



HAL
open science

Évaluation de l'excitabilité cortico-spinale dans le déficit moteur du membre supérieur après AVC : l'apport de la stimulation magnétique transcrânienne

Claire Kemlin

► To cite this version:

Claire Kemlin. Évaluation de l'excitabilité cortico-spinale dans le déficit moteur du membre supérieur après AVC : l'apport de la stimulation magnétique transcrânienne. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS155 . tel-02950925

HAL Id: tel-02950925

<https://theses.hal.science/tel-02950925>

Submitted on 28 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.



Sorbonne Université

Ecole doctorale Cerveau Cognition Comportement

Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière

Equipe « Contrôle moteur normal et anormal : désordres moteurs et thérapeutiques expérimentales : MOV'IT » Pr. M. Vidailhet - Pr. S. Lehericy

Evaluation de l'excitabilité cortico-spinale dans le déficit moteur du membre supérieur après AVC

L'apport de la stimulation magnétique transcrânienne

Par Claire Kemlin

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Charlotte Rosso

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 2019

Devant un jury composé de :

Philippe	Marque	PU-PH	Rapporteur
Jean-Michel	Gracies	PU-PH	Rapporteur
Isabelle	Loubinoux	Directrice de Recherche	Examineur
Véronique	Marchand-Pauvert	Directrice de Recherche	Examineur
Charlotte	Rosso	MCU-PH	Directrice de thèse

Table des matières

Remerciements	ix
Résumé	xi
Abstract	xiii
Liste des publications	xv
Liste des tableaux	xvii
Liste des illustrations	xix
Liste des annexes	xxi
Liste des abréviations et acronymes	xxiii
Introduction générale	1
Première partie : Cadre théorique de la thèse	5
Chapitre 1: Substrat neuroanatomique de la motricité volontaire du membre supérieur	7
A. Les aires corticales de la motricité	8
1) Le cortex moteur primaire (M1).....	8
2) Les autres aires impliquées dans la motricité volontaire	9
B. Les voies motrices descendantes	13
1) La voie cortico-spinale	13
2) Les voies motrices descendantes issues du tronc cérébral	15
C. La voie finale commune de la motricité est sous la dépendance de mécanismes et réflexes spinaux	16
1) Les motoneurones α	16
2) Les boucles médullaires réflexes.....	17
Chapitre 2: Le déficit moteur du membre supérieur après AVC	19
A. Physiopathologie des troubles de la motricité du membre supérieur après AVC ...	19
1) La parésie ou déficit de force musculaire et de dextérité	19
2) Les syncinésies	20
3) La spasticité.....	22
B. Epidémiologie du déficit moteur secondaire à un AVC	24
C. Evaluation des déficiences, incapacités et handicap liés à l'atteinte du membre supérieur après AVC	25

1)	Les échelles évaluant les déficiences : parésie et syncinésie	26
2)	Les échelles évaluant les limitations d'activités.....	28
3)	Les échelles évaluant la participation sociale.....	30
Chapitre 3: L'excitabilité cortico-spinale évaluée par stimulation magnétique transcrânienne .		33
A.	Physiologie et principes de base de la TMS.....	33
1)	Le courant électrique induit par TMS active les neurones corticaux	33
2)	Paramètres influençant les volées cortico-spinales générées par TMS	35
3)	Activation trans-synaptique des motoneurones spinaux par TMS	37
B.	Les paramètres d'évaluation de l'excitabilité cortico-spinale en TMS.....	38
1)	Variabilité et facteurs influençant les paramètres de TMS.....	39
2)	Paramètres mesurant l'excitabilité cortico-spinale en TMS.....	41
Chapitre 4: Facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur après AVC.....		51
A.	Les marqueurs neurophysiologiques acquis en TMS corrélés au déficit moteur du	
membre supérieur	51
1)	La présence ou l'absence de PEM ipsilésionnel.....	54
2)	Le seuil moteur (rMT).....	55
3)	L'amplitude des PEM.....	59
4)	La latence des PEM.....	61
5)	Les paramètres issus de la courbe de recrutement (IOC