zhou, & Li, 2018 ; Y. Kim et al., 2015). Au vu de ces différents résultats contradictoires, il semblerait que l'asymétrie des MM observée chez des patients cérébro-lésés dépende de plusieurs facteurs. Tout d'abord, le niveau de force requis lors de la réalisation de contractions unilatérales pourrait influencer l'apparition asymétrique des MM. En effet, comme nous avons pu le mettre en évidence dans l'étude 2, la réalisation de contractions unimanuelles maximales avec le membre non parétique semble conduire à l'exacerbation des MM sur le membre parétique (B. B. Bhakta et al., 2001 ; Chaco & Blank, 1974 ; Honaga et al., 2007 ; Hwang et al., 2005 ; Y. Kim et al., 2015). Ce résultat est cohérent avec le fait que nous ne retrouvons aucune asymétrie des MM entre le membre parétique et non parétique lors de la tâche rythmique sous maximale d'arrêt sélectif (étude 2). Nous pourrions alors faire l'hypothèse que l'asymétrie des MM mise en évidence lors de contractions maximales chez le patient cérébro-lésé soit liée à une différence de production de force nette entre le membre parétique et non parétique. En effet, la force nette produite par le membre non parétique pourrait être largement supérieure à celle produite par le membre parétique, facilitant ainsi l'exacerbation des MM sur le membre parétique plutôt que non parétique. Cette hypothèse est appuyée par le fait que l'augmentation du niveau de force conduit à une accentuation progressive de l'activité EMG involontaire sur le membre controlatéral chez des patients cérébro-lésés (Chang et al., 2013). Enfin, chez des adultes sains ayant des capacités de production de force quasi similaires entre les deux membres, nous ne retrouvons pas cette asymétrie entre les membres faible et fort lors de la tâche maximale (étude 2).

Outre le niveau de force, le degré de récupération motrice ainsi que le délai post-lésionnel pourraient également constituer des facteurs importants à l'origine de l'asymétrie des MM chez les patients cérébro-lésés. En effet, différents travaux rapportent une exacerbation des

MM sur le membre parétique lors de contractions sous maximales du membre non parétique chez des patients en phase chronique (*i.e.*, > 6 mois post-lésion) et avec de bonnes capacités de force du membre parétique (Chang et al., 2013; Y.-T. Chen et al., 2018). De la même façon, un haut degré de MM sur le membre parétique a été associé à de meilleures capacités motrices (Hwang et al., 2005; Nelles et al., 1998) tandis qu'un haut niveau de MM sur le membre non parétique était en lien avec un plus faible niveau moteur (Nelles et al., 1998). Finalement, des études longitudinales récentes ont permis de mieux cerner l'évolution des MM sur le membre parétique et non parétique au cours de la récupération motrice (Ejaz et al., 2018; Ohtsuka et al., 2015). Ainsi, ces travaux ont retrouvé une exacerbation des MM sur le membre non parétique en phase aiguë (*i.e.*, les deux premières semaines post-lésion), puis une diminution progressive au cours de l'année suivante avec une évolution dans le temps qui imitait la récupération de la fonction de la main parétique (Ejaz et al., 2018; Ohtsuka et al., 2015). En revanche, les MM sur le membre parétique étaient initialement réduits par rapport au membre non parétique puis augmentaient progressivement avec la récupération motrice pour devenir similaires aux sujets contrôles et au membre non parétique (Ejaz et al., 2018). Ainsi, l'absence d'asymétrie entre le membre parétique et non parétique observée dans notre deuxième étude lors de la tâche rythmique sous maximale pourrait s'expliquer par le fait que les patients cérébro-lésés étudiés soient en phase chronique et aient bénéficié d'une bonne récupération motrice.

Au niveau cérébral, l'asymétrie des MM observée précocement en faveur du membre non parétique chez des patients cérébro-lésés pourrait être en lien avec des activations sensori-motrices plus bilatérales en phase subaiguë lors de la réalisation d'un mouvement avec le membre parétique (Butefisch et al., 2005; Nair et al., 2007; N. S. Ward, 2003). Ces activations ipsilatérales lors d'un mouvement avec le membre parétique ont pu être mises en lien avec la présence exacerbée de MM sur le membre non-parétique (Y.-H. Kim et al., 2003; Wittenberg et al., 2000). De façon similaire, une réduction de l'inhibition intracorticale évaluée par TMS

a été rapporté dans l'hémisphère non lésé (Liepert et al., 2000 ; Manganotti et al., 2008, 2002 ; Shimizu et al., 2002 ; Takechi et al., 2014) et pourrait être liée à une réduction de l'inhibition interhémisphérique ciblant l'hémisphère non lésé (Bütefisch et al., 2008 ; Shimizu et al., 2002). A l'inverse, l'inhibition interhémisphérique ciblant l'hémisphère lésé serait anormalement élevée et pourrait exercer une influence négative sur la récupération motrice (Duque, Hummel, et al., 2005 ; Murase et al., 2004 ; Takechi et al., 2014). Au cours de la récupération motrice, il semblerait que le pattern d'activations cérébrales se normalise pour redevenir préférentiellement controlatéral (*i.e.*, ipsilésionnel) lors d'un mouvement du membre parétique (N. S. Ward, 2003) et que l'IIH ciblant le M₁ lésé se réduise progressivement (Takechi et al., 2014). Ces différents résultats pourraient ainsi rendre compte de l'apparition de MM sur le membre parétique mais également de la réduction progressive des MM sur le membre non parétique.

Enfin, il est intéressant de noter que l'asymétrie des MM a également été mise en lien avec une asymétrie des activations cérébrales dans d'autres pathologies. En effet, dans le cas de la maladie de Parkinson, les MM sont retrouvés de façon préférentielle sur le membre le moins affecté lors de la réalisation d'un mouvement avec le membre le plus affecté (*i.e.*, akinétique) (Espay, 2005, 2006 ; J.-Y. Li et al., 2007 ; Ottaviani et al., 2008 ; Vidal, 2003). De la même façon que chez les patients cérébro-lésés (Y.-H. Kim et al., 2003 ; Wittenberg et al., 2000), une activation bilatérale des cortex moteurs a été retrouvée seulement dans le cas d'un mouvement avec la main affectée akinétique chez des patients parkinsoniens (Thobois et al., 2000). Ainsi, les MM exacerbés chez ces patients pourraient trouver leur origine au niveau du cortex moteur ipsilatéral au mouvement à la suite d'une possible réduction de l'inhibition interhémisphérique ciblant le M₁ non-affecté (Cincotta et al., 2006 ; J.-Y. Li et al., 2007 ; Sharples et al., 2014).

Les MM comme témoin du lien entre cognition et action

Au vu des différents résultats discutés précédemment, il semblerait que la réalisation d'un mouvement avec la main non dominante ou parétique nécessite le recrutement d'un réseau cérébral moteur plus étendu et bilatéral. Ces activations supplémentaires pourraient être en lien avec la moindre efficacité de la main active et conduire à l'exacerbation des MM sur la main controlatérale dominante ou non parétique. Par ailleurs, la réalisation de ce type de mouvement rendu plus complexe du fait de l'utilisation d'un membre moins efficace pourrait également impliquer davantage de processus cognitifs de haut niveau. Ainsi, il a été proposé que l'implication de processus attentionnels pourrait également contribuer à l'apparition de MM (Addamo et al., 2007). Cette hypothèse a constitué une des questions centrales de ce travail de thèse. L'objectif était de mettre en évidence l'existence d'un lien entre des mécanismes cognitifs attentionnels et exécutifs et les MM. Pour ce faire, nous avons exploré les corrélats neuropsychologiques mais également cérébraux des MM chez des adultes sains ainsi que chez des patients cérébro-lésés au travers de différents paradigmes expérimentaux. Au niveau neuropsychologique, l'approche que nous avons adoptée dans l'étude 2 afin de mettre en évidence une association entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM mérite d'être développée. En effet, par l'intermédiaire d'analyses de régressions multiples entre les MM et les variables neuropsychologiques chez l'ensemble des participants, sains et cérébro-lésés, nous avons tenté de tenir compte des effets potentiels liés à l'âge. En effet, l'âge est connu pour faciliter l'émergence des MM (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Koerte et al., 2010 ; Shinohara et al., 2003) et a également été associé à l'altération de certaines fonctions cognitives (Harada et al., 2013 ; K. Z. Li & Lindenberger, 2002). De la même façon, les patients cérébro-lésés présentent une exacerbation des MM (Ejaz et al., 2018 ; Hwang et al., 2005 ; Y. Kim et al., 2015 ; Nelles et al., 1998) de même qu'un déficit des fonctions attentionnelles et exécutives (Barker-Collo et al., 2010 ; Cumming et al., 2013 ; Leśniak et al., 2008 ;

Mathias & Wheaton, 2007). Finalement, l'existence d'un lien entre les MM et les fonctions cognitives pourrait seulement être sous-tendue par l'âge. C'est la raison pour laquelle nous avons inclus dans les modèles de régressions les résidus des corrélations entre les différentes variables et l'âge seulement lorsqu'elles étaient significatives. Cette approche nous a permis de nous prémunir des effets de l'âge et d'interpréter le lien entre les MM et les fonctions cognitives en tant que tel. Ainsi, le premier résultat intéressant que nous avons pu mettre en évidence est l'existence d'un lien entre le degré de contrôle exécutif d'adultes sains et de patients cérébro-lésés et la quantité et l'intensité des MM évalués lors d'une tâche rythmique sous maximale d'arrêt sélectif et non rythmique maximale (étude 2). En effet, parmi les six tests neuropsychologiques qui ont été utilisés pour évaluer les fonctions attentionnelles et exécutives dans cette étude, seul le score B–A du Trail Making Test (TMT) était significativement corrélé aux MM. Ce score a été précédemment mentionné comme étant le reflet de mécanismes de contrôle exécutif comprenant des fonctions d'inhibition, de switching et de flexibilité (Sánchez-Cubillo et al., 2009) mais également d'attention divisée (Spikman et al., 2001; van Zomeren & Brouwer, 1994; Zakzanis et al., 2005). Il est intéressant de noter que cette corrélation significative a été retrouvée lors d'une tâche d'arrêt sélectif impliquant d'importantes capacités d'inhibition et de switching mais également lors d'une tâche unimanuelle maximale moins dépendantes de ces fonctions inhibitrices. Nous pourrions alors faire l'hypothèse que la production de MM est principalement sous-tendue par les fonctions d'attention divisée. Ainsi, les participants sains et cérébro-lésés avec des capacités d'attention divisée faibles présentaient une plus grande quantité et intensité de MM dans les deux tâches (étude 2). Néanmoins, nous pouvons difficilement connaître la contribution exacte des mécanismes d'inhibition et d'attention divisée dans l'apparition des MM lors de ces deux tâches fortement différentes. En effet, des recouvrements importants entre les fonctions attentionnelles et exécutives semblent exister et l'aspect multidimensionnel des processus sous-jacents mis en jeu rend leur évaluation ainsi que leur interprétation délicates (Friedman & Miyake, 2017; Miyake

et al., 2000).

Plus largement, les résultats de cette deuxième étude renforcent l'idée que la réalisation d'une action motrice est également sous-tendue par le fonctionnement cognitif de l'individu. De plus, il semblerait que cette association soit d'autant plus marquée lors de tâches complexes (Serrien, Ivry, & Swinnen, 2007) et avec l'avancée en âge (S. Schaefer & Schumacher, 2011). En effet, différents travaux ont pu mettre en évidence une association entre un niveau faible de fonctions exécutives et une moindre performance motrice uniquement chez des personnes âgées lors de tâches motrices complexes (Niermeyer, Suchy, & Ziemnik, 2017 ; Spedden, Malling, Andersen, & Jensen, 2017). Ainsi, la réalisation d'une tâche motrice complexe pourrait nécessiter un contrôle exécutif plus important et d'autant plus avec l'avancée en âge (Seidler et al., 2010). Ce type de tâche motrice pourrait alors conduire à l'apparition exacerbée de MM dès lors que les ressources cognitives ne sont plus suffisantes. En effet, différents travaux ont pu mettre en évidence une exacerbation des MM d'autant plus marquée chez les personnes âgées lorsqu'une distraction cognitive été proposée pendant la réalisation d'une tâche rythmique (Addamo et al., 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003). En lien avec cette hypothèse, nous avons pu mettre en évidence qu'une tâche rythmique sous maximale produisait une quantité et une intensité de MM plus importante qu'une tâche non rythmique sous maximale (étude 3). De plus, des activations attentionnelles et exécutives supérieures ont été mises en évidence dans la tâche rythmique par rapport à la tâche non rythmique et pourraient refléter une plus grande complexité de la tâche rythmique (étude 3). De même, lors d'une tâche rythmique sous maximale d'arrêt sélectif, nous avons pu mettre en évidence que l'inhibition sélective d'un mouvement bimanuel était associée à des activations frontales (étude 1) connues pour refléter des mécanismes de contrôle cognitif (Cavanagh & Frank, 2014 ; Huster et al., 2013). Par ailleurs, nous avons également retrouvé une forte activation attentionnelle similaire entre les deux tâches motrices chez des adultes d'âge moyen tandis que la tâche non rythmique conduisait à une moindre activation attentionnelle chez des jeunes

adultes (étude 3). Ces différences d'activation pourraient refléter un début d'un mécanisme compensatoire chez les adultes d'âge moyen en vue de maintenir une performance équivalente à celle des jeunes adultes. En effet, plusieurs travaux ont précédemment rapporté une augmentation des activations attentionnelles et exécutives lors de la réalisation d'une tâche motrice chez des personnes âgées (Heuninckx, 2005 ; Heuninckx et al., 2008 ; Wu & Hallett, 2005).

Par ailleurs, nous retrouvons également dans l'étude 3 une tendance des adultes d'âge moyen à produire plus de MM que les adultes jeunes, confirmant ainsi le fait que les MM tendent à augmenter avec l'avancée en âge (Koerte et al., 2010), pour devenir exacerbés chez les personnes âgées (Addamo et al., 2010, 2009b ; Baliz et al., 2005 ; Bodwell et al., 2003 ; Shinohara et al., 2003). De la même façon, nous avons pu confirmer que chez des patients cérébro-lésés les MM étaient exacerbés en termes de quantité et d'intensité lors de tâches rythmique sous maximale et non rythmique maximale (étude 2) comme cela avait déjà pu être rapporté dans la littérature (Cernacek, 1961 ; Chaco & Blank, 1974 ; Ejaz et al., 2018 ; Hanakawa et al., 2005 ; Y. Kim et al., 2015 ; Y.-H. Kim et al., 2003 ; Lazarus, 1992 ; Nelles et al., 1998 ; Seo, 2013). Ces résultats confirment que l'avancée en âge ainsi que certaines conditions pathologiques participent à l'exacerbation des MM. De façon intéressante, une altération des fonctions attentionnelles et exécutives est également rapportée chez la personne âgée (Harada et al., 2013 ; K. Z. Li & Lindenberger, 2002) et le patient cérébro-lésé (Barker-Collo et al., 2010 ; Cumming et al., 2013 ; Leśniak et al., 2008 ; Mathias & Wheaton, 2007). De façon cohérente, nous retrouvons dans notre deuxième contribution expérimentale un déficit d'attention soutenue chez les patients cérébro-lésés en phase chronique. Au vu de ces différents résultats, nous pourrions faire l'hypothèse que l'association entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM soit renforcée avec l'avancée en âge et chez des patients cérébro-lésés notamment lors de la réalisation d'une tâche motrice complexe. En effet, la réalisation de ce type de tâche pourrait mobiliser d'importantes ressources cognitives et conduire à l'exacerbation des MM du fait

du manque de ressources disponibles pour les inhiber. Ainsi, afin d'explorer cette hypothèse de la complexité de la tâche, nous avons cherché à affiner les résultats de l'étude 2. Nous avons tenté de vérifier si l'association entre le contrôle exécutif et les MM persistait lorsque l'on considérait les membres fort et faible séparément. En effet, nous pourrions faire l'hypothèse que la réalisation d'un mouvement avec le membre faible notamment chez les patients cérébro-lésés implique des ressources cognitives plus importantes que celles nécessaires à un mouvement avec le membre fort. Nos résultats complémentaires semblent confirmer cette hypothèse puisque le degré de contrôle exécutif a été corrélé seulement avec la quantité et l'intensité des MM du membre fort lors de contractions rythmiques sous maximales avec le membre faible. De plus, les capacités d'attention focalisée ont également été associées à l'intensité des MM sur le membre fort lors de cette même tâche rythmique. En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée entre les MM du membre faible et les fonctions attentionnelles et exécutives lors de la tâche rythmique sous maximale. Enfin, il est intéressant de noter que la réalisation de la tâche non rythmique maximale semble au contraire impliquer des ressources cognitives importantes quelle que soit la main active. En effet, nous retrouvons que l'intensité des MM du membre faible et fort est corrélée de la même façon avec le degré de contrôle exécutif. L'exacerbation des MM sur le membre parétique des patients cérébro-lésés lors de la tâche non rythmique maximale pourrait en partie rendre compte de son association avec le degré de contrôle exécutif, ce qui n'était pas le cas pour la tâche rythmique sous maximale. Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que des mécanismes attentionnels et exécutifs pourraient participer à la réalisation d'un mouvement efficient notamment lors de tâches complexes mais également conduire à l'exacerbation de MM sur le membre controlatéral dès lors que les ressources cognitives ne sont plus suffisantes.

Limites et perspectives

Malgré les limites inhérentes aux différentes contributions expérimentales de ce travail de thèse, certaines perspectives immédiates ou à plus long terme méritent d'être développées.

Au niveau expérimental, une limite importante de notre deuxième étude concerne l'absence d'appariement entre le groupe d'adultes sains et celui de patients cérébro-lésés. En effet, 24 adultes avec une moyenne d'âge de 31 ans ont été comparés à seulement 8 patients cérébro-lésés avec une moyenne d'âge de 54 ans. C'est la raison pour laquelle nous avons fait le choix de réaliser des analyses catégorielles de covariance (ANCOVA) afin de s'affranchir de l'effet de l'âge. Néanmoins, il serait intéressant de confirmer les résultats obtenus sur un échantillon plus important de patients en le comparant à un groupe d'adultes sains appariés en nombre, âge et sexe. Cette approche permettrait une analyse statistique plus robuste. De plus, l'utilisation de plusieurs tests neuropsychologiques non standardisés dans l'étude 2 constitue une limite. En effet, les versions adaptées par nos soins de ces différentes tâches informatisées ne nous permettent pas de situer les performances des participants par rapport à des données normatives. C'est la raison pour laquelle lors de l'élaboration de notre dernier protocole expérimental (étude 3), nous avons soigneusement sélectionné différents items de la batterie standardisée et informatisée TAP (Zimmermann & Fimm, 2004) afin d'évaluer les fonctions attentionnelles et exécutives. L'analyse de ces données neuropsychologiques constitue une des perspectives directes de ce travail de thèse en vue de confirmer les résultats de l'étude 2 à propos du lien entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM. De plus, il pourrait

être intéressant de poursuivre cette étude auprès d'une population plus large et notamment de personnes plus âgées. En effet, l'inclusion de nouveaux sujets âgés, pour qui les capacités attentionnelles et exécutives sont dégradées, permettrait sans doute de renforcer les liens précédemment observés entre les fonctions cognitives et les MM.

Par ailleurs, dans le cadre de notre troisième contribution expérimentale, la comparaison d'un groupe d'adultes d'âge moyen avec un groupe de jeunes semble limitée et non suffisante pour répondre à nos différentes hypothèses. En effet, il serait opportun de constituer un troisième groupe expérimental de personnes âgées (*i.e.*, > 60 ans). Cette perspective pourrait nous conduire à observer une augmentation plus prononcée des MM chez le groupe de personnes âgées de même qu'une réduction de l'asymétrie des MM dans la tâche rythmique. En effet, il a été rapporté que la réalisation de tâche motrice et cognitive chez la personne âgée implique des activations cérébrales plus importantes et moins asymétriques (Cabeza, 2002 ; Mattay et al., 2002 ; Seidler et al., 2010). Enfin, cette perspective nous permettrait également de mieux comprendre l'évolution de l'asymétrie des MM avec l'âge ainsi que les liens potentiels avec les activations attentionnelles et exécutives.

Toujours au niveau expérimental, une autre limite importante de notre deuxième étude est l'absence de mesure longitudinale des MM notamment chez les patients cérébro-lésés. En effet, ce type de suivi chez les patients cérébro-lésés permettrait une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent les MM ainsi que des liens que les MM entretiennent à la fois avec la récupération motrice mais également avec les fonctions cognitives. Comme nous avons pu en discuter précédemment, la récente étude longitudinale d'Ejaz et al. (2018) apporte de nombreux éléments intéressants quant au décours temporel des MM au cours de la récupération ainsi qu'à l'asymétrie observée entre les deux membres. Enfin, une perspective intéressante chez les patients cérébro-lésés serait de tester les effets d'une intervention rééducative ciblant les fonctions attentionnelles et exécutives sur les MM et leurs corrélats cérébraux.

Au niveau méthodologique, nous pouvons également relever certaines limites inhérentes aux outils utilisés dans le cadre de ce travail de thèse. En effet, l'exploration des corrélats cérébraux des MM par l'intermédiaire de l'EEG ne nous a pas permis d'identifier des zones cérébrales précises du fait de la faible résolution spatiale de cette technique. C'est la raison pour laquelle nous avons adopté une approche par régions d'intérêt au regard de la littérature existante mais également après inspection visuelle des données topographiques. Le choix des électrodes d'intérêt reste néanmoins toujours discutable. Ainsi, nous avons mis en évidence une majoration des activations motrices ipsilatérales lors de la réalisation d'un mouvement unimanuel rythmique avec la main non dominante (étude 1 et 3) sans pouvoir préciser l'origine de ces activations ni même la contribution respective des différentes régions motrices et prémotrices telles que le M₁, l'AMS ou encore le cortex prémoteur dorsal. De la même façon, les activations frontales et pariétales observées n'ont pas pu être mises en lien avec une structure particulière. Une perspective intéressante pourrait alors résider dans l'application d'analyses de localisation de source (Delorme et al., 2011 ; Grech et al., 2008). Ce type d'analyse pourrait ainsi permettre de s'intéresser au rôle des interactions entre les zones prémotrices et les deux M₁. En effet, l'activité du M₁ ipsilatéral en lien avec les MM pourrait également résulter d'une transmission anormale du programme moteur issue des aires motrices secondaires (AMS et cortex prémoteur dorsal) et/ou d'une planification motrice anormale (Welniarz et al., 2015). Dans ce cas, les MM trouveraient leur origine en amont du mouvement. Cette hypothèse s'appuie sur l'étude de Mayston et al. (1999) qui rapporte une latence de survenue des MM similaire voire inférieure à celle du mouvement volontaire. Nous pourrions alors étudier la latence de survenue des MM dans l'ensemble de nos contributions expérimentales pour tenter de la mettre en lien avec le déroulement temporel des activations cérébrales au niveau des régions motrices et prémotrices.

Par ailleurs, il convient de s'interroger sur le rôle des étages sous-corticaux dans la production des MM. Dans notre quatrième contribution expérimentale présentée en annexe, nous

avons adopté une approche méthodologique complémentaire pour investiguer les corrélats cérébraux des MM chez des patients blessés médullaires. En effet, une analyse conjointe de la cohérence interhémisphérique et corticomusculaire nous a permis de mettre en évidence des spécificités d'interactions chez des patients blessés médullaires présentant des MM exacerbés par rapport à des adultes sains (étude 4). Ainsi, à court terme, il serait intéressant d'investiguer ce type d'interaction interhémisphérique et corticomusculaire entre les MM du membre dominant et non dominant chez les sujets sains des études 1 et 3. Nous pourrions faire l'hypothèse que des modifications de ces interactions, notamment interhémisphériques, participent à l'apparition des MM de façon asymétrique (Bäumer et al., 2007 ; Netz et al., 1995). En lien avec cette hypothèse, nous avons également pu évaluer l'inhibition transcaleuse par TMS avec une mesure de la période de silence ipsilatérale lors d'une contraction unimanuelle maximale chez les participants de l'étude 3. L'analyse de ces données supplémentaires constitue une perspective directe et pourrait venir étayer les résultats EEG pour une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des MM chez le sujet sain.

Au niveau méthodologique et fondamental, il serait également intéressant d'explorer les variations de cohérence corticomusculaire (CCM) dans la bande de fréquence alpha (autour de 10 Hz) chez les patients blessés médullaires de l'étude 4 afin de mieux comprendre les processus sous-jacents mis en jeu. En effet, l'interprétation des variations de CCM en alpha fait l'objet de débat dans la littérature. Ces variations pouvant refléter des processus d'intégration des afférences sensorielles au niveau cortical mais également de régulation des mécanismes spinaux inhibiteurs par la commande motrice descendante (Budini et al., 2014 ; Cremoux, Tallet, Dal Maso, Berton, & Amarantini, 2017 ; Vecchio et al., 2008 ; Williams & Baker, 2009a, 2009b). Ainsi, chez les patients blessés médullaires de l'étude 4, Cremoux et al. (2017) ont mis en évidence une diminution de la CCM en alpha associée à une augmentation de la coactivation du muscle antagoniste lors d'une tâche isométrique de flexion de coude. Une perspective intéressante de l'étude 4 serait alors d'investiguer les modifications de la CCM en alpha entre

les MM présents sur les muscles agonistes et antagonistes non volontairement actifs et le M₁ ipsilatéral au mouvement volontaire. Nous pourrions alors imaginer qu'une diminution de CCM en alpha soit associée à une exacerbation des MM sur les muscles agonistes mais également antagonistes.

Au niveau comportemental, nous avons précédemment fait l'hypothèse que l'asymétrie des MM entre les deux membres pourrait être en partie sous-tendue par une moindre efficacité de la main active dans la tâche (*i.e.*, la main non dominante et parétique). Pour tenter de vérifier cette hypothèse, une perspective intéressante serait d'explorer les données comportementales de variabilité des contractions rythmiques et non rythmiques comme un indice de performance et de complexité de la tâche (*e.g.*, Sallard et al., 2014, 2016 ; Tallet et al., 2013, 2009, 2010). Ainsi, lors des contractions non rythmiques sous maximales (étude 3), nous pourrions vérifier à quel point les participants produisaient de façon stable et précise, au cours des différents essais, un niveau de force à 25% de leur MVC. De la même façon, lors des contractions rythmiques sous maximales (étude 1, 2 et 3), une analyse de la variabilité de la durée entre deux contractions ainsi que celle de la latence entre l'indice sonore et la contraction pourraient constituer des indices de performance pertinents. En effet, lors d'une tâche d'arrêt sélectif similaire à celle de nos deux premières études, une augmentation de la variabilité du tapping de la main qui continue a été rapportée après l'arrêt de la main controlatérale chez de jeunes adultes sains (Tallet et al., 2009). De façon similaire, cette variabilité du tapping autour de la période de transition est majorée chez des personnes âgées par rapport à des jeunes adultes (Sallard et al., 2016). Ainsi, en lien avec notre hypothèse, nous nous attendons à retrouver une variabilité majorée dans la tâche rythmique et d'autant plus lors de contractions de la main non dominante gauche et parétique chez les sujets sains et cérébro-lésés, respectivement.

Enfin, à plus long terme, une investigation des liens entre les processus cognitifs et les MM pourrait être menée par l'intermédiaire d'une manipulation directe des fonctions attention-

nelles lors de la réalisation d'une tâche motrice. En effet, ce type de protocole en double tâche est fréquemment utilisé pour étudier l'évolution des interactions entre les fonctions cognitives et motrices au cours du vieillissement (S. Schaefer & Schumacher, 2011). Différents niveaux de complexité de la tâche motrice et cognitive pourraient alors être proposés afin de moduler la quantité de ressources dédiées à la tâche. Nous pouvons faire l'hypothèse que la réalisation d'une tâche concurrente cognitive mobiliserait d'importantes ressources attentionnelles conduisant alors à l'exacerbation des MM du fait du manque de ressources disponibles pour les inhiber.

Bibliographie

- Abercrombie, M., Lindon, R., & Tyson, M. (1964). Associated movements in normal and physically handicapped children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 6(6), 573–580. doi :10.1111/j.1469-8749.1964.tb02795.x
- Addamo, P. K., Farrow, M., Bradshaw, J. L., & Georgiou-Karistianis, N. (2011). Relative or absolute ? Implications and consequences of the measures adopted to investigate motor overflow. *Journal of Motor Behavior*, 43(3), 203–212. doi :10.1080/00222895.2011.561376
- Addamo, P. K., Farrow, M., Bradshaw, J. L., Moss, S., & Georgiou-Karistianis, N. (2010). The effect of attending to motor overflow on its voluntary inhibition in young and older adults. *Brain and Cognition*, 74(3), 358–364. doi :10.1016/j.bandc.2010.10.001
- Addamo, P. K., Farrow, M., Hoy, K. E., Bradshaw, J. L., & Georgiou-Karistianis, N. (2007). The effects of age and attention on motor overflow production—A review. *Brain Research Reviews*, 54(1), 189–204. doi :10.1016/j.brainresrev.2007.01.004
- Addamo, P. K., Farrow, M., Hoy, K. E., Bradshaw, J. L., & Georgiou-Karistianis, N. (2009a). A developmental study of the influence of task characteristics on motor overflow. *Brain and Cognition*, 69(2), 413–419. doi :10.1016/j.bandc.2008.09.005
- Addamo, P. K., Farrow, M., Hoy, K. E., Bradshaw, J. L., & Georgiou-Karistianis, N. (2009b). Short Article : The influence of task characteristics on younger and older adult motor overflow. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 62(2), 239–247. doi :10.1080/17470210802269217
- Agnew, J. A., Zeffiro, T. A., & Eden, G. F. (2004). Left hemisphere specialization for the control of voluntary movement rate. *NeuroImage*, 22(1), 289–303. doi :10.1016/j.neuroimage.2003.12.038
- Alexeeva, N., Broton, J. G., Suys, S., & Calancie, B. (1997). Central cord syndrome of cervical spinal cord injury : Widespread changes in muscle recruitment studied by voluntary contractions and Transcranial Magnetic Stimulation. *Experimental Neurology*, 148(2), 399–406. doi :10.1006/exnr.1997.6689
- Amarantini, D., & Martin, L. (2004). A method to combine numerical optimization and EMG data for the estimation of joint moments under dynamic conditions. *Journal of Biomechanics*, 37(9), 1393–1404. doi :10.1016/j.jbiomech.2003.12.020
- Andres, F. G., Mima, T., Schulman, A. E., Dichgans, J., Hallett, M., & Gerloff, C. (1999). Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition.

- Brain*, 122(5), 855–870. doi :10.1093/brain/122.5.855
- Armatas, C. A., & Summers, J. J. (2001). The influence of task characteristics on the intermanual asymmetry of motor overflow. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(4), 557–567. doi :10.1076/jcen.23.4.557.1226
- Armatas, C. A., Summers, J. J., & Bradshaw, J. L. (1994). Mirror movements in normal adult subjects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(3), 405–413. doi :10.1080/01688639408402651
- Armatas, C. A., Summers, J. J., & Bradshaw, J. L. (1996a). Handedness and performance variability as factors influencing mirror movement occurrence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(6), 823–835. doi :10.1080/01688639608408305
- Armatas, C. A., Summers, J. J., & Bradshaw, J. L. (1996b). Strength as a factor influencing mirror movements. *Human Movement Science*, 15(5), 689–705. doi :10.1016/0167-9457(96)00019-X
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control : Developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55–e68. doi :10.1016/j.biopsych.2010.07.024
- Arányi, Z., & Rösler, K. M. (2002). Effort-induced mirror movements : A study of transcallosal inhibition in humans. *Experimental Brain Research*, 145(1), 76–82. doi :10.1007/s00221-002-1101-1
- Auriat, A. M., Neva, J. L., Peters, S., Ferris, J. K., & Boyd, L. A. (2015). A Review of Transcranial Magnetic Stimulation and Multimodal Neuroimaging to Characterize Post-Stroke Neuroplasticity. *Frontiers in Neurology*, 6. doi :10.3389/fneur.2015.00226
- Avila, M. A., Romaguera, F., Oliveira, A. B., Camargo, P. R., & Salvini, T. F. (2013). Bilateral impairments of shoulder abduction in chronic hemiparesis : Electromyographic patterns and isokinetic muscle performance. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 23(3), 712–720. doi :10.1016/j.jelekin.2012.12.001
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 49(1), 5–28.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer : a new component of working memory ? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. doi :10.1016/S1364-6613(00)01538-2
- Baliz, Y., Armatas, C., Farrow, M., Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L., & Georgiou-Karistianis, N. (2005). The influence of attention and age on the occurrence of mirror movements. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(07), 855–862. doi :10.1017/S1355617705051003
- Ballard, C., Stephens, S., Kenny, R., Kalaria, R., Tovee, M., & O'Brien, J. (2003). Profile of Neuropsychological Deficits in Older Stroke Survivors without Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(1), 52–56. doi :10.1159/000069994
- Barker-Collo, S., & Feigin, V. (2006). The Impact of Neuropsychological Deficits on Functional

- Stroke Outcomes. *Neuropsychology Review*, 16(2), 53–64. doi :10.1007/s11065-006-9007-5
- Barker-Collo, S., Feigin, V. L., Parag, V., Lawes, C. M. M., & Senior, H. (2010). Auckland stroke outcomes study : Part 2 : Cognition and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*, 75(18), 1608–1616. doi :10.1212/WNL.0b013e3181fb44c8
- Barral, J., Albaret, J.-M., & Hauert, C.-A. (2009). Des syncinésies aux mécanismes d'inhibition motrice chez l'enfant. *Thérapie Psychomotrice et Recherches*, 157, 4-20.
- Bastos, A. M., & Schoffelen, J.-M. (2016). A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Frontiers in systems neuroscience*, 9, 9–175. doi :10.3389/fnsys.2015.00175
- Bayraktaroglu, Z., von Carlowitz-Ghori, K., Losch, F., Nolte, G., Curio, G., & Nikulin, V. V. (2011). Optimal imaging of cortico-muscular coherence through a novel regression technique based on multi-channel EEG and un-rectified EMG. *NeuroImage*, 57(3), 1059–1067. doi :10.1016/j.neuroimage.2011.04.071
- Beulé, V., Tremblay, S., Lafleur, L.-P., Ferland, M. C., Lepage, J.-F., & Théoret, H. (2016). Modulation of physiological mirror activity with transcranial direct current stimulation over dorsal premotor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 44(9), 2730–2734. doi :10.1111/ejn.13385
- Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Eloffson, J., Dutt, S., Wynn, M., ... Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical substrates of executive functions : Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*, 85, 100–109. doi :10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.001
- Bhakta, B., O'Connor, R., & Cozens, J. (2008). Associated reactions after stroke : A randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 40(1), 36–41. doi :10.2340/16501977-0120
- Bhakta, B. B., Cozens, J. A., Chamberlain, M. A., & Bamford, J. M. (2001). Quantifying associated reactions in the paretic arm in stroke and their relationship to spasticity. *Clinical Rehabilitation*, 15(2), 195–206. doi :10.1191/026921501671342614
- Bigot, J., Longcamp, M., Dal Maso, F., & Amantini, D. (2011). A new statistical test based on the wavelet cross-spectrum to detect time–frequency dependence between non-stationary signals : Application to the analysis of cortico-muscular interactions. *NeuroImage*, 55(4), 1504–1518. doi :10.1016/j.neuroimage.2011.01.033
- Blais, M., Amantini, D., Albaret, J.-M., Chaix, Y., & Tallet, J. (2018). Atypical inter-hemispheric communication correlates with altered motor inhibition during learning of a new bimanual coordination pattern in developmental coordination disorder. *Developmental Science*, 21(3), e12563. doi :10.1111/desc.12563
- Bodwell, J. A., Mahurin, R. K., Waddle, S., Price, R., & Cramer, S. C. (2003). Age and features of movement influence motor overflow. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(12), 1735–1739. doi :10.1046/j.1532-5415.2003.51557.x

- Boorman, G. I., Lee, R. G., Becker, W. J., & Windhorst, U. R. (1996). Impaired "natural reciprocal inhibition" in patients with spasticity due to incomplete spinal cord injury. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 101(2), 84–92.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kiosseoglou, G., & Karavatos, A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47(2), 136–143. doi :10.1016/j.comppsy.2005.05.002
- Brickenkamp, R. (1962). *Test d2 : Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. Hogrefe.
- Buchanan, R. W., & Heinrichs, D. W. (1989). The neurological evaluation scale (NES) : A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 27(3), 335–350. doi :10.1016/0165-1781(89)90148-0
- Budini, F., McManus, L. M., Berchicci, M., Menotti, F., Macaluso, A., Di Russo, F., ... De Vito, G. (2014). Alpha band cortico-muscular coherence occurs in healthy individuals during mechanically-induced tremor. *PLoS ONE*, 9(12), e115012. doi :10.1371/journal.pone.0115012
- Buetefisch, C. M. (2015). Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. *Frontiers in Neurology*, 6. doi :10.3389/fneur.2015.00214
- Buetefisch, C. M., Revill, K. P., Shuster, L., Hines, B., & Parsons, M. (2014). Motor demand-dependent activation of ipsilateral motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 112(4), 999–1009. doi :10.1152/jn.00110.2014
- Bunday, K. L., & Perez, M. A. (2012). Impaired crossed facilitation of the corticospinal pathway after cervical spinal cord injury. *Journal of Neurophysiology*, 107(10), 2901–2911. doi :10.1152/jn.00850.2011
- Busch, N. A., Dubois, J., & VanRullen, R. (2009). The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. *Journal of Neuroscience*, 29(24), 7869–7876.
- Bütefisch, C. M., Kleiser, R., Korber, B., Müller, K., Wittsack, H.-J., Homberg, V., & Seitz, R. J. (2005). Recruitment of contralesional motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. *Neurology*, 64(6), 1067–1069. doi :10.1212/01.WNL.0000154603.48446.36
- Bäumer, T., Dammann, E., Bock, F., Klöppel, S., Siebner, H., & Münchau, A. (2007). Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. *Experimental Brain Research*, 180(2), 195–203. doi :10.1007/s00221-007-0866-7
- Bütefisch, C. M., Weßling, M., Netz, J., Seitz, R. J., & Hömberg, V. (2008). Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(1), 4–21. doi :10.1177/1545968307301769
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults : The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85–100. doi :10.1037/0882-7974.17.1.85
- Carson, R. (2005). Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs.

- Brain Research Reviews*, 49(3), 641–662. doi :10.1016/j.brainresrev.2005.03.005
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 414–421. doi :10.1016/j.tics.2014.04.012
- Cernacek, J. (1961). Contralateral motor irradiation-cerebral dominance : its changes in hemiparesis. *Archives of Neurology*, 4(2), 165–172.
- Chaco, J., & Blank, A. (1974). Mirror movements in hemiparesis. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 36(1), 1–4.
- Chan, R. C., & Gottesman, I. I. (2008). Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia : A shooting star or a Northern star ? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(5), 957–971. doi :10.1016/j.neubiorev.2008.01.005
- Chang, S.-H., Durand-Sanchez, A., DiTommaso, C., & Li, S. (2013). Interlimb interactions during bilateral voluntary elbow flexion tasks in chronic hemiparetic stroke. *Physiological Reports*, 1(1). doi :10.1002/phy2.10
- Charissou, C., Amarantini, D., Baurès, R., Berton, E., & Vigouroux, L. (2017). Effects of hand configuration on muscle force coordination, co-contraction and concomitant intermuscular coupling during maximal isometric flexion of the fingers. *European Journal of Applied Physiology*, 117(11), 2309–2320. doi :10.1007/s00421-017-3718-6
- Charissou, C., Vigouroux, L., Berton, E., & Amarantini, D. (2016). Fatigue- and training-related changes in ‘beta’ intermuscular interactions between agonist muscles. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 27, 52–59. doi :10.1016/j.jelekin.2016.02.002
- Chatterjee, P., Banerjee, R., Choudhury, S., Mondal, B., Kulsum, M. U., Chatterjee, K., & Kumar, H. (2016). Mirror movements in Parkinson’s disease : An under-appreciated clinical sign. *Journal of the Neurological Sciences*, 366, 171–176. doi :10.1016/j.jns.2016.05.026
- Chen, R. (2004). Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 154(1), 1–10. doi :10.1007/s00221-003-1684-1
- Chen, R., Gerloff, C., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Involvement of the ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities. *Annals of Neurology*, 41(2), 247–254. doi :10.1002/ana.410410216
- Chen, R., Yung, D., & Li, J.-Y. (2003). Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 89(3), 1256–1264. doi :10.1152/jn.00950.2002
- Chen, Y.-T., Li, S., Magat, E., Zhou, P., & Li, S. (2018). Motor overflow and spasticity in chronic stroke share a common pathophysiological process : Analysis of within-limb and between-limb EMG-EMG coherence. *Frontiers in Neurology*, 9, 795. doi :10.3389/fneur.2018.00795
- Chiou, S.-Y., Wang, R.-Y., Liao, K.-K., Wu, Y.-T., Lu, C.-F., & Yang, Y.-R. (2013). Co-activation of primary motor cortex ipsilateral to muscles contracting in a unilateral motor task. *Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1353–1363. doi :10.1016/j.clinph.2013.02.001

- Cincotta, M., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Giovannelli, F., Ragazzoni, A., Vanni, P., ... Ziemann, U. (2006). Mechanisms underlying mirror movements in Parkinson's disease : A transcranial magnetic stimulation study : Contralateral motor overflow in PD. *Movement Disorders*, 21(7), 1019–1025. doi : 10.1002/mds.20850
- Cincotta, M., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Giovannelli, F., Rossi, S., Ragazzoni, A., ... Ziemann, U. (2004). Involvement of the human dorsal premotor cortex in unimanual motor control : an interference approach using transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 367(2), 189–193. doi : 10.1016/j.neulet.2004.06.003
- Cincotta, M., & Ziemann, U. (2008). Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clinical Neurophysiology*, 119(4), 744–762. doi : 10.1016/j.clinph.2007.11.047
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data : theory and practice*. London : MIT press.
- Cohen, M. X. (2017). Where does EEG come from and what does it mean ? *Trends in neurosciences*, 40(4), 208–218.
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., ... Greenough, W. T. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(9), 3316–3321.
- Conners, C. (1994). *Conners Continuous Performance Test*. Toronto : Multi Health Systems.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215. doi : 10.1038/nrn755
- Coxon, J. P., Stinear, C. M., & Byblow, W. D. (2009). Stop and Go : The neural basis of selective movement prevention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(6), 1193–1203. doi : 10.1162/jocn.2009.21081
- Cremoux, S., Amarantini, D., Tallet, J., Dal Maso, F., & Berton, E. (2016). Increased antagonist muscle activity in cervical SCI patients suggests altered reciprocal inhibition during elbow contractions. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 629–634. doi : 10.1016/j.clinph.2015.03.016
- Cremoux, S., Tallet, J., Berton, E., Dal Maso, F., & Amarantini, D. (2013a). Does the force level modulate the cortical activity during isometric contractions after a cervical spinal cord injury ? *Clinical Neurophysiology*, 124(5), 1005–1012. doi : 10.1016/j.clinph.2012.11.007
- Cremoux, S., Tallet, J., Berton, E., Dal Maso, F., & Amarantini, D. (2013b). Motor-related cortical activity after cervical spinal cord injury : Multifaceted EEG analysis of isometric elbow flexion contractions. *Brain Research*, 1533, 44–51. doi : 10.1016/j.brainres.2013.08.008
- Cremoux, S., Tallet, J., Dal Maso, F., Berton, E., & Amarantini, D. (2017). Impaired corticomuscular coherence during isometric elbow flexion contractions in humans with cervical spinal cord injury. *European Journal of Neuroscience*, 46(4), 1991–2000. doi : 10.1111/ejn.13641

- Crottaz-Herbette, S., & Menon, V. (2006). Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response : Combined fMRI and ERP evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(5), 766–780. doi : 10.1162/jocn.2006.18.5.766
- Crow, J. L., Kwakkel, G., Bussmann, J. B. J., Goos, J. A. G., Harmeling-van der Wel, B. C., & for the Early Prediction of Functional Outcome After Stroke (EPOS) Investigators. (2014). Are the Hierarchical Properties of the Fugl-Meyer Assessment Scale the Same in Acute Stroke and Chronic Stroke ? *Physical Therapy*, 94(7), 977–986. doi : 10.2522/ptj.20130170
- Cumming, T. B., Marshall, R. S., & Lazar, R. M. (2013). Stroke, Cognitive Deficits, and Rehabilitation : Still an Incomplete Picture. *International Journal of Stroke*, 8(1), 38–45. doi : 10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x
- D'Agati, E., Casarelli, L., Pitzianti, M. B., & Pasini, A. (2010). Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(3), 441–445. doi : 10.1016/j.pnpbp.2010.01.013
- Dancause, N., Ptito, A., & Levin, M. F. (2002). Error correction strategies for motor behavior after unilateral brain damage : short-term motor learning processes. *Neuropsychologia*, 40(8), 1313–1323. doi : 10.1016/S0028-3932(01)00218-4
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Roshan, L., & Chen, R. (2002). The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 543(1), 317–326. doi : 10.1113/jphysiol.2002.017673
- Daviaux, Y., Cremoux, S., Tallet, J., Amarantini, D., Cornu, C., & Deschamps, T. (2016). I can't reach it ! focus on theta sensorimotor rhythm toward a better understanding of impaired action–perception coupling. *Neuroscience*, 339, 32–46.
- Davidson, T., & Tremblay, F. (2013). Hemispheric Differences in Corticospinal Excitability and in Transcallosal Inhibition in Relation to Degree of Handedness. *PLoS ONE*, 8(7), e70286. doi : 10.1371/journal.pone.0070286
- De Gennaro, L., Bertini, M., Pauri, F., Cristiani, R., Curcio, G., Ferrara, M., & Rossini, P. M. (2004). Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) : the influence of gender and stimulus parameters. *Neuroscience Research*, 48(2), 129–137. doi : 10.1016/j.neures.2003.10.004
- De Gennaro, L., Cristiani, R., Bertini, M., Curcio, G., Ferrara, M., Fratello, F., ... Rossini, P. M. (2004). Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1305–1312. doi : 10.1016/j.clinph.2004.01.014
- Deiber, M.-P., Caldarara, R., Ibañez, V., & Hauert, C.-A. (2001). Alpha band power changes in unimanual and bimanual sequential movements, and during motor transitions. *Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1419–1435. doi : 10.1016/S1388-2457(01)00536-3
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB : an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience*

- Methods*, 134(1), 9–21. doi : 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- Delorme, A., Mullen, T., Kothe, C., Akalin Acar, Z., Bigdely-Shamlo, N., Vankov, A., & Makeig, S. (2011). EEGLAB, SIFT, NFT, BCILAB, and ERICA : New Tools for Advanced EEG Processing. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1–12. doi : 10.1155/2011/130714
- Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*, 34(4), 1443–1449. doi : 10.1016/j.neuroimage.2006.11.004
- Denckla, M. B., Rudel, R. G., Chapman, C., & Krieger, J. (1985). Motor proficiency in dyslexic children with and without attentional disorders. *Archives of neurology*, 42(3), 228–231.
- Derosière, G., Alexandre, F., Bourdillon, N., Mandrick, K., Ward, T., & Perrey, S. (2014). Similar scaling of contralateral and ipsilateral cortical responses during graded unimanual force generation. *NeuroImage*, 85, 471–477. doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.02.006
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. doi : 10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Diedrichsen, J., Wiestler, T., & Krakauer, J. W. (2013). Two Distinct Ipsilateral Cortical Representations for Individuated Finger Movements. *Cerebral Cortex*, 23(6), 1362–1377. doi : 10.1093/cercor/bhs120
- Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., ... Di Lazzaro, V. (2014). Modulation of brain plasticity in stroke : a novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews Neurology*, 10(10), 597–608. doi : 10.1038/nrneurol.2014.162
- Dodd, K. C., Nair, V. A., & Prabhakaran, V. (2017). Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 469. doi : 10.3389/fnhum.2017.00469
- Doussoulin, A., Arancibia, M., Saiz, J., Silva, A., Luengo, M., & Salazar, A. (2017). Recovering functional independence after a stroke through Modified Constraint-Induced Therapy. *NeuroRehabilitation*, 40(2), 243–249. doi : 10.3233/NRE-161409
- Duque, J., Greenhouse, I., Labruna, L., & Ivry, R. B. (2017). Physiological Markers of Motor Inhibition during Human Behavior. *Trends in Neurosciences*, 40(4), 219–236. doi : 10.1016/j.tins.2017.02.006
- Duque, J., Hummel, F., Celnik, P., Murase, N., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2005). Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *NeuroImage*, 28(4), 940–946. doi : 10.1016/j.neuroimage.2005.06.033
- Duque, J., Mazzocchio, R., Dambrosia, J., Murase, N., Olivier, E., & Cohen, L. (2005). Kinematically Specific Interhemispheric Inhibition Operating in the Process of Generation of a Voluntary Movement. *Cerebral Cortex*, 15(5), 588–593. doi : 10.1093/cercor/bhh160
- Duque, J., Murase, N., Celnik, P., Hummel, F., Harris-Love, M., Mazzocchio, R., ... Cohen, L. G. (2007). Intermanual Differences in Movement-related Interhemispheric Inhibi-

- tion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(2), 204–213. doi :10.1162/jocn.2007.19.2.204
- Ejaz, N., Xu, J., Branscheidt, M., Hertler, B., Schambra, H., Widmer, M., ... Diedrichsen, J. (2017). Finger recruitment patterns during mirror movements suggest two systems for hand recovery after stroke. *bioRxiv*, 129510. doi :10.1101/129510
- Ejaz, N., Xu, J., Branscheidt, M., Hertler, B., Schambra, H., Widmer, M., ... Diedrichsen, J. (2018). Evidence for a subcortical origin of mirror movements after stroke : a longitudinal study. *Brain*, 141(3), 837–847. doi :10.1093/brain/awx384
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156–165. doi :10.1016/j.conb.2010.02.015
- Espay, A. J. (2005). Mirror movements in parkinsonism : evaluation of a new clinical sign. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(10), 1355–1359. doi :10.1136/jnnp.2005.062950
- Espay, A. J. (2006). Mirror movements in Parkinson's disease : effect of dopaminergic drugs. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1194–1195. doi :10.1136/jnnp.2005.086892
- Eyre, J. A., Taylor, J. P., Villagra, F., Smith, M., & Miller, S. (2001). Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*, 57(9), 1543–1554.
- Farina, D., Negro, F., & Jiang, N. (2013). Identification of common synaptic inputs to motor neurons from the rectified electromyogram : EMG rectification. *The Journal of Physiology*, 591(10), 2403–2418. doi :10.1113/jphysiol.2012.246082
- Farmer, S. F. (2004). Abnormal cortex-muscle interactions in subjects with X-linked Kallmann's syndrome and mirror movements. *Brain*, 127(2), 385–397. doi :10.1093/brain/awho47
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., & Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 453(1), 525–546. doi :10.1113/jphysiol.1992.sp019243
- Fine, J. M., Moore, D., & Santello, M. (2017). Neural oscillations reflect latent learning states underlying dual-context sensorimotor adaptation. *NeuroImage*, 163, 93–105. doi :10.1016/j.neuroimage.2017.09.026
- Fleming, M. K., & Newham, D. J. (2017). Reliability of Transcallosal Inhibition in Healthy Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. doi :10.3389/fnhum.2016.00681
- Fling, B. W., & Seidler, R. D. (2012a). Fundamental differences in callosal structure, neurophysiologic function, and bimanual control in young and older adults. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2643–2652. doi :10.1093/cercor/bhr349
- Fling, B. W., & Seidler, R. D. (2012b). Task-dependent effects of interhemispheric inhibition on motor control. *Behavioural Brain Research*, 226(1), 211–217. doi :10.1016/j.bbr.2011.09.018

- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions : Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186–204. doi : 10.1016/j.cortex.2016.04.023
- Fugl-Meyer, A. R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., & Steglind, S. (1975). The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, 7(1), 13–31.
- Funahashi, S., & Andreau, J. M. (2013). Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology-Paris*, 107(6), 471–482. doi : 10.1016/j.jphysparis.2013.05.001
- Gaddis, A., Rosch, K. S., Dirlikov, B., Crocetti, D., MacNeil, L., Barber, A. D., ... Mostofsky, S. H. (2015). Motor overflow in children with attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with decreased extent of neural activation in the motor cortex. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 233(3), 488–495. doi : 10.1016/j.psychresns.2015.08.001
- Gallea, C., Popa, T., Hubsch, C., Valabregue, R., Brochard, V., Kundu, P., ... Roze, E. (2013). RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. *Brain*, 136(11), 3333–3346. doi : 10.1093/brain/awt258
- Georgiou-Karistianis, N. (2004). Motor overflow in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(6), 904–906. doi : 10.1136/jnnp.2003.016733
- Gerloff, C., Richard, J., Hadley, J., Schulman, A. E., Honda, M., & Hallett, M. (1998). Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain : a journal of neurology*, 121(8), 1513–1531.
- Ghacibeh, G. A., Mirpuri, R., Drago, V., Jeong, Y., Heilman, K. M., & Triggs, W. J. (2007). Ipsilateral motor activation during unimanual and bimanual motor tasks. *Clinical Neurophysiology*, 118(2), 325–332. doi : 10.1016/j.clinph.2006.10.003
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Rajapakse, J. C., Vaituzis, A. C., Liu, H., ... Castellanos, F. X. (1999). Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence : a longitudinal MRI study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 23(4), 571–588.
- Giovannelli, F., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Zaccara, G., Viggiano, M. P., Cincotta, M., & Ziemann, U. (2009). Modulation of interhemispheric inhibition by volitional motor activity : an ipsilateral silent period study : Task-specific enhancement of the ipsilateral silent period. *The Journal of Physiology*, 587(22), 5393–5410. doi : 10.1113/jphysiol.2009.175885
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 491–505. doi : 10.1038/nrn3256
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Zervakis, M., ... Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5(1), 25. doi : 10.1186/1743-0003-5-25

- Grefkes, C., Eickhoff, S. B., Nowak, D. A., Dafotakis, M., & Fink, G. R. (2008). Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *NeuroImage*, *41*(4), 1382–1394. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.03.048
- Grinsted, A., Moore, J. C., & Jevrejeva, S. (2004). Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical time series. *Nonlinear Processes in Geophysics*, *11*(5/6), 561–566. doi : 10.5194/npg-11-561-2004
- Gross, J., Pollok, B., Dirks, M., Timmermann, L., Butz, M., & Schnitzler, A. (2005). Task-dependent oscillations during unimanual and bimanual movements in the human primary motor cortex and SMA studied with magnetoencephalography. *NeuroImage*, *26*(1), 91–98. doi : 10.1016/j.neuroimage.2005.01.025
- Guilmain, E. (1948). *Tests moteurs et tests psycho-moteurs*. Paris : Foyer central d'hygiène.
- Gut, M., Urbanik, A., Forsberg, L., Binder, M., Rymarczyk, K., Sobiecka, B., ... Grabowska, A. (2007). Brain correlates of right-handedness. *Acta neurobiologiae experimentalis*, *67*(1), 43–51.
- Haaland, K. Y., Elsinger, C. L., Mayer, A. R., Durgerian, S., & Rao, S. M. (2004). Motor sequence complexity and performing hand produce differential patterns of hemispheric lateralization. *Journal of cognitive neuroscience*, *16*(4), 621–636.
- Hamzei, F., Dettmers, C., Rzanny, R., Liepert, J., Büchel, C., & Weiller, C. (2002). Reduction of Excitability (“Inhibition”) in the Ipsilateral Primary Motor Cortex Is Mirrored by fMRI Signal Decreases. *NeuroImage*, *17*(1), 490–496. doi : 10.1006/nimg.2002.1077
- Hanakawa, T., Parikh, S., Bruno, M. K., & Hallett, M. (2005). Finger and Face Representations in the Ipsilateral Precentral Motor Areas in Humans. *Journal of Neurophysiology*, *93*(5), 2950–2958. doi : 10.1152/jn.00784.2004
- Hansen, N. L., Conway, B. A., Halliday, D. M., Hansen, S., Pyndt, H. S., Biering-Sørensen, F., & Nielsen, J. B. (2005). Reduction of Common Synaptic Drive to Ankle Dorsiflexor Motoneurons During Walking in Patients With Spinal Cord Lesion. *Journal of Neurophysiology*, *94*(2), 934–942. doi : 10.1152/jn.00082.2005
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, *29*(4), 737–752. doi : 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hayashi, M. J., Saito, D. N., Aramaki, Y., Asai, T., Fujibayashi, Y., & Sadato, N. (2008). Hemispheric Asymmetry of Frequency-Dependent Suppression in the Ipsilateral Primary Motor Cortex During Finger Movement : A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebral Cortex*, *18*(12), 2932–2940. doi : 10.1093/cercor/bhn053
- Hermens, H. J., Freriks, B., Disselhorst-Klug, C., & Rau, G. (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *10*(5), 361–374. doi : 10.1016/S1050-6411(00)00027-4
- Hernández, E., Galeano, C., Barbosa, N., Forero, S., Nordin, Å., Sunnerhagen, K., & Murphy, M.

- (2019). Intra- and inter-rater reliability of Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity in stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 51(9), 652–659. doi : 10.2340/16501977-2590
- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F., & Engel, A. K. (2016). EEG oscillations : From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 12–21. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003
- Hess, C., Mills, K., & Murray, N. (1986). Magnetic stimulation of the human brain : Facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neuroscience Letters*, 71(2), 235–240. doi : 10.1016/0304-3940(86)90565-3
- Heuninckx, S. (2005). Neural Basis of Aging : The Penetration of Cognition into Action Control. *Journal of Neuroscience*, 25(29), 6787–6796. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1263-05.2005
- Heuninckx, S., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2008). Systems Neuroplasticity in the Aging Brain : Recruiting Additional Neural Resources for Successful Motor Performance in Elderly Persons. *Journal of Neuroscience*, 28(1), 91–99. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3300-07.2008
- Hinder, M. R., Fujiyama, H., & Summers, J. J. (2012). Premotor-Motor Interhemispheric Inhibition Is Released during Movement Initiation in Older but Not Young Adults. *PLoS ONE*, 7(12), e52573. doi : 10.1371/journal.pone.0052573
- Hinder, M. R., Schmidt, M. W., Garry, M. I., & Summers, J. J. (2010). Unilateral contractions modulate interhemispheric inhibition most strongly and most adaptively in the homologous muscle of the contralateral limb. *Experimental Brain Research*, 205(3), 423–433. doi : 10.1007/s00221-010-2379-z
- Hirschauer, T. J., & Buford, J. A. (2015). Bilateral force transients in the upper limbs evoked by single-pulse microstimulation in the pontomedullary reticular formation. *Journal of Neurophysiology*, 113(7), 2592–2604. doi : 10.1152/jn.00852.2014
- Hjorth, B. (1975). An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 39(5), 526–530.
- Honaga, K., Masakado, Y., Oki, T., Hirabara, Y., Fujiwara, T., Ota, T., ... Liu, M. (2007). Associated Reaction and Spasticity Among Patients with Stroke :. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 86(8), 656–661. doi : 10.1097/PHM.0b013e318116090c
- Hopf, H. C., Schlegel, H. J., & Lowitzsch, K. (1974). Irradiation of voluntary activity to the contralateral side in movements of normal subjects and patients with central motor disturbances. *European neurology*, 12(3), 142–147.
- Hortobágyi, T., Taylor, J. L., Petersen, N. T., Russell, G., & Gandevia, S. C. (2003). Changes in Segmental and Motor Cortical Output With Contralateral Muscle Contractions and Altered Sensory Inputs in Humans. *Journal of Neurophysiology*, 90(4), 2451–2459. doi : 10.1152/jn.01001.2002

- Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L., Armatas, C. A., & Georgiou-Karistianis, N. (2004). Investigating the cortical origins of motor overflow. *Brain Research Reviews*, 46(3), 315–327. doi : 10.1016/j.brainresrev.2004.07.013
- Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L., Farrow, M., Brown, T. L., Armatas, C. A., & Georgiou-Karistianis, N. (2004). Motor overflow in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 125(2), 129–137. doi : 10.1016/j.psychres.2003.12.005
- Hoy, K. E., Georgiou-Karistianis, N., Farrow, M., & Fitzgerald, P. B. (2009). Neurological soft signs in schizophrenia : Investigating motor overflow. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4-3), 763–771. doi : 10.1080/15622970802562793
- Hoy, K. E., Georgiou-Karistianis, N., Laycock, R., & Fitzgerald, P. B. (2007). Using transcranial magnetic stimulation to investigate the cortical origins of motor overflow : a study in schizophrenia and healthy controls. *Psychological Medicine*, 37(04), 583–594. doi : 10.1017/S0033291706009810
- Huang, M.-X., Harrington, D. L., Paulson, K. M., Weisend, M. P., & Lee, R. R. (2004). Temporal dynamics of ipsilateral and contralateral motor activity during voluntary finger movement. *Human Brain Mapping*, 23(1), 26–39. doi : 10.1002/hbm.20038
- Hummel, F., Andres, F., Altenmüller, E., Dichgans, J., & Gerloff, C. (2002). Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain*, 125(2), 404–420. doi : 10.1093/brain/awf030
- Hummel, F., Kirsammer, R., & Gerloff, C. (2003). Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity : representation of movement difficulty or memory load ? *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 605–613. doi : 10.1016/S1388-2457(02)00417-0
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalée, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks : Functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 217–233. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001
- Hwang, I.-S., Tung, L.-C., Yang, J.-F., Chen, Y.-C., Yeh, C.-Y., & Wang, C.-H. (2005). Electromyographic analyses of global synkinesis in the paretic upper limb after stroke. *Physical therapy*, 85(8), 755–765.
- Hwang, I.-S., Wang, C.-H., Chen, Y.-C., Cho, C.-Y., & Yeung, K.-T. (2006). Electromyographic analysis of joint-dependent global synkinesis in the upper limb of healthy adults : Laterality of intensity and symmetry of spatial representation. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 16(4), 313–323. doi : 10.1016/j.jelekin.2005.07.012
- Hyndman, D., & Ashburn, A. (2003). People with stroke living in the community : Attention deficits, balance, ADL ability and falls. *Disability and Rehabilitation*, 25(15), 817–822. doi : 10.1080/0963828031000122221
- Hübers, A., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2008). Interhemispheric motor inhibition : its role in controlling electromyographic mirror activity. *European Journal of Neuroscience*, 28(2), 364–371. doi : 10.1111/j.1460-9568.2008.06335.x

- Jacobs, J., Hwang, G., Curran, T., & Kahana, M. J. (2006). EEG oscillations and recognition memory : Theta correlates of memory retrieval and decision making. *NeuroImage*, 32(2), 978–987. doi : 10.1016/j.neuroimage.2006.02.018
- Jaffard, M., Longcamp, M., Velay, J.-L., Anton, J.-L., Roth, M., Nazarian, B., & Boulinguez, P. (2008). Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *NeuroImage*, 42(3), 1196–1206. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.05.041
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity : Gating by Inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. doi : 10.3389/fnhum.2010.00186
- Kahn, M. B., Mentiplay, B. F., Clark, R. A., Bower, K. J., & Williams, G. (2016). Methods of assessing associated reactions of the upper limb in stroke and traumatic brain injury : A systematic review. *Brain Injury*, 30(3), 252–266. doi : 10.3109/02699052.2015.1117657
- Kelso, J. A. (1984). Phase transitions and critical behavior in human bimanual coordination. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246(6), R1000–R1004. doi : 10.1152/ajpregu.1984.246.6.R1000
- Kenner, N. M., Mumford, J. A., Hommer, R. E., Skup, M., Leibenluft, E., & Poldrack, R. A. (2010). Inhibitory Motor Control in Response Stopping and Response Switching. *Journal of Neuroscience*, 30(25), 8512–8518. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1096-10.2010
- Kim, S.-G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J. M., Merkle, H., Ugurbil, K., & Georgopoulos, A. P. (1993). Functional Magnetic Resonance Imaging of Motor Cortex : Hemispheric Asymmetry and Handedness. *Science, New Series*, 261(5121), 615–617.
- Kim, Y., Kim, W.-S., Shim, J. K., Suh, D. W., Kim, T., & Yoon, B. (2015). Difference of motor overflow depending on the impaired or unimpaired hand in stroke patients. *Human Movement Science*, 39, 154–162. doi : 10.1016/j.humov.2014.11.007
- Kim, Y.-H., Jang, S. H., Chang, Y., Byun, W. M., Son, S., & Ahn, S. H. (2003). Bilateral primary sensori-motor cortex activation of post-stroke mirror movements : an fMRI study :. *NeuroReport*, 14(10), 1329–1332. doi : 10.1097/01.wnr.0000078702.79393.9b
- Kirmizi-Alsan, E., Bayraktaroglu, Z., Gurvit, H., Keskin, Y. H., Emre, M., & Demiralp, T. (2006). Comparative analysis of event-related potentials during Go/NoGo and CPT : Decomposition of electrophysiological markers of response inhibition and sustained attention. *Brain Research*, 1104(1), 114–128. doi : 10.1016/j.brainres.2006.03.010
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance : a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169–195. doi : 10.1016/S0165-0173(98)00056-3
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606–617. doi : 10.1016/j.tics.2012.10.007
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations : The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. doi : 10.1016/j.brainresrev

.2006.06.003

- Klingels, K., Jaspers, E., Staudt, M., Guzzetta, A., Mailleux, L., Ortibus, E., & Feys, H. (2016). Do mirror movements relate to hand function and timing of the brain lesion in children with unilateral cerebral palsy? *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(7), 735–742. doi : 10.1111/dmcn.12977
- Knikou, M., & Mummidisetty, C. K. (2011). Reduced reciprocal inhibition during assisted stepping in human spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 231(1), 104–112. doi : 10.1016/j.expneurol.2011.05.021
- Kobayashi, M. (2003). Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *NeuroImage*, 20(4), 2259–2270. doi : 10.1016/S1053-8119(03)00220-9
- Kobayashi, M., Hutchinson, S., Theoret, H., Schlaug, G., & Pascual-Leone, A. (2004). Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology*, 62(1), 91–98. doi : 10.1212/WNL.62.1.91
- Koch, G., Franca, M., Fernandez Del Olmo, M., Cheeran, B., Milton, R., Alvarez Saucó, M., & Rothwell, J. C. (2006). Time Course of Functional Connectivity between Dorsal Premotor and Contralateral Motor Cortex during Movement Selection. *Journal of Neuroscience*, 26(28), 7452–7459. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1158-06.2006
- Koeneke, S., Lutz, K., Wüstenberg, T., & Jäncke, L. (2004). Bimanual versus unimanual coordination : what makes the difference? *NeuroImage*, 22(3), 1336–1350. doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.03.012
- Koerte, I., Eftimov, L., Laubender, R. P., Esslinger, O., Schroeder, A. S., Ertl-Wagner, B., ... Danek, A. (2010). Mirror movements in healthy humans across the lifespan : effects of development and ageing : Mirror Movements across the Lifespan. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(12), 1106–1112. doi : 10.1111/j.1469-8749.2010.03766.x
- Koerte, I., Heinen, F., Fuchs, T., Laubender, R. P., Pomschar, A., Stahl, R., ... Ertl-Wagner, B. (2009). Anisotropy of Callosal Motor Fibers in Combination With Transcranial Magnetic Stimulation in the Course of Motor Development. *Investigative Radiology*, 44(5), 279–284. doi : 10.1097/RLI.0b013e31819e9362
- Kokotilo, K. J., Eng, J. J., & Curt, A. (2009). Reorganization and Preservation of Motor Control of the Brain in Spinal Cord Injury : A Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*, 26(11), 2113–2126. doi : 10.1089/neu.2008.0688
- Kroeger, J., Bäumer, T., Jonas, M., Rothwell, J. C., Siebner, H. R., & Münchau, A. (2010). Charting the excitability of premotor to motor connections while withholding or initiating a selected movement : Premotor cortex role in movement release. *European Journal of Neuroscience*, 32(10), 1771–1779. doi : 10.1111/j.1460-9568.2010.07442.x
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease : Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 26(13), 2305–2315. doi : 10.1002/mds.23868

- Kuo, H.-C., Friel, K. M., & Gordon, A. M. (2018). Neurophysiological mechanisms and functional impact of mirror movements in children with unilateral spastic cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 60(2), 155–161. doi : 10.1111/dmcn.13524
- Kuo, Y.-L., Dubuc, T., Boufadel, D. F., & Fisher, B. E. (2017). Measuring ipsilateral silent period : Effects of muscle contraction levels and quantification methods. *Brain Research*, 1674, 77–83. doi : 10.1016/j.brainres.2017.08.015
- Largo, R. H., Caflisch, J. A., Hug, F., Muggli, K., Molnar, A. A., & Molinari, L. (2001). Neuro-motor development from 5 to 18 years. Part 2 : associated movements. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(07), 444–453. doi : 10.1017/S0012162201000822
- Lazarus, J.-A. C. (1992). Associated movement in hemiplegia : the effects of force exerted, limb usage and inhibitory training. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 73(11), 1044–1049.
- Lazarus, J.-A. C., & Todor, J. I. (1991). The role of attention in the regulation of associated movement in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 33(1), 32–39.
- Lee, D., Lee, M., Lee, K., & Song, C. (2014). Asymmetric Training Using Virtual Reality Reflection Equipment and the Enhancement of Upper Limb Function in Stroke Patients : A Randomized Controlled Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(6), 1319–1326. doi : 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.006
- Leocani, L., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Ikoma, K., & Hallett, M. (2000). Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain*, 123(6), 1161–1173. doi : 10.1093/brain/123.6.1161
- Leocani, L., Toro, C., Manganotti, P., Zhuang, P., & Hallett, M. (1997). Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 104(3), 199–206. doi : 10.1016/S0168-5597(96)96051-7
- Leśniak, M., Bak, T., Czepiel, W., Seniów, J., & Członkowska, A. (2008). Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 26(4), 356–363.
- Li, J.-Y., Espay, A. J., Gunraj, C. A., Pal, P. K., Cunic, D. I., Lang, A. E., & Chen, R. (2007). Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease : Relation to mirror movements. *Movement Disorders*, 22(6), 813–821. doi : 10.1002/mds.21386
- Li, K. Z., & Lindenberger, U. (2002). Relations between aging sensory/sensorimotor and cognitive functions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 777–783. doi : 10.1016/S0149-7634(02)00073-8
- Licari, M. K., Billington, J., Reid, S. L., Wann, J. P., Elliott, C. M., Winsor, A. M., ... Bynevelt, M. (2015). Cortical functioning in children with developmental coordination disorder : a motor overflow study. *Experimental Brain Research*, 233(6), 1703–1710. doi : 10.1007/s00221-015-4243-7

- Liederman, J., & Foley, L. M. (1987). A Modified Finger Lift Test Reveals an Asymmetry of Motor Overflow in Adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(5), 498–510. doi : 10.1080/01688638708410765
- Liepert, J., Dettmers, C., Terborg, C., & Weiller, C. (2001). Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clinical Neurophysiology*, 112(1), 114–121. doi : 10.1016/S1388-2457(00)00503-4
- Liepert, J., Hamzei, F., & Weiller, C. (2000). Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle & Nerve : Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 23(11), 1761–1763.
- Liu, J., Sheng, Y., & Liu, H. (2019). Corticomuscular Coherence and Its Applications : A Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 100. doi : 10.3389/fnhum.2019.00100
- Liu, J. Z., Shan, Z. Y., Zhang, L. D., Sahgal, V., Brown, R. W., & Yue, G. H. (2003). Human Brain Activation During Sustained and Intermittent Submaximal Fatigue Muscle Contractions : An fMRI Study. *Journal of Neurophysiology*, 90(1), 300–312. doi : 10.1152/jn.00821.2002
- Liuzzi, G., Horniss, V., Hoppe, J., Heise, K., Zimmerman, M., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2010). Distinct Temporospatial Interhemispheric Interactions in the Human Primary and Premotor Cortex during Movement Preparation. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1323–1331. doi : 10.1093/cercor/bhp196
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG : Relevance to Neuroscience. *Neuron*, 80(5), 1112–1128. doi : 10.1016/j.neuron.2013.10.017
- MacNeil, L. K., Xavier, P., Garvey, M. A., Gilbert, D. L., Ranta, M. E., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. (2011). Quantifying excessive mirror overflow in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurology*, 76(7), 622–628. doi : 10.1212/WNL.0b013e31820c3052
- Manganotti, P., Acler, M., Zanette, G. P., Smania, N., & Fiaschi, A. (2008). Motor Cortical Disinhibition During Early and Late Recovery After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(4), 396–403. doi : 10.1177/1545968307313505
- Manganotti, P., Gerloff, C., Toro, C., Katsuta, H., Sadato, N., Zhuang, P., ... Hallett, M. (1998). Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 109(1), 50–62. doi : 10.1016/S0924-980X(97)00074-X
- Manganotti, P., Patuzzo, S., Cortese, F., Palermo, A., Smania, N., & Fiaschi, A. (2002). Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clinical Neurophysiology*, 113(6), 936–943. doi : 10.1016/S1388-2457(02)00062-7
- Mathias, J. L., & Wheaton, P. (2007). Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury : A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 21(2), 212–223. doi : 10.1037/0894-4105.21.2.212

- Mattay, V., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A., Das, S., Callicott, J., & Weinberger, D. (2002). Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, 58(4), 630–635. doi :10.1212/WNL.58.4.630
- Maudrich, T., Kenville, R., Lepsien, J., Villringer, A., & Ragert, P. (2018). Structural Neural Correlates of Physiological Mirror Activity During Isometric Contractions of Non-Dominant Hand Muscles. *Scientific Reports*, 8(1), 9178. doi :10.1038/s41598-018-27471-5
- Maudrich, T., Kenville, R., Lepsien, J., Villringer, A., Ragert, P., & Steele, C. J. (2017). Mirror Electromyographic Activity in the Upper and Lower Extremity : A Comparison between Endurance Athletes and Non-Athletes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 485. doi :10.3389/fnhum.2017.00485
- Maudrich, T., Kenville, R., Nikulin, V. V., Maudrich, D., Villringer, A., & Ragert, P. (2019). Inverse relationship between amplitude and latency of physiological mirror activity during repetitive isometric contractions. *Neuroscience*, 406, 300–313. doi :10.1016/j.neuroscience.2019.03.029
- Mayston, M. J., Harrison, L. M., & Stephens, J. A. (1999). A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Annals of Neurology : Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 45(5), 583–594.
- McClelland, V. M., Cvetkovic, Z., & Mills, K. R. (2012). Rectification of the EMG is an unnecessary and inappropriate step in the calculation of Corticomuscular coherence. *Journal of Neuroscience Methods*, 205(1), 190–201. doi :10.1016/j.jneumeth.2011.11.001
- McDonald, J. H. (2009). *Handbook of biological statistics* (Vol. 2). Baltimore, MD : Sparky house publishing.
- Meyer, B. U., Röricht, S., Von Einsiedel, H. G., Kruggel, F., & Weindl, A. (1995). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, 118(2), 429–440.
- Meyer-Lindenberg, A., Ziemann, U., Hajak, G., Cohen, L., & Berman, K. F. (2002). Transitions between dynamical states of differing stability in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(17), 10948–10953. doi :10.1073/pnas.162114799
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks : A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. doi :10.1006/cogp.1999.0734
- Morishita, T., Ninomiya, M., Uehara, K., & Funase, K. (2011). Increased excitability and reduced intracortical inhibition in the ipsilateral primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. *Brain Research*, 1371, 65–73. doi :10.1016/j.brainres.2010.11.049
- Morishita, T., Uehara, K., & Funase, K. (2012). Changes in interhemispheric inhibition from active to resting primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. *Journal of Neurophysiology*, 107(11), 3086–3094. doi :10.1152/jn.00888.2011

- Morishita, T., Uehara, K., Kubota, S., & Funase, K. (2013). Asymmetry of interhemispheric inhibition from active to resting primary motor cortex induced by a fine-motor manipulation task of either dominant or non-dominant hand. *Advances in exercise and sports physiology*, 19(1), 15-24.
- Morree, H. M., Klein, C., & Marcora, S. M. (2012). Perception of effort reflects central motor command during movement execution : Neurophysiology of perceived effort. *Psychophysiology*, 49(9), 1242-1253. doi : 10.1111/j.1469-8986.2012.01399.x
- Morrison, S., Hong, S. L., & Newell, K. M. (2011). Similarity in the dynamics of contralateral motor overflow through increasing frequency of movement in a single limb. *Experimental Brain Research*, 213(4), 403-414. doi : 10.1007/s00221-011-2790-0
- Mostofsky, S. H., Newschaffer, C. J., & Denckla, M. B. (2003). Overflow movements predict impaired response inhibition in children with ADHD. *Perceptual and Motor skills*, 97(3_suppl), 1315-1331.
- Mottola, L., Crisostomi, S., Ferrari, M., & Quaresima, V. (2006). Relationship between hand-grip sustained submaximal exercise and prefrontal cortex oxygenation. In G. Cicco, D. F. Bruley, M. Ferrari, & D. K. Harrison (Eds.), *Oxygen Transport to Tissue XXVII* (pp. 305-309). Boston, MA : Springer US.
- Muellbacher, W., Facchini, S., Boroojerdi, B., & Hallett, M. (2000). Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clinical Neurophysiology*, 111(2), 344-349. doi : 10.1016/S1388-2457(99)00243-6
- Mullick, A. A., Subramanian, S. K., & Levin, M. F. (2015). Emerging evidence of the association between cognitive deficits and arm motor recovery after stroke : A meta-analysis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 33(3), 389-403. doi : 10.3233/RNN-150510
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology*, 55(3), 400-409. doi : 10.1002/ana.10848
- Müller, K., Kass-Iliyya, F., & Reitz, M. (1997). Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections : A developmental study with transcranial magnetic stimulation : Ontogeny of Ipsilateral Corticospinal Projections. *Annals of Neurology*, 42(5), 705-711. doi : 10.1002/ana.410420506
- Naccarato, M., Calautti, C., Jones, P., Day, D., Carpenter, T., & Baron, J.-C. (2006). Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study. *NeuroImage*, 32(3), 1250-1256. doi : 10.1016/j.neuroimage.2006.05.003
- Nair, D. G., Hutchinson, S., Fregni, F., Alexander, M., Pascual-Leone, A., & Schlaug, G. (2007). Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients. *NeuroImage*, 34(1), 253-263. doi : 10.1016/j.neuroimage.2006.09.010
- Nass, R. (1985). Mirror movement asymmetries in congenital hemiparesis : The inhibition

- hypothesis revisited. *Neurology*, 35(7), 1059–1059. doi : 10.1212/WNL.35.7.1059
- Negro, F., Keenan, K., & Farina, D. (2015). Power spectrum of the rectified EMG : when and why is rectification beneficial for identifying neural connectivity? *Journal of Neural Engineering*, 12(3), 036008. doi : 10.1088/1741-2560/12/3/036008
- Nelles, G., Cramer, S. C., Schaechter, J. D., Kaplan, J. D., & Finklestein, S. P. (1998). Quantitative Assessment of Mirror Movements After Stroke. *Stroke*, 29(6), 1182–1187. doi : 10.1161/01.STR.29.6.1182
- Nelson, A. J., Hoque, T., Gunraj, C., Ni, Z., & Chen, R. (2009). Bi-directional interhemispheric inhibition during unimanual sustained contractions. *BMC Neuroscience*, 10(1), 31. doi : 10.1186/1471-2202-10-31
- Neto, O. P., & Christou, E. A. (2010). Rectification of the EMG Signal Impairs the Identification of Oscillatory Input to the Muscle. *Journal of Neurophysiology*, 103(2), 1093–1103. doi : 10.1152/jn.00792.2009
- Netz, J. (1997). Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain*, 120(9), 1579–1586. doi : 10.1093/brain/120.9.1579
- Netz, J., Ziemann, U., & Hömberg, V. (1995). Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Experimental Brain Research*, 104(3), 527–533. doi : 10.1007/BF00231987
- Newton, J. M., Sunderland, A., & Gowland, P. A. (2005). fMRI signal decreases in ipsilateral primary motor cortex during unilateral hand movements are related to duration and side of movement. *NeuroImage*, 24(4), 1080–1087. doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.10.003
- Niermeyer, M. A., Suchy, Y., & Ziemnik, R. E. (2017). Motor sequencing in older adulthood : relationships with executive functioning and effects of complexity. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(3), 598–618. doi : 10.1080/13854046.2016.1257071
- Nigbur, R., Ivanova, G., & Stürmer, B. (2011). Theta power as a marker for cognitive interference. *Clinical Neurophysiology*, 122(11), 2185–2194. doi : 10.1016/j.clinph.2011.03.030
- Nishimura, Y., Morichika, Y., & Isa, T. (2009). A subcortical oscillatory network contributes to recovery of hand dexterity after spinal cord injury. *Brain*, 132(3), 709–721. doi : 10.1093/brain/awn338
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to Action. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and Self-Regulation* (pp. 1–18). Boston, MA : Springer. doi : 10.1007/978-1-4757-0629-1_1
- Norton, J. A., & Gorassini, M. A. (2006). Changes in Cortically Related Intermuscular Coherence Accompanying Improvements in Locomotor Skills in Incomplete Spinal Cord Injury. *Journal of Neurophysiology*, 95(4), 2580–2589. doi : 10.1152/jn.01289.2005
- Nowak, D. A., Grefkes, C., Ameli, M., & Fink, G. R. (2009). Interhemispheric Competition After Stroke : Brain Stimulation to Enhance Recovery of Function of the Affected Hand. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(7), 641–656. doi : 10.1177/1545968309336661

- Obhi, S. S., Haggard, P., Taylor, J., & Pascual-Leone, A. (2002). rTMS to the Supplementary Motor Area Disrupts Bimanual Coordination. *Motor Control*, 6(4), 319–332. doi:10.1123/mcj.6.4.319
- Ohtsuka, H., Matsuzawa, D., Ishii, D., & Shimizu, E. (2015). Longitudinal Follow-Up of Mirror Movements after Stroke : A Case Study. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2015, 1–4. doi:10.1155/2015/354134
- Okamoto, M., Dan, H., Shimizu, K., Takeo, K., Amita, T., Oda, I., ... Dan, I. (2004). Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI. *NeuroImage*, 21(4), 1275–1288. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.003
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness : the edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of eeg. *Journal of clinical neurophysiology*, 23(3), 186–189.
- Ottaviani, D., Tiple, D., Suppa, A., Colosimo, C., Fabbrini, G., Cincotta, M., ... Berardelli, A. (2008). Mirror movements in patients with Parkinson's disease : MM in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 23(2), 253–258. doi:10.1002/mds.21825
- Pasini, A., & D'agati, E. (2009). Pathophysiology of NSS in ADHD. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4-2), 495–502. doi:10.1080/15622970902789148
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 72(2), 184–187.
- Pfurtscheller, G. (2006). The cortical activation model (CAM). *Progress in brain research*, 159, 19–27.
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization : basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842–1857. doi:10.1016/S1388-2457(99)00141-8
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., & Neuper, C. (1996). Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area ? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(4), 281–293. doi:10.1016/0013-4694(95)00258-8
- Pfurtscheller, G., Zalaudek, K., & Neuper, C. (1998). Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 109(2), 154–160. doi:10.1016/S0924-980X(97)00070-2
- Pineda, J. A. (2005). The functional significance of mu rhythms : Translating “seeing” and “hearing” into “doing”. *Brain Research Reviews*, 50(1), 57–68. doi:10.1016/j.brainresrev.2005.04.005
- Pitzianti, M., D'Agati, E., Casarelli, L., Pontis, M., Kaunzinger, I., Lange, K. W., ... Pasini, A. (2016). Neurological soft signs are associated with attentional dysfunction in children

- with attention deficit hyperactivity disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 21(6), 475–493. doi : 10.1080/13546805.2016.1235029
- Pohja, M., Salenius, S., & Hari, R. (2002). Cortico–muscular coupling in a human subject with mirror movements – a magnetoencephalographic study. *Neuroscience Letters*, 327(3), 185–188. doi : 10.1016/S0304-3940(02)00426-3
- Poisson, A., Ballanger, B., Metereau, E., Redouté, J., Ibarolla, D., Comte, J.-C., ... Thobois, S. (2013). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Pathophysiological Changes Responsible for Mirror Movements in Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 8(6), e66910. doi : 10.1371/journal.pone.0066910
- Posner, M. I., Sheese, B. E., Odludaş, Y., & Tang, Y. (2006). Analyzing and shaping human attentional networks. *Neural Networks*, 19(9), 1422–1429. doi : 10.1016/j.neunet.2006.08.004
- Post, M., Bayrak, S., Kernell, D., & Zijdwind, I. (2008). Contralateral muscle activity and fatigue in the human first dorsal interosseous muscle. *Journal of Applied Physiology*, 105(1), 70–82. doi : 10.1152/jappphysiol.01298.2007
- Potvin, J. R., Norman, R. W., & McGill, S. M. (1996). Mechanically corrected EMG for the continuous estimation of erector spinae muscle loading during repetitive lifting. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 74(1-2), 119–132. doi : 10.1007/BF00376504
- Quaney, B. M., Boyd, L. A., McDowd, J. M., Zahner, L. H., Jianghua He, Mayo, M. S., & Macko, R. F. (2009). Aerobic Exercise Improves Cognition and Motor Function Poststroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(9), 879–885. doi : 10.1177/1545968309338193
- Quetscher, C., Yildiz, A., Dharmadhikari, S., Glaubitz, B., Schmidt-Wilcke, T., Dydak, U., & Beste, C. (2015). Striatal GABA-MRS predicts response inhibition performance and its cortical electrophysiological correlates. *Brain Structure and Function*, 220(6), 3555–3564. doi : 10.1007/s00429-014-0873-y
- Rasquin, S. M., Lodder, J., Ponds, R. W., Winkens, I., Jolles, J., & Verhey, F. R. (2004). Cognitive Functioning after Stroke : A One-Year Follow-Up Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(2), 138–144. doi : 10.1159/000079193
- Ray, W. J., & Cole, H. W. (1985). EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science*, 228(4700), 750–752.
- Reid, C., & Serrien, D. (2014). Primary motor cortex and ipsilateral control : A TMS study. *Neuroscience*, 270, 20–26. doi : 10.1016/j.neuroscience.2014.04.005
- Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M., ... Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control : TMS and motor control. *The Journal of Physiology*, 586(2), 325–351. doi : 10.1113/jphysiol.2007.144824
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage.

Perceptual and motor skills, 8(3), 271–276.

- Renner, C. I., Woldag, H., Atanasova, R., & Hummelsheim, H. (2005). Change of facilitation during voluntary bilateral hand activation after stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 239(1), 25–30. doi : 10.1016/j.jns.2005.07.005
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177–182. doi : 10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x
- Riddell, M., Kuo, H., Zewdie, E., & Kirton, A. (2019). Mirror movements in children with unilateral cerebral palsy due to perinatal stroke : clinical correlates of plasticity reorganization. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(8), 943–949. doi : 10.1111/dmcn.14155
- Ridderikhoff, A., Daffertshofer, A., Peper, C. L. E., & Beek, P. J. (2005). Mirrored EMG activity during unimanual rhythmic movements. *Neuroscience Letters*, 381(3), 228–233. doi : 10.1016/j.neulet.2005.02.041
- Rossiter, H. E., Davis, E. M., Clark, E. V., Boudrias, M.-H., & Ward, N. S. (2014). Beta oscillations reflect changes in motor cortex inhibition in healthy ageing. *NeuroImage*, 91, 360–365. doi : 10.1016/j.neuroimage.2014.01.012
- Roussel, M., Martinaud, O., Hénon, H., Vercelletto, M., Bindschadler, C., Joseph, P.-A., ... on behalf of the GREFEX study group (2016). The Behavioral and Cognitive Executive Disorders of Stroke : The GREFEX Study. *PLOS ONE*, 11(1), e0147602. doi : 10.1371/journal.pone.0147602
- Sachdev, P. S., Brodaty, H., Valenzuela, M. J., Lorentz, L., Looi, J. C., Wen, W., & Zagami, A. S. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*, 62(6), 912–919. doi : 10.1212/01.WNL.0000115108.65264.4B
- Salerno, A., & Georgesco, M. (1996). Interhemispheric facilitation and inhibition studied in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 101(5), 395–403.
- Sallard, E., Tallet, J., Thut, G., Deiber, M.-P., & Barral, J. (2014). Post-switching beta synchronization reveals concomitant sensory reafferences and active inhibition processes. *Behavioural Brain Research*, 271, 365–373. doi : 10.1016/j.bbr.2014.05.070
- Sallard, E., Tallet, J., Thut, G., Deiber, M.-P., & Barral, J. (2016). Age-related changes in post-movement beta synchronization during a selective inhibition task. *Experimental Brain Research*, 234(12), 3543–3553. doi : 10.1007/s00221-016-4753-y
- Sandford, J., & Turner, A. (1995). Manual for the integrated visual and auditory continuous performance test. *Richmond, VA : Braintrain.*
- Sattler, V., Dickler, M., Michaud, M., & Simonetta-Moreau, M. (2012). Interhemispheric inhibition in human wrist muscles. *Experimental Brain Research*, 221(4), 449–458. doi : 10.1007/s00221-012-3187-4

- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory : A possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(7), 1015–1022. doi : 10.1016/j.neubiorev.2009.12.006
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gerloff, C., & Hummel, F. (2009). Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47(1), 284–288. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.021
- Schaefer, S., & Schumacher, V. (2011). The Interplay between Cognitive and Motor Functioning in Healthy Older Adults : Findings from Dual-Task Studies and Suggestions for Intervention. *Gerontology*, 57(3), 239–246. doi : 10.1159/000322197
- Schaefer, S. Y., Haaland, K. Y., & Sainburg, R. L. (2007). Ipsilesional motor deficits following stroke reflect hemispheric specializations for movement control. *Brain*, 130(8), 2146–2158. doi : 10.1093/brain/awm145
- Schmiedt-Fehr, C., & Basar-Eroglu, C. (2011). Event-related delta and theta brain oscillations reflect age-related changes in both a general and a specific neuronal inhibitory mechanism. *Clinical Neurophysiology*, 122(6), 1156–1167. doi : 10.1016/j.clinph.2010.10.045
- Sehm, B., Perez, M., Xu, B., Hidler, J., & Cohen, L. (2010). Functional Neuroanatomy of Mirroring during a Unimanual Force Generation Task. *Cerebral Cortex*, 20(1), 34–45. doi : 10.1093/cercor/bhp075
- Sehm, B., Steele, C. J., Villringer, A., & Ragert, P. (2016). Mirror Motor Activity During Right-Hand Contractions and Its Relation to White Matter in the Posterior Midbody of the Corpus Callosum. *Cerebral Cortex*, 26(11), 4347–4355. doi : 10.1093/cercor/bhv217
- Seidler, R. D., Bernard, J. A., Burutolu, T. B., Fling, B. W., Gordon, M. T., Gwin, J. T., ... Lipps, D. B. (2010). Motor control and aging : Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(5), 721–733. doi : 10.1016/j.neubiorev.2009.10.005
- Seo, N. J. (2013). Involuntary contralateral upper extremity muscle activation pattern during unilateral pinch grip following stroke. *Journal of Hand Therapy*, 26(3), 272–278. doi : 10.1016/j.jht.2013.04.006
- Seron, X., Van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal : à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall, & P. Andrès (Eds.), *Neuropsychologie des lobes frontaux* (pp. 33–88). Marseille : Solal.
- Serrien, D. J. (2008). Coordination constraints during bimanual versus unimanual performance conditions. *Neuropsychologia*, 46(2), 419–425. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.011
- Serrien, D. J. (2009). Functional connectivity patterns during motor behaviour : The impact of past on present activity. *Human Brain Mapping*, 30(2), 523–531. doi : 10.1002/hbm.20518
- Serrien, D. J., Cassidy, M. J., & Brown, P. (2003). The importance of the dominant hemisphere in the organization of bimanual movements. *Human Brain Mapping*, 18(4), 296–305.

doi : 10.1002/hbm.10086

- Serrien, D. J., Ivry, R. B., & Swinnen, S. P. (2006). Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(2), 160–166. doi : 10.1038/nrn1849
- Serrien, D. J., Ivry, R. B., & Swinnen, S. P. (2007). The missing link between action and cognition. *Progress in Neurobiology*, 82(2), 95–107. doi : 10.1016/j.pneurobio.2007.02.003
- Serrien, D. J., & Sovijärvi-Spapé, M. M. (2013). Cognitive control of response inhibition and switching : Hemispheric lateralization and hand preference. *Brain and Cognition*, 82(3), 283–290. doi : 10.1016/j.bandc.2013.04.013
- Serrien, D. J., & Sovijärvi-Spapé, M. M. (2015). Hemispheric asymmetries and the control of motor sequences. *Behavioural Brain Research*, 283, 30–36. doi : 10.1016/j.bbr.2015.01.021
- Serrien, D. J., Strens, L. H., Oliviero, A., & Brown, P. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area (SMA) degrades bimanual movement control in humans. *Neuroscience Letters*, 328(2), 89–92. doi : 10.1016/S0304-3940(02)00499-8
- Sharples, S. A., Almeida, Q. J., & Kalmar, J. M. (2014). Cortical mechanisms of mirror activation during maximal and submaximal finger contractions in parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 4(3), 437–452.
- Shibasaki, H., & Hallett, M. (2006). What is the Bereitschaftspotential? *Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2341–2356. doi : 10.1016/j.clinph.2006.04.025
- Shimizu, T., Hosaki, A., Hino, T., Sato, M., Komori, T., Hirai, S., & Rossini, P. M. (2002). Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain*, 125(8), 1896–1907. doi : 10.1093/brain/awf183
- Shinohara, M., Keenan, K. G., & Enoka, R. M. (2003). Contralateral activity in a homologous hand muscle during voluntary contractions is greater in old adults. *Journal of Applied Physiology*, 94(3), 966–974. doi : 10.1152/jappphysiol.00836.2002
- Singh, L. N., Higano, S., Takahashi, S., Kurihara, N., Furuta, S., Tamura, H., ... Yamadori, A. (1998). Comparison of ipsilateral activation between right and left handers : a functional MR imaging study. *Neuroreport*, 9(8), 1861–1866.
- Sohn, Y. H., Jung, H. Y., Kaelin-Lang, A., & Hallett, M. (2003). Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Experimental Brain Research*, 148(2), 176–185. doi : 10.1007/s00221-002-1292-5
- Solis-Escalante, T., Müller-Putz, G. R., Pfurtscheller, G., & Neuper, C. (2012). Cue-induced beta rebound during withholding of overt and covert foot movement. *Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1182–1190. doi : 10.1016/j.clinph.2012.01.013
- Soteropoulos, D. S., Edgley, S. A., & Baker, S. N. (2011). Lack of Evidence for Direct Corticospinal Contributions to Control of the Ipsilateral Forelimb in Monkey. *Journal of Neuroscience*, 31(31), 11208–11219. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0257-11.2011

- Spedden, M. E., Malling, A. S. B., Andersen, K. K., & Jensen, B. R. (2017). Association Between Gross-Motor and Executive Function Depends on Age and Motor Task Complexity. *Developmental Neuropsychology*, 42(7-8), 495–506. doi : 10.1080/87565641.2017.1399129
- Spikman, J. M., Kiers, H. A., Deelman, B. G., & van Zomeren, A. H. (2001). Construct Validity of Concepts of Attention in Healthy Controls and Patients with CHI. *Brain and Cognition*, 47(3), 446–460. doi : 10.1006/brcg.2001.1320
- Stancák Jr, A., & Pfurtscheller, G. (1995). Desynchronization and recovery of β rhythms during brisk and slow self-paced finger movements in man. *Neuroscience letters*, 196(1-2), 21–24.
- Staudt, M. (2002). Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis : A TMS and fMRI study. *Brain*, 125(10), 2222–2237. doi : 10.1093/brain/awf227
- Stedman, A., Davey, N. J., & Ellaway, P. H. (1998). Facilitation of human first dorsal interosseous muscle responses to transcranial magnetic stimulation during voluntary contraction of the contralateral homonymous muscle. *Muscle & Nerve : Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 21(8), 1033–1039.
- Stefanovic, B., Warnking, J. M., & Pike, G. (2004). Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *NeuroImage*, 22(2), 771–778. doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.01.036
- Steyvers, M., Etoh, S., Sauner, D., Levin, O., Siebner, H. R., Swinnen, S. P., & Rothwell, J. C. (2003). High-frequency transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area reduces bimanual coupling during anti-phase but not in-phase movements. *Experimental Brain Research*, 151(3), 309–317.
- Stinear, C., Walker, K., & Byblow, W. (2001). Symmetric facilitation between motor cortices during contraction of ipsilateral hand muscles. *Experimental Brain Research*, 139(1), 101–105. doi : 10.1007/s002210100758
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643–662.
- Sullivan, K. J., Tilson, J. K., Cen, S. Y., Rose, D. K., Hershberg, J., Correa, A., ... Duncan, P. W. (2011). Fugl-Meyer Assessment of Sensorimotor Function After Stroke : Standardized Training Procedure for Clinical Practice and Clinical Trials. *Stroke*, 42(2), 427–432. doi : 10.1161/STROKEAHA.110.592766
- Sunderland, A., Bowers, M. P., Sluman, S.-M., Wilcock, D. J., & Ardron, M. E. (1999). Impaired Dexterity of the Ipsilateral Hand After Stroke and the Relationship to Cognitive Deficit. *Stroke*, 30(5), 949–955. doi : 10.1161/01.STR.30.5.949
- Swinnen, S. P. (2002). Intermanual coordination : From behavioural principles to neural-network interactions. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(5), 348–359. doi : 10.1038/nrn807
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test : Role of task-

- switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438–450. doi : 10.1017/S1355617709090626
- Takechi, U., Matsunaga, K., Nakanishi, R., Yamanaga, H., Murayama, N., Mafune, K., & Tsuji, S. (2014). Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke. *Clinical Neurophysiology*, 125(10), 2055–2069. doi : 10.1016/j.clinph.2014.01.034
- Takeuchi, N., Tada, T., Toshima, M., & Ikoma, K. (2010). Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 42(10), 962–966. doi : 10.2340/16501977-0628
- Talelli, P., Ewas, A., Waddingham, W., Rothwell, J., & Ward, N. (2008). Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *NeuroImage*, 40(4), 1772–1781. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.01.039
- Talelli, P., Waddingham, W., Ewas, A., Rothwell, J. C., & Ward, N. S. (2008). The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Experimental Brain Research*, 186(1), 59–66. doi : 10.1007/s00221-007-1205-8
- Tallet, J., Albaret, J.-M., & Barral, J. (2013). Developmental changes in lateralized inhibition of symmetric movements in children with and without Developmental Coordination Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 34(9), 2523–2532. doi : 10.1016/j.ridd.2013.05.020
- Tallet, J., Barral, J., & Hauert, C.-A. (2009). Electro-cortical correlates of motor inhibition : A comparison between selective and non-selective stop tasks. *Brain Research*, 1284, 68–76. doi : 10.1016/j.brainres.2009.05.058
- Tallet, J., Barral, J., James, C., & Hauert, C.-A. (2010). Stability-dependent behavioural and electro-cortical reorganizations during intentional switching between bimanual tapping modes. *Neuroscience Letters*, 483(2), 118–122. doi : 10.1016/j.neulet.2010.07.074
- Theorin, A., & Johansson, R. S. (2007). Zones of bimanual and unimanual preference within human primary sensorimotor cortex during object manipulation. *NeuroImage*, 36, T2–T15. doi : 10.1016/j.neuroimage.2007.03.042
- Thobois, S., Dominey, P., Decety, J., Pollak, P., Gregoire, M. C., & Broussolle, E. (2000). Overactivation of primary motor cortex is asymmetrical in hemiparkinsonian patients : *NeuroReport*, 11(4), 785–789. doi : 10.1097/00001756-200003200-00026
- Thomas, C. K., Bakels, R., Klein, C. S., & Zijdwind, I. (2014). Human spinal cord injury : motor unit properties and behaviour. *Acta Physiologica*, 210(1), 5–19. doi : 10.1111/apha.12153
- Thomas, C. K., Broton, J. G., & Calancie, B. (1997). Motor unit forces and recruitment patterns after cervical spinal cord injury. *Muscle & Nerve*, 20(2), 212–220. doi : 10.1002/(SICI)1097-4598(199702)20:2<212::AID-MUS12>3.0.CO;2-4
- Thomas, C. K., & Grumbles, R. M. (2005). Muscle atrophy after human spinal cord injury.

- Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 25(3), 39–46.
- Thomas, C. K., Tucker, M. E., & Bigland-Ritchie, B. (1998). Voluntary Muscle Weakness and Co-Activation After Chronic Cervical Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*, 15(2), 149–161. doi : 10.1089/neu.1998.15.149
- Thomas, C. K., Zaidner, E., Calancie, B., Broton, J., & Bigland-Ritchie, B. (1997). Muscle Weakness, Paralysis, and Atrophy after Human Cervical Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, 148(2), 414–423. doi : 10.1006/exnr.1997.6690
- Tinazzi, M., & Zanette, G. (1998). Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neuroscience Letters*, 244(3), 121–124. doi : 10.1016/S0304-3940(98)00150-5
- Tisseyre, J., Amarantini, D., Chalard, A., Marque, P., Gasq, D., & Tallet, J. (2018). Mirror Movements are Linked to Executive Control in Healthy and Brain-injured Adults. *Neuroscience*, 379, 246–256. doi : 10.1016/j.neuroscience.2018.03.027
- Tisseyre, J., Marquet-Doléac, J., Barral, J., Amarantini, D., & Tallet, J. (2019). Lateralized inhibition of symmetric contractions is associated with motor, attentional and executive processes. *Behavioural Brain Research*, 361, 65–73. doi : 10.1016/j.bbr.2018.12.034
- Todor, J. I., & Lazarus, J.-A. C. (1986). Exertion level and the intensity of associated movements. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 28(2), 205–212.
- Tzourio-Mazoyer, N., Petit, L., Zago, L., Crivello, F., Vinuesa, N., Joliot, M., ... Mazoyer, B. (2015). Between-hand difference in ipsilateral deactivation is associated with hand lateralization : fMRI mapping of 284 volunteers balanced for handedness. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. doi : 10.3389/fnhum.2015.00005
- Uehara, K., Morishita, T., & Funase, K. (2011). Excitability changes in the ipsilateral primary motor cortex during rhythmic contraction of finger muscles. *Neuroscience Letters*, 488(1), 22–25. doi : 10.1016/j.neulet.2010.10.073
- Uehara, K., Morishita, T., Kubota, S., & Funase, K. (2013a). Change in the Ipsilateral Motor Cortex Excitability Is Independent from a Muscle Contraction Phase during Unilateral Repetitive Isometric Contractions. *PLoS ONE*, 8(1), e55083. doi : 10.1371/journal.pone.0055083
- Uehara, K., Morishita, T., Kubota, S., & Funase, K. (2013b). Neural mechanisms underlying the changes in ipsilateral primary motor cortex excitability during unilateral rhythmic muscle contraction. *Behavioural Brain Research*, 240, 33–45. doi : 10.1016/j.bbr.2012.10.053
- Uehara, K., Morishita, T., Kubota, S., Hirano, M., & Funase, K. (2014). Functional difference in short- and long-latency interhemispheric inhibitions from active to resting hemisphere during a unilateral muscle contraction. *Journal of Neurophysiology*, 111(1), 17–25. doi : 10.1152/jn.00494.2013
- Uttner, I., Kraft, E., Nowak, D. A., Müller, F., Philipp, J., Zierdt, A., & Hermsdörfer, J. (2007).

- Mirror movements and the role of handedness : isometric grip forces changes. *Motor control*, 11(1), 16–28.
- Uttner, I., Mai, N., Esslinger, O., & Danek, A. (2005). Quantitative evaluation of mirror movements in adults with focal brain lesions. *European Journal of Neurology*, 12(12), 964–975. doi : 10.1111/j.1468-1331.2005.01098.x
- Vahabzadeh-Hagh, A. (2014). Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Protocols. In A. Rotenberg, J. C. Horvath, & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation* (Vol. 89, pp. 117–127). New York : Springer. doi : 10.1007/978-1-4939-0879-0_6
- van den Berg, C., Beek, P. J., Wagenaar, R. C., & van Wieringen, P. C. W. (2000). Coordination disorders in patients with Parkinson's disease : a study of paced rhythmic forearm movements. *Experimental Brain Research*, 134(2), 174–186. doi : 10.1007/s002210000441
- van den Berg, F. E., Swinnen, S. P., & Wenderoth, N. (2011a). Excitability of the motor cortex ipsilateral to the moving body side depends on spatio-temporal task complexity and hemispheric specialization. *PLoS ONE*, 6(3), e17742. doi : 10.1371/journal.pone.0017742
- van den Berg, F. E., Swinnen, S. P., & Wenderoth, N. (2011b). Involvement of the primary motor cortex in controlling movements executed with the ipsilateral hand differs between left- and right-handers. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3456–3469. doi : 10.1162/jocn_a_00018
- van Duinen, H., Renken, R., Maurits, N. M., & Zijdwind, I. (2008). Relation between muscle and brain activity during isometric contractions of the first dorsal interosseus muscle. *Human Brain Mapping*, 29(3), 281–299. doi : 10.1002/hbm.20388
- van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York : Oxford University Press.
- Vardy, A. N., Daffertshofer, A., Ridderikhoff, A., & Beek, P. J. (2007). Differential after-effects of bimanual activity on mirror movements. *Neuroscience Letters*, 416(2), 117–122. doi : 10.1016/j.neulet.2007.01.064
- Vecchio, F., Del Percio, C., Marzano, N., Fiore, A., Toran, G., Aschieri, P., ... Eusebi, F. (2008). Functional cortico-muscular coupling during upright standing in athletes and nonathletes : A coherence electroencephalographic-electromyographic study. *Behavioral Neuroscience*, 122(4), 917–927. doi : 10.1037/0735-7044.122.4.917
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(11), 418–424. doi : 10.1016/j.tics.2008.07.005
- Vercauteren, K., Pleyzier, T., Van Belle, L., Swinnen, S. P., & Wenderoth, N. (2008). Unimanual muscle activation increases interhemispheric inhibition from the active to the resting hemisphere. *Neuroscience Letters*, 445(3), 209–213. doi : 10.1016/j.neulet.2008.09.013
- Verstynen, T., Diedrichsen, J., Albert, N., Aparicio, P., & Ivry, R. B. (2005). Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *Journal*

- of neurophysiology*, 93(3), 1209–1222. doi : 10.1152/jn.00720.2004
- Verstynen, T., & Ivry, R. B. (2011). Network Dynamics Mediating Ipsilateral Motor Cortex Activity during Unimanual Actions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 2468–2480. doi : 10.1162/jocn.2011.21612
- Vidal, J. S. (2003). Mirror movements of the non-affected hand in hemiparkinsonian patients : a reflection of ipsilateral motor overactivity ? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(9), 1352–1353. doi : 10.1136/jnnp.74.9.1352
- Volz, L. J., Eickhoff, S. B., Pool, E.-M., Fink, G. R., & Grefkes, C. (2015). Differential modulation of motor network connectivity during movements of the upper and lower limbs. *NeuroImage*, 119, 44–53. doi : 10.1016/j.neuroimage.2015.05.101
- Vulliemoz, S., Raineteau, O., & Jabaudon, D. (2005). Reaching beyond the midline : why are human brains cross wired ? *The Lancet Neurology*, 4(2), 87–99. doi : 10.1016/S1474-4422(05)00990-7
- Waber, D. P., Mann, M. B., & Merola, J. (1985). Motor overflow and attentional processes in normal school-age children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 27(4), 491–497.
- Ward, N. J., Farmer, S. F., Berthouze, L., & Halliday, D. M. (2013). Rectification of EMG in low force contractions improves detection of motor unit coherence in the beta-frequency band. *Journal of Neurophysiology*, 110(8), 1744–1750. doi : 10.1152/jn.00296.2013
- Ward, N. S. (2003). Neural correlates of motor recovery after stroke : a longitudinal fMRI study. *Brain*, 126(11), 2476–2496. doi : 10.1093/brain/awg245
- Weiller, C., Ramsay, S. C., Wise, R. J. S., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infraction. *Annals of Neurology*, 33(2), 181–189. doi : 10.1002/ana.410330208
- Weiss, A. C., Weiller, C., & Liepert, J. (2003). Pre-movement motor excitability is reduced ipsilateral to low force pinch grips. *Journal of Neural Transmission*, 110(2), 201–208. doi : 10.1007/s00702-002-0780-x
- Welniarz, Q., Dusart, I., Gallea, C., & Roze, E. (2015). One hand clapping : lateralization of motor control. *Frontiers in neuroanatomy*, 9, 75. doi : 10.3389/fnana.2015.00075
- Welniarz, Q., Dusart, I., & Roze, E. (2017). The corticospinal tract : Evolution, development, and human disorders : Corticospinal Tract Human Disorders. *Developmental Neurobiology*, 77(7), 810–829. doi : 10.1002/dneu.22455
- Wenderoth, N., Debaere, F., Sunaert, S., & Swinnen, S. P. (2005). The role of anterior cingulate cortex and precuneus in the coordination of motor behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 22(1), 235–246. doi : 10.1111/j.1460-9568.2005.04176.x
- Wetter, S., Poole, J. L., & Haaland, K. Y. (2005). Functional implications of ipsilesional motor deficits after unilateral stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(4), 776–781. doi : 10.1016/j.apmr.2004.08.009

- Williams, E. R., & Baker, S. N. (2009a). Circuits Generating Corticomuscular Coherence Investigated Using a Biophysically Based Computational Model. I. Descending Systems. *Journal of Neurophysiology*, *101*(1), 31–41. doi : 10.1152/jn.90362.2008
- Williams, E. R., & Baker, S. N. (2009b). Renshaw Cell Recurrent Inhibition Improves Physiological Tremor by Reducing Corticomuscular Coupling at 10 Hz. *Journal of Neuroscience*, *29*(20), 6616–6624. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0272-09.2009
- Witham, C. L., Riddle, C. N., Baker, M. R., & Baker, S. N. (2011). Contributions of descending and ascending pathways to corticomuscular coherence in humans : Descending and ascending corticomuscular coherence. *The Journal of Physiology*, *589*(15), 3789–3800. doi : 10.1113/jphysiol.2011.211045
- Wittenberg, G. F., Bastian, A. J., Dromerick, A. W., Thach, W. T., & Powers, W. J. (2000). Mirror Movements Complicate Interpretation of Cerebral Activation Changes during Recovery from Subcortical Infarction. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *14*(3), 213–221. doi : 10.1177/154596830001400307
- Wolff, P. H., Gunnoe, C. E., & Cohen, C. (1983). Associated movements as a measure of developmental age. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *25*(4), 417–429.
- Woodbury, M. L., Velozo, C. A., Richards, L. G., & Duncan, P. W. (2013). Rasch Analysis Staging Methodology to Classify Upper Extremity Movement Impairment After Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *94*(8), 1527–1533. doi : 10.1016/j.apmr.2013.03.007
- Woods, B. T., & Teuber, H.-L. (1978). Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology*, *28*(11), 1152–1152. doi : 10.1212/WNL.28.11.1152
- Woytowicz, E. J., Rietschel, J. C., Goodman, R. N., Conroy, S. S., Sorkin, J. D., Whittall, J., & McCombe Waller, S. (2017). Determining Levels of Upper Extremity Movement Impairment by Applying a Cluster Analysis to the Fugl-Meyer Assessment of the Upper Extremity in Chronic Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *98*(3), 456–462. doi : 10.1016/j.apmr.2016.06.023
- Wu, T., & Hallett, M. (2005). The influence of normal human ageing on automatic movements : Ageing effect on automaticity. *The Journal of Physiology*, *562*(2), 605–615. doi : 10.1113/jphysiol.2004.076042
- Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Li, K., & Chan, P. (2010). Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease. *Brain*, *133*(8), 2394–2409. doi : 10.1093/brain/awq151
- Xia, R., & Rymer, W. Z. (2005). Reflex reciprocal facilitation of antagonist muscles in spinal cord injury. *Spinal Cord*, *43*(1), 14–21. doi : 10.1038/sj.sc.3101656
- Xu, J., Ejaz, N., Hertler, B., Branscheidt, M., Widmer, M., Faria, A. V., ... Diedrichsen, J. (2017). Separable systems for recovery of finger strength and control after stroke. *Journal of Neurophysiology*, *118*(2), 1151–1163. doi : 10.1152/jn.00123.2017

- Yamanaka, K., & Yamamoto, Y. (2010). Single-trial EEG Power and Phase Dynamics Associated with Voluntary Response Inhibition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(4), 714–727. doi : 10.1162/jocn.2009.21258
- Yarosh, C. A., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (2004). Deficits in Movements of the Wrist Ipsilateral to a Stroke in Hemiparetic Subjects. *Journal of Neurophysiology*, 92(6), 3276–3285. doi : 10.1152/jn.00549.2004
- Yoshino-Saito, K., Nishimura, Y., Oishi, T., & Isa, T. (2010). Quantitative inter-segmental and inter-laminar comparison of corticospinal projections from the forelimb area of the primary motor cortex of macaque monkeys. *Neuroscience*, 171(4), 1164–1179. doi : 10.1016/j.neuroscience.2010.10.007
- Zakzanis, K. K., Mraz, R., & Graham, S. J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, 43(13), 1878–1886. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.013
- Zheng, G., Zhou, W., Xia, R., Tao, J., & Chen, L. (2016). Aerobic Exercises for Cognition Rehabilitation following Stroke : A Systematic Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(11), 2780–2789. doi : 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.035
- Ziemann, U., & Hallett, M. (2001). Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks : further evidence for motor dominance. *Clinical Neurophysiology*, 112(1), 107–113. doi : 10.1016/S1388-2457(00)00502-2
- Zijdewind, I., Butler, J. E., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2006). The origin of activity in the biceps brachii muscle during voluntary contractions of the contralateral elbow flexor muscles. *Experimental Brain Research*, 175(3), 526–535. doi : 10.1007/s00221-006-0570-z
- Zijdewind, I., & Kernell, D. (2001). Bilateral Interactions During Contractions of Intrinsic Hand Muscles. *Journal of Neurophysiology*, 85(5), 1907–1913. doi : 10.1152/jn.2001.85.5.1907
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2004). A test battery for attentional performance. In *Applied neuropsychology of attention* (pp. 124–165). London : Psychology Press.
- Zwarts, M. J. (1992). Central motor conduction in relation to contra- and ipsilateral activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 85(6), 425–428. doi : 10.1016/0168-5597(92)90057-I

Annexes

Annexe A

Mouvements miroirs et réorganisations de cohérences interhémiphérique et corticomusculaire chez le patient blessé médullaire

Contextualisation

Cette étude occupe une place particulière dans ce travail de thèse du fait de son éloignement avec la problématique principale. En effet, le paradigme expérimental visant à évaluer les MM ainsi que les méthodologies de traitement sont différents par rapport aux études précédentes. Il s'agit d'une étude exploratoire qui vise à rechercher la présence de MM au sein d'une population de blessés médullaires par rapport à des adultes sains lors d'une tâche isométrique de flexion de coude. Les réorganisations motrices au niveau cortical et corticomusculaire en lien avec les MM au sein de cette population ont également été investiguées par le biais d'une analyse de cohérence interhémisphérique (EEG-EEG) et corticomusculaire

(EEG-EMG).

Précédemment, il a été montré que les patients blessés médullaires présentaient des réorganisations au niveau corticale et cortico musculaire (Cremoux, Amarantini, Tallet, Dal Maso, & Berton, 2016 ; Cremoux, Tallet, Berton, Dal Maso, & Amarantini, 2013a, 2013b ; Cremoux et al., 2017 ; Kokotilo, Eng, & Curt, 2009). Il a par exemple été proposé que des modifications d'influences corticales sur les mécanismes d'inhibition réciproque au niveau spinale pouvaient survenir chez les patients blessés médullaires (Boorman, Lee, Becker, & Windhorst, 1996 ; Cremoux et al., 2016 ; Knikou & Mummidisetty, 2011 ; Xia & Rymer, 2005). Ces modifications pourraient être responsable de la co-activation anormalement élevée des muscles antagonistes. C'est pourquoi, nous avons cherché à investiguer si une suractivation musculaire pouvait également survenir dans les muscles agonistes controlatéraux à ceux du mouvement volontaire. L'hypothèse était que les MM pourraient être exacerbés chez les patients blessés médullaires et associés à des réorganisations de cohérence interhémisphérique et corticomusculaire.

Cette contribution expérimentale annexe fait l'objet de l'article suivant en préparation :

Tisseyre, J., Cremoux, S., Amarantini, D., & Tallet, J. (in preparation). Increased mirror muscle contractions after cervical spinal cord injury are associated with reorganizations in interhemispheric and corticomuscular coherences

Increased mirror muscle contractions after cervical spinal cord injury are associated with reorganizations in interhemispheric and corticomuscular coherences.

A.1 Introduction

Mirror movements refer to the involuntary contractions of the contralateral homologous muscles during voluntary unilateral movements and are particularly visible in distal upper limb muscles (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). Mirror movements are normally present during childhood and disappear gradually as the central nervous system matures (Addamo et al., 2007; Mayston et al., 1999). However, mirror muscle contractions (MM) can still be recorded with electromyography (EMG) in healthy adults during tasks requiring to perform low or high force levels (Armatas et al., 1996b; Arányi & Rösler, 2002). They are even increased in neurological populations (Cincotta & Ziemann, 2008), especially in brain-injured patients (Chang et al., 2013; Nelles et al., 1998; Tisseyre et al., 2018). Two theories are proposed in the literature to explain the presence of MM, but the precise neurological correlates of MM production are still debated. On the one hand, the “ipsilateral activation theory” postulates that MM could also be the result, at least in part, of ipsilateral hemispheric projections through the cortico-spinal tract (Carson, 2005; Cincotta & Ziemann, 2008; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). This theory is particularly relevant to explain MM in children with cerebral lesions or congenital syndromes who do not present the progressive inhibition of the ipsilateral projections found in typical child development (H.-C. Kuo et al., 2018; Riddell et al., 2019). On the other hand, the “bilateral activation theory” postulates that the activation of the motor area in one hemisphere during voluntary movement facilitates the activation of the same motor area in the opposite hemisphere leading to MM (Cernacek, 1961). Hence, one motor cortex inhibits the activity of the opposite motor cortex to prevent MM during unilateral motor tasks (Hinder et al., 2010; Vercauteren et al., 2008). This theory is supported by studies using transcranial magnetic stimulation (TMS) suggesting that MM during the production of unimanual movements may be the result of altered interhemispheric communication between motor areas (Hübers

et al., 2008). Although there is a small ipsilateral corticospinal tract component in healthy adults (Carson, 2005), there is currently little electrophysiological (Soteropoulos, Edgley, & Baker, 2011) and anatomical (Yoshino-Saito, Nishimura, Oishi, & Isa, 2010) evidence for direct connections onto ipsilateral muscles. MM in healthy adults may thus originate in the hemisphere contralateral to the involuntary movement (Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). Using both fMRI and TMS, Chiou et al. (2013) showed that ipsilateral motor cortex was activated during unilateral muscle contraction suggesting that motor cortices work together to perform voluntary unilateral movements. On this basis, MM may also result from corticomuscular interactions between both contralateral and ipsilateral motor cortices and muscles involved in involuntary contractions.

To further study the neurophysiological correlates of MM, we propose to investigate whether a spinal cord injury (SCI), that is a lesion of the cortico-spinal tract, modulates MM. This question has never been addressed as such, even if previous studies using EEG and/or EMG recordings have found reorganizations at cortical and muscular levels and also in corticomuscular communication in spinal cord injury (SCI) participants (Cremoux et al., 2016, 2013b, 2017; Kokotilo et al., 2009). In particular, increased involuntary activation of the antagonist muscles during voluntary unilateral contractions has been reported in participants with SCI (Cremoux et al., 2016). Increased antagonist muscles activation was associated with changes in the strength of communications between cortical and spinal structures inhibiting antagonist muscles (Boorman et al., 1996; Knikou & Mummidisetty, 2011; Xia & Rymer, 2005). Likewise, a disruption in communication between central and peripheral structures may also exacerbate MM in the contralateral limb during voluntary unilateral contractions. Based on concomitant analysis of corticocortical and corticomuscular coherences, the present study thus aims to test the contribution of interhemispheric transfer and brain-muscle interactions in the production of MM in SCI compared to able-bodied participants. MM were assessed by electromyography during altered voluntary isometric extensions of the right elbow at 20% of

maximal torque. We hypothesized that the level of MM would be greater in the SCI group compared to able-bodied participants and we expected to find associated differences in both corticocortical interhemispheric coherence and corticomuscular coherence particularly between the contralateral motor area and the muscles producing MM.

A.2 Methods

Participants

The current study is based on the same sample as in Cremoux et al. (Cremoux et al., 2016). Eight right-handed adults with chronic cervical spinal cord injury located at or above C8 spinal nerves (SCI group ; 1 female, age : 32.50 ± 6.16 years, time since injury : 9.63 ± 4.14 years) and ten age-matched right-handed able-bodied volunteers (AB group ; 1 female, age : 27.44 ± 4.03 years) participated in the study. Participants with SCI presented partially or totally altered elbow extension abilities (see : Cremoux et al., 2016, Table 1 for general and clinical detailed characteristics). All procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and followed institutional ethics board guidelines for research on humans ; all participants provided informed consent prior to data collection.

Experimental procedure/design

The net moment was recorded around the right elbow joint at 1000 Hz using a calibrated dynamometer (System 4 Pro, Biodex Medical Systems, Shirley, NY, USA). Following appropriate skin preparation (Hermens et al., 2000), surface electromyography (EMG) was recorded at 1000 Hz with Biopac MP150 system (EMG-100C amplifiers, EL503 Ag–AgCl 11 mm bipolar electrodes with a maximum 2 cm spacing ; Biopac System, Inc., Goleta, CA, USA) from representative elbow extensors muscles (triceps brachii long head (TBlh) and lateral head (TBlt))

in the right and left limb. The reference electrode was placed on the left ulna styloid process. EEG was recorded at 1024 Hz using a 64-channel ActiveTwo system (BioSemi instrumentation, Amsterdam, The Netherlands), with scalp electrodes arranged according to the International 10-20 system.

Task

Participants were comfortably seated on the chair of the dynamometer with their trunk and right upper limb firmly strapped. The right arm was positioned along the trunk, and the elbow was 90° flexed with the forearm in supination. The left arm was maintained at rest on the left thigh. The task involved seven sets of three right submaximal elbow isometric extensions at 20% of previously determined maximal voluntary contractions (MVC) (“contraction” condition) and three rest periods (“rest” condition) in a random order. Each contraction or rest period lasted 6 s and was followed by relaxation for 6 s. The time interval between each set was 3 min. The required force level was presented on a computer screen by a visual feedback whose appearance indicated contraction onset.

Data analysis

Continuous data recorded during “contraction” and “rest” conditions were reduced to $[-1 +8]$ s trials from the appearance of the visual feedback. All filters used were zero-phase-shift, fourth-order Butterworth filters.

Torque : The net torque was 10 Hz low-pass filtered. For each submaximal contraction, the net torque value was obtained by averaging the net elbow torque from +3 to +6 s after the appearance of the feedback.

EMG activations and MM : Raw EMG data were [10-400] Hz band-pass filtered, notched at [45-55] Hz, full-wave rectified and then low-pass filtered at 3 Hz to obtain the linear envelope (Amarantini & Martin, 2004; Tisseyre et al., 2018). For each submaximal contraction, EMG

activations were obtained by calculating the root mean square (RMS) of EMG envelope from +3 to +6 s after the appearance of the feedback. EMG activations of each muscle in both limbs were normalized to their respective RMS of EMG envelope obtained during MVC. Finally, muscle activations of each limb were obtained by averaging the RMS of EMG envelope of TBlh and TBlf for the elbow extensors. Muscle activations of the left non-active limb were considered as MM.

Task-Related interhemispheric Coherence (TRCoh) and CorticoMuscular Coherence (CMC) : EEG and EMG data were [3-100] Hz band-pass filtered, notched at [45-55] Hz and then EEG data were average-referenced. Corticocortical and corticomuscular coherence were calculated in the time-frequency domain using the WaveCrossSpec software for wavelet coherence analysis (Bigot et al., 2011). The scale resolution of the wavelet (parameter 'nvoice'), the number of scales used in the wavelet analysis (parameter 'J1') and the Morlet mother wavelet parameter (parameter 'wavenumber') were set respectively to 7, 50 and 10 to provide a satisfactory compromise between time and resolution for the identification of oscillatory activity on the [0.32×10^{-2} : 0.23 : 79.97] Hz frequency range (Blais et al., 2018; Charissou et al., 2017, 2016). The quantification of corticocortical and corticomuscular coherence were performed only where the wavelet cross-spectrum between the two EEG signals or EEG and EMG signals were detected as significant (Bigot et al., 2011). In the context of the ongoing debate on EMG rectification for corticomuscular coherence analysis, we advocated for non-rectification of EMG signals (Bigot et al., 2011) to avoid subsequent inconsistencies in power and coherence spectra findings (Bayraktaroglu et al., 2011; Farina, Negro, & Jiang, 2013; McClelland, Cvetkovic, & Mills, 2012; Negro, Keenan, & Farina, 2015; Neto & Christou, 2010; N. J. Ward, Farmer, Berthouze, & Halliday, 2013). An illustration of the different processing steps is given in Figure A.1.

The magnitude of CMC was quantified in the time period of interest (from +3 to +6 s) as the volume under magnitude-squared coherence values in β frequency band (15-30 Hz)

during “contraction” condition between EEG signal from C3 and C4 and EMG signal from left and right TBlh and TBlt during right elbow extension. For each limb, the CMC magnitude was finally averaged for the two elbow extensors muscles, TBlh and TBlt, resulting in four EEG-EMG pairs : C3-Left extensors ($CMC_{IPSI-left}$), C3-Right extensors ($CMC_{CONTRA-right}$), C4-Left extensors ($CMC_{CONTRA-left}$) and C4-Right extensors ($CMC_{IPSI-right}$).

In the same time period of interest, TRCoh magnitude in β frequency band (13-30 Hz) was obtained by subtracting the mean magnitude-squared EEG-EEG coherence during “rest” condition from the mean magnitude-squared EEG-EEG coherence during “contraction” condition. To assess interhemispheric TRCoh, a region of interest (ROI) approach was adopted, which focused on a restricted number of electrodes. Based on earlier EEG-studies of unimanual movement control (Hummel, Andres, Altenmüller, Dichgans, & Gerloff, 2002 ; Serrien, 2009 ; Tallet et al., 2009, 2010), this division included the following right-left EEG-EEG pairs : FC3-FC4, C3-C4, C3-Cz, C4-Cz and CP3-CP4.

Statistical analysis

For all analyses, the right active limb and the left non-active limb were considered separately. Variables expressed as a percentages were arcsin square root transformed before analysis (McDonald, 2009). Each data sample was found to be normally distributed with the Kolmogorov-Smirnov test, ranging from $d = 0.103$ to 0.370 , all $p > 0.05$. The homogeneity of variance was also checked for all parameters. When two groups were normally distributed with or without equal variance, Student’s t-test or Welch’s t-test were applied, respectively.

Right active limb. A first one-tailed independent t-test was performed to test a difference on MVC torque value between AB and SCI. Other one-tailed independent t-tests were performed to find a difference on the normalized torque production and the normalized EMG activations of elbow extensors muscles between AB and SCI. Finally, a two-way mixed factorial analysis of variance (ANOVA) was performed to determine the effect of Group (between-

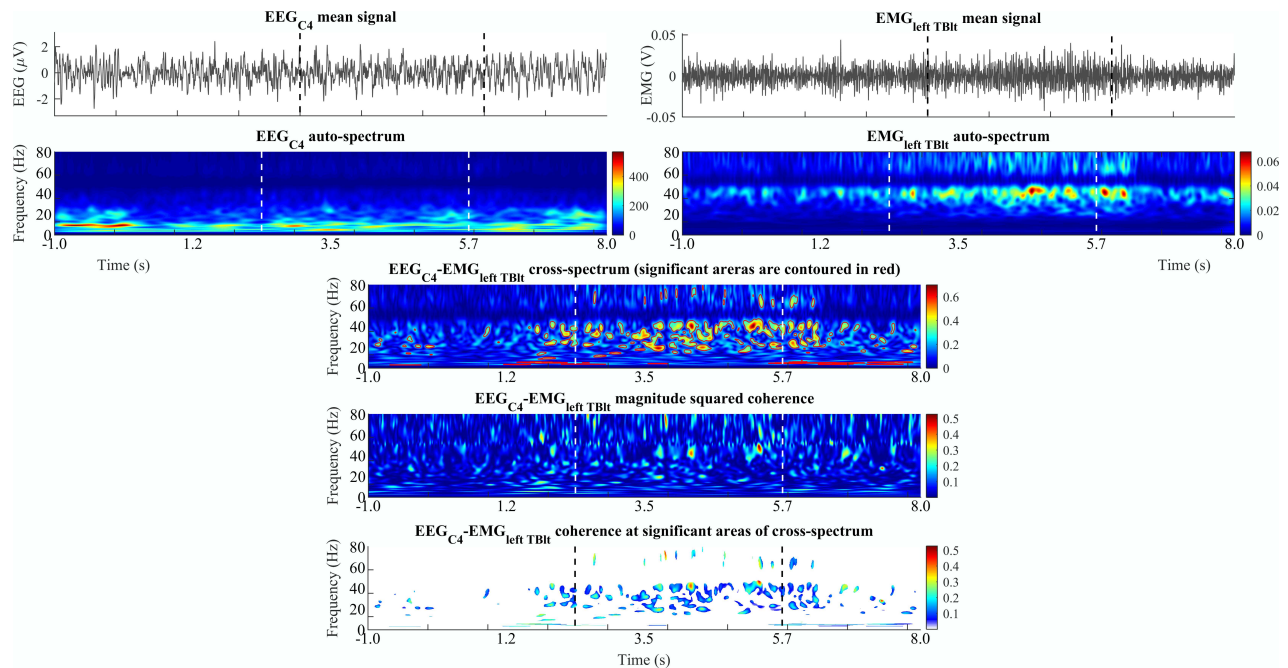


Figure A.1. Illustration of the different processing steps used in the calculation of time-frequency corticomuscular coherence from one representative SCI participant between EEG acquired at C₄ (EEG_{C₄}) and EMG from left TBlt (EMG_{left TBlt}). First row : mean EEG signal from C₄ electrode (left panel) and EMG signal from left TBlt (right panel). Second row : wavelet auto-spectra of EEG signal from C₄ electrode (left panel) and EMG signal from left TBlt (right panel). Third row : wavelet cross-spectrum between EEG signal from C₄ and EMG signal from left TBlt ; red contours identify areas in the time–frequency plane where correlation between the two signals is significant. Fourth row : wavelet magnitude-squared coherence between EEG signal from C₄ and EMG signal from left TBlt. Fifth row : wavelet magnitude-squared coherence between EEG signal from C₄ and EMG signal from left TBlt where the correlation between the two signals is significant. The magnitude of corticomuscular coherence was calculated as the volume under magnitude-squared coherence values in β frequency band (15-30 Hz) in the period of interest (from +3 to +6 s ; represented by vertical dashed lines).

subjects factor : AB vs. SCI) and Pairs of electrodes (within-subjects factor : CMC_{CONTRA}-right vs. CMC_{IPSI}-right) on β CMC during submaximal contractions.

Left non-active limb. One-tailed independent t-tests were performed to test a difference on the MM between AB and SCI. Finally, a two-way mixed factorial analysis of variance (ANOVA) was performed to determine the effect of Group (between-subjects factor : AB vs. SCI) and Pairs of electrodes (within-subjects factor : CMC_{IPSI}-left vs. CMC_{CONTRA}-left) on β CMC during submaximal contractions.

Interhemispheric task-related coherence. One-tailed independent t-tests was performed to test a difference on the mean β interhemispheric TRCoh of the ROI (FC3-FC4, C3-C4, C3-

Cz, C4-Cz and CP3-CP4) between AB and SCI. For all analyses, the significance level was set at $p < 0.05$. Tukey post hoc were performed based on significant main effects or interactions. Partial η^2 (η_p^2) and f effect sizes were reported for significant effects and interactions in ANOVA.

A.3 Results

Values and figures are shown for significant results only.

Torque

MVC

T-test on the net torque production on the right active limb during MVC revealed significant difference between AB and SCI ($t_{11.54} = 3.09$; $p = 0.004$; $d = 1.49$). SCI produced a significantly lower net torque in extension compared to AB (23.93 ± 24.78 N m vs. 55.41 ± 16.37 N m, respectively).

Submaximal contractions

T-test on normalized torque production on the right active limb during submaximal contractions revealed no significant difference between AB and SCI ($t_{7.15} = 1.42$; $p = 0.098$).

EMG activations during submaximal contractions

Right active limb. T-test on normalized EMG activations of right elbow extensors muscles during submaximal contractions revealed significant difference between AB and SCI ($t_{7.37} = 2.16$; $p = 0.032$; $d = 1.078$). SCI produced a significantly greater normalized EMG activations of elbow extensors muscles compared to AB ($33.60 \pm 32.78\%$, vs. $9.90 \pm 4.20\%$, respectively; Figure A.2, left panel).

Left non-active limb. T-test on MM in left elbow extensors muscles during submaximal contractions revealed significant difference between AB and SCI ($t_{7.07} = 2.86$; $p = 0.012$; $d = 1.429$). SCI produced a significantly greater MM in left elbow extensors muscles compared to AB ($12.61 \pm 16.52\%$ vs. $0.53 \pm 0.26\%$, respectively; Figure A.2, right panel).

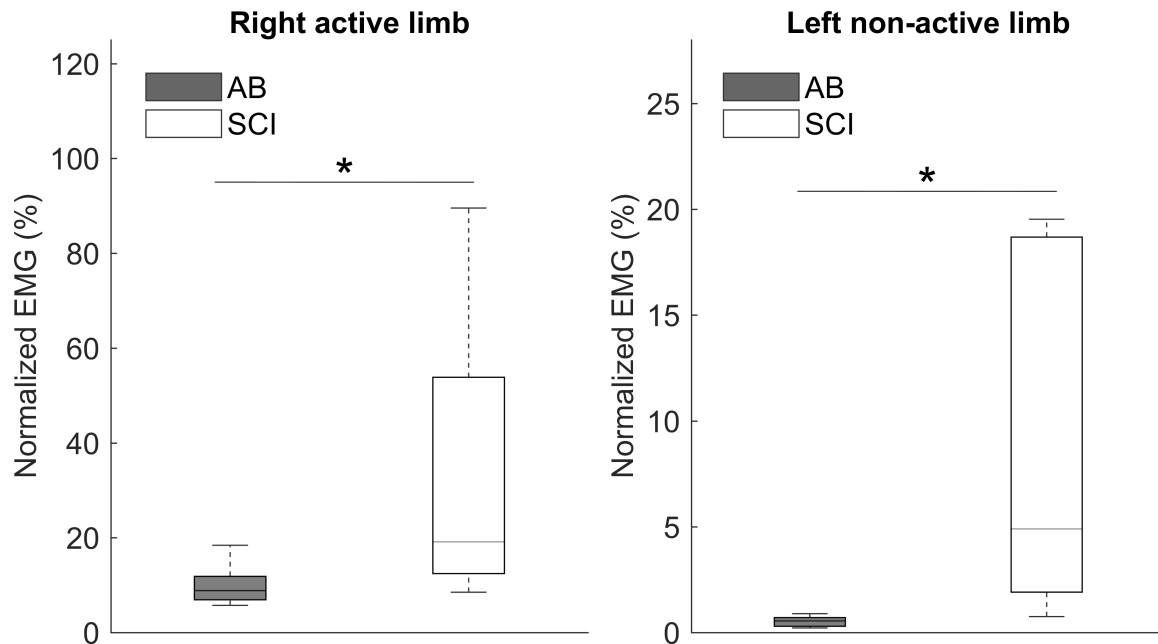


Figure A.2. Boxplots showing normalized EMG activations of extensors muscles of right active (left panel) and left non-active limb (right panel) in AB and SCI. * indicates significant difference with $p < 0.05$.

Corticomuscular coherence during submaximal contractions

Right active limb. ANOVA on β corticomuscular coherence revealed no significant effects or interactions ($p > 0.05$). $CMC_{CONTRA-right}$ and $CMC_{IPSI-right}$ were comparable between AB and SCI.

Left non-active limb. ANOVA on β corticomuscular coherence revealed a significant Pairs of electrodes effect ($F_{1,16} = 7.043$; $p = 0.017$; $\eta_p^2 = 0.305$, f effect size = 0.663), and a significant interaction between Group \times Pairs of electrodes ($F_{1,16} = 6.009$; $p = 0.026$; $\eta_p^2 = 0.273$,

f effect size = 0.6128). Whatever the group, $CMC_{CONTRA-left}$ was greater than $CMC_{IPSI-left}$ (994.32 ± 606.39 vs. 793.79 ± 451.88 , respectively ; Figure A.3 b). Finally, SCI presented greater $CMC_{CONTRA-left}$ compared to $CMC_{IPSI-left}$ (1304.93 ± 616.54 vs. 875.05 ± 532.44 , respectively) and AB (745.83 ± 494.51 and 728.78 ± 393.24 , respectively ; post-hoc analysis : all $p < 0.05$; Figure A.3 b).

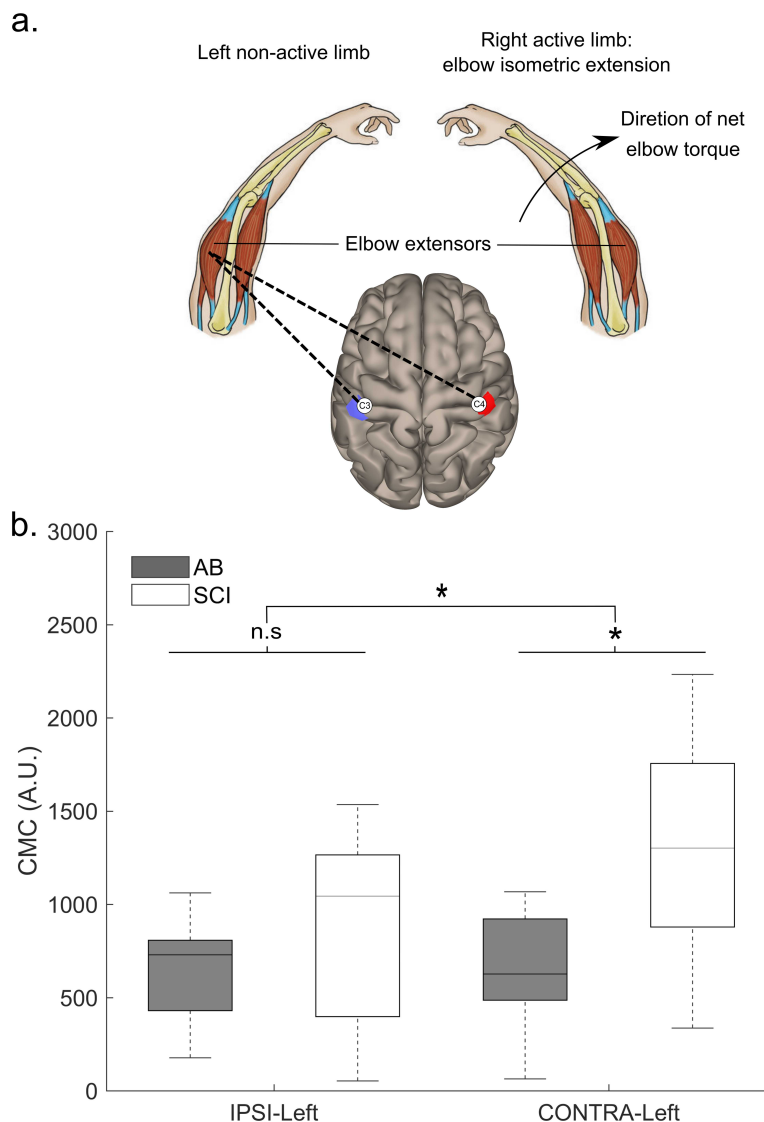


Figure A.3. a. Corticomuscular pairs of electrodes between ipsilateral and contralateral cortical electrodes (*i.e.*, left C3 and right C4 electrodes respectively) and left extensors muscles during right submaximal isometric elbow extension. **b.** Boxplots showing the $CMC_{IPSI-left}$ and $CMC_{CONTRA-left}$ during right submaximal isometric elbow extension in AB and SCI. n.s indicates no significant difference with $p > 0.05$; * indicates significant difference with $p < 0.05$.

Interhemispheric task-related coherence during submaximal contractions

T-test on β interhemispheric TRCoh revealed significant difference between AB and SCI ($t_{16} = 2.24$; $p = 0.019$; $d = 1.025$). SCI showed lower β interhemispheric TRCoh compared to AB (-0.044 ± 0.045 vs. -0.008 ± 0.023 , respectively; Figure A.4).

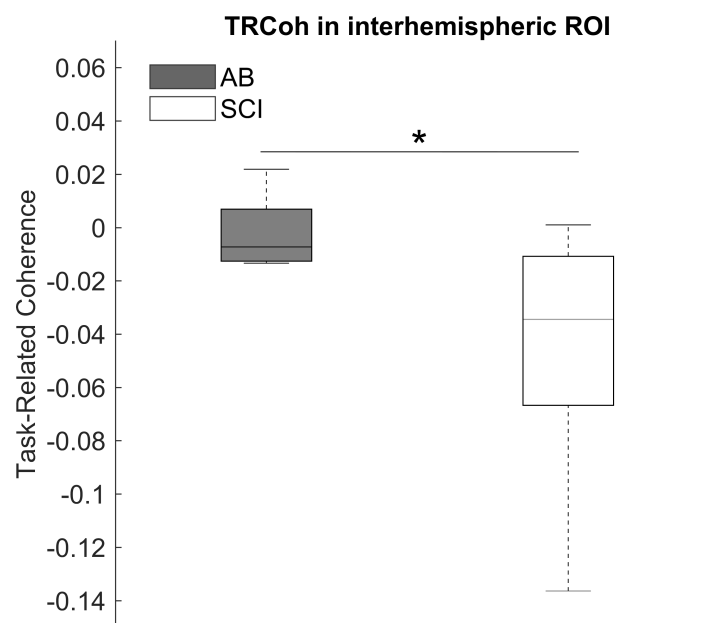


Figure A.4. Boxplots showing the mean β interhemispheric TRCoh of FC3-FC4, C3-C4, C3-Cz, C4-Cz and CP3-CP4 during right submaximal isometric elbow extension in AB and SCI. * indicates significant difference with $p < 0.05$.

A.4 Discussion

The main purpose of this study was to explore the contribution of both interhemispheric and brain-muscle interactions associated to MM in AB and SCI participants who produced submaximal right elbow extensions. Our main result is that, for a similar normalized force production at 20% of MVC in AB and SCI participants, participants with SCI presented grea-

ter EMG activation of extensor muscles in both the right active and the left non-active limbs. This result suggests that participants with SCI produced more mirror movements, i.e., symmetrical muscles activations of the right and left elbow extensor muscles compared to AB participants. Concurrently, the magnitude of CMC_{CONTRA} -left was increased in participants with SCI, suggesting greater contribution of the contralateral motor cortex in the occurrence of MM. Participants with SCI also presented decreased interhemispheric coherence, which may reflect reduced interhemispheric inhibition between sensorimotor areas.

General muscle over-activity of both active and non-active limbs in SCI participants

Despite similar motor performance during submaximal isometric extensions at 20% MVC, greater EMG activations were found in both right active and left non-active limbs in participants with SCI compared to AB participants. These results suggest that a lesion of the corticospinal tract has a general impact on muscle activities of both right and left upper limbs. Several hypotheses regarding the reorganization of the neural motor pathways can be proposed to account for increased MM after SCI, although we cannot exclude that the general muscle over-activity in SCI participants may result from the atrophy of the elbow extensors occurring after a cervical SCI (Thomas, Broton, & Calancie, 1997; Thomas & Grumbles, 2005; Thomas, Tucker, & Bigland-Ritchie, 1998; Thomas, Zaidner, Calancie, Broton, & Bigland-Ritchie, 1997). The motoneuron reorganizations such as reinnervation of previously denervated muscle fibers and from changes in the relative contribution of motor unit recruitment and firing rate modulation (Thomas, Bakels, Klein, & Zijdwind, 2014). A previous study reported that SCI patients have difficulty producing selective movements without coactivation of antagonist and non-synergic muscles in the same and/or other limbs (Alexeeva, Broton, Suys, & Calancie, 1997). As suggested by authors, inappropriate patterns of muscle activation could be explained by the disturbances in descending control over spinal inhibitory systems reported after

SCI. This interpretation is in line with results of Cremoux et al. (2016) showing an increased muscular activity of the antagonist muscles of the active limb, which could be explained by a decreased of the spinal inhibition mechanisms (Boorman et al., 1996 ; Knikou & Mummidisetty, 2011 ; Xia & Rymer, 2005). Our findings thus extend those of Cremoux et al. (2016) to the contralateral muscles, and support the hypothesis that a cervical lesion of the corticospinal tract may induce a general disinhibition of muscle activity, not only on the antagonist muscles of the active limb, but also on the contralateral muscles. Such alternative neurophysiological explanations are proposed below based on our results on corticomuscular and corticocortical coherence. With regards to the functional hypothesis that MM in pathological populations could be the result of a kind of compensatory mechanism to assist the voluntary movement of the active hand (*e.g.*, Klingels et al., 2016), we however cannot exclude the hypothesis that greater MM in SCI could also reflect an additional effort involving increased central motor command required to perform the task (Cremoux et al., 2013a ; Morree, Klein, & Marcora, 2012).

MM in SCI are associated with an increased contralateral corticomuscular coherence

Firstly, we do not find any difference in corticomuscular coherence between the contralateral motor cortex and the active limb in SCI compared to AB participants. This result could seem surprising because corticomuscular coherence in the β band has been reported to disappear in primates following a complete spinal cord lesion (Nishimura, Morichika, & Isa, 2009) and human studies reported reduced intermuscular coherence suggesting a decreased of common corticospinal drive after incomplete spinal injury (Hansen et al., 2005 ; Norton & Gorassini, 2006). Our results could be explained by the relatively good motor recovery and strength production capacity of SCI participants included in this study. In accordance with this hypothesis, previous results suggested an increase in corticospinal drive to muscles in

patients with residual voluntary muscle strength and improvements in locomotor function after training (Norton & Gorassini, 2006).

As regard to the corticomuscular coherence with the non-active limb, our results revealed an increased magnitude of $CMC_{CONTRA-left}$ in participants with SCI compared to AB participants. Interestingly, no such difference was found for $CMC_{IPSI-left}$. Given that both AB and SCI groups presented significant ipsilateral CMC, our results could be first interpreted as being consistent with the “ipsilateral activation theory” of mirror movements, which proposes that MM could result from activation of the ipsilateral projections of the cortico-spinal tract (Carson, 2005 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004 ; Pohja, Salenius, & Hari, 2002). The ipsilateral hypothesis is particularly relevant to explain increased MM in pediatric populations with atypical development such as cerebral palsy or children with congenital MM due to genetic diseases (Cincotta & Ziemann, 2008 ; Farmer, 2004 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004 ; H.-C. Kuo et al., 2018). However, our results on corticomuscular coherence indicate that adults with SCI did not modulate ipsilateral brain-muscle interactions. Furthermore, $CMC_{CONTRA-left}$ was greater to $CMC_{IPSI-left}$ in SCI participants, and $CMC_{CONTRA-left}$ in SCI participants was also greater compared to both $CMC_{CONTRA-left}$ and $CMC_{IPSI-left}$ in AB participants. Given that AB and SCI participants produced the same required force level (*i.e.*, 20% of MVC), the observed increase of $CMC_{CONTRA-left}$ in participants with SCI cannot be due to differences in force level production. Instead, this result could suggest a possible involvement of contralateral motor cortex in the occurrence of MM. It is in accordance with the “bilateral activation theory” which proposes that mirror movement could be due to the contralateral projections from the non-active hemisphere to the non-active limb (Carson, 2005 ; Cernacek, 1961 ; Hoy, Fitzgerald, Bradshaw, Armatas, & Georgiou-Karistianis, 2004). Furthermore, it has been previously proposed that corticomuscular coherence around 20 Hz refers to the oscillatory coupling between the cortex and muscles and is probably based on both descending (motor command) and ascending

(sensory input) connections (Witham, Riddle, Baker, & Baker, 2011). Therefore, increased corticomuscular coherence from contralateral motor cortex and left non-active limb in SCI may reflect disturbances in both descending and ascending control, including spinal inhibitory mechanisms.

The MM in participants with SCI is associated with a decreased magnitude of task-related interhemispheric coherence

Finally, our results revealed that participants with SCI presented lower task-related interhemispheric coherence compared to AB participants. In accordance with the “bilateral activation theory” (Cernacek, 1961), lower magnitude of interhemispheric coherence in the SCI group could reflect reduced interhemispheric inhibition, and may possibly be responsible of increased intensity of MM in the non-active limb. This idea is consistent with a previous study showing reduced interhemispheric communication associated to altered inhibition of mirror movements in children with developmental coordination disorder (Blais et al., 2018). Taken together, these results suggest that a decreased magnitude of task-related interhemispheric coherence may reflect a decreased inhibitory communication between hemispheres. Even if the only study evaluating interhemispheric inhibition with TMS in SCI patients failed to find similar results at 70% MVC (Bunday & Perez, 2012), this suggestion is in accordance with previous TMS studies that found a decrease of interhemispheric inhibition from contralateral to ipsilateral motor cortex during unilateral muscle contraction in healthy adults (Chiou et al., 2013; Hübers et al., 2008).

A.5 Conclusion

To conclude, participants with SCI presented increased MM associated with i) increased communication between the contralateral hemisphere and the non-active limb and ii) decreased communication between hemispheres. All these findings suggest that SCI induces changes in inhibitory transfer of information. Moreover, modulations of contralateral and inter-hemispheric communication in SCI are in accordance with the “bilateral activation theory” of mirror movements. At the same time as our results suggest that a cervical lesion of the corticospinal tract induces a general disinhibition of muscle activity, we can assume that the decrease in interhemispheric coherence in SCI participants would lead to increased communication between the contralateral motor cortex and the muscles of the non-active limb resulting to increased MM. Further MRI or TMS studies are now required to test the origins of such plastic reorganization, especially whether chronic SCI lead to long-term structural changes of the corpus callosum and functional changes of transcallosal excitatory and inhibitory transfers of information between hemispheres.

Corrélat comportementaux, neurophysiologiques et neuropsychologiques des mouvements miroirs chez le sujet sain et le patient cérébro-lésé

Joseph Tisseyre

Directeurs : Jessica Tallet & David Amarantini

Résumé : Les mouvements bimanuels symétriques représentent le comportement coordonné par défaut du système nerveux central. Ainsi, l'exécution de tâches motrices strictement unimanuelles nécessite un réseau cérébral capable de limiter la production de mouvements bimanuels symétriques. Une altération ou un dysfonctionnement transitoire de ces circuits neuronaux peut alors conduire à l'apparition de mouvements miroirs (MM), qui sont définis comme des mouvements ou des contractions involontaires impliquant les muscles homologues contralatéraux à ceux du mouvement volontaire. Qu'ils soient particulièrement discrets chez l'adulte sain ou exacerbés dans différentes conditions pathologiques, les MM semblent survenir de façon asymétrique entre les membres supérieurs droit et gauche. Néanmoins, les conditions d'apparition de cette asymétrie ainsi que les corrélats cérébraux associés restent à ce jour mal compris. Ainsi, les principaux objectifs de ce travail de thèse étaient de (1) rechercher les conditions d'apparition de l'asymétrie comportementale des MM chez l'adulte sain droitier et le patient cérébro-lésé, (2) investiguer les corrélats cérébraux moteurs, attentionnels et exécutifs de l'asymétrie comportementale des MM chez l'adulte sain droitier et (3) explorer l'existence d'un lien entre les fonctions attentionnelles et exécutives et les MM chez l'adulte sain et le patient cérébro-lésé. Pour ce faire, nous avons adopté une approche multimodale incluant des investigations au niveau comportemental, neurophysiologique et neuropsychologique. Nos résultats révèlent que l'asymétrie comportementale des MM dépend du type de tâche réalisée (niveau de force et aspect rythmique de la tâche unimanuelle) et mettent en évidence une asymétrie cérébrale avec des activations ipsilatérales motrices plus importantes lors d'un mouvement unimanuel gauche qu'un mouvement unimanuel droit chez l'adulte sain droitier. Une majoration des activations attentionnelles et exécutives a également été observée chez l'adulte sain lors d'une tâche favorisant l'apparition asymétrique des MM. Enfin, une évaluation neuropsychologique nous a permis de mettre en évidence l'existence d'un lien entre le degré de contrôle exécutif et l'apparition des MM des adultes sains et des patients cérébro-lésés. L'ensemble des résultats de ce travail de thèse suggère que l'asymétrie des MM pourrait refléter les différences de fonctionnement cérébral dans le contrôle de chaque membre. Enfin, nos résultats renforcent l'idée d'une implication accrue de processus cognitifs dans la régulation de la motricité volontaire et involontaire.

Mots clés : syncinésies, asymétrie, fonctions attentionnelles et exécutives, rythme, inhibition, électromyographie, électroencéphalographie.

Behavioural, neurophysiological and neuropsychological correlates of mirror movements in the healthy subject and brain-injured patient

Abstract : Symmetrical bimanual movements represent the default coordinated behavior of the central nervous system. Thus, execution of strictly unimanual motor tasks requires a cerebral network that can limit symmetrical bimanual movements. Transient alteration or dysfunction of these neural circuits can lead to mirror movements (MM), which are defined as involuntary movements or contractions occurring in homologous muscles contralateral to voluntary movements. Particularly discreet in healthy adults or exacerbated in different pathological conditions, MM seem to be asymmetric between the right and left upper limbs. Nevertheless, the conditions under which this asymmetry occurs and the associated brain correlates remain poorly understood. Thus, the main objectives of this thesis were to (1) investigate the conditions under which behavioural asymmetry of MM appears in right-handed healthy adults and brain-injured patients, (2) investigate the motor, attentional and executive correlates of behavioural asymmetry of MM in right-handed healthy adults and (3) explore the link between attentional and executive functions and MM in healthy adults and brain-injured patients. For this purpose, we adopted a multimodal approach that includes behavioural, neurophysiological and neuropsychological investigations. Our results reveal that the behavioural asymmetry of MM depends on the type of task performed (strength level and rhythmic aspect of the unimanual task) and highlight a cerebral asymmetry with greater ipsilateral motor activations during left unimanual movement than right unimanual movement in right-handed healthy adult. An increase in attentional and executive activations was also observed in healthy adults during a task involving asymmetric MM, and a neuropsychological evaluation revealed a link between the degree of executive control and MM in healthy adults and brain-injured patients. The overall results of this thesis suggest that the asymmetry of MM could reflect differences in cerebral functioning in the control of each limb. Finally, our results support the idea of increased involvement of cognitive processes in the regulation of voluntary and involuntary motor control.

Keywords : synkinesis, asymmetry, attentional and executive functions, rhythm, inhibition, electromyography, electroencephalography.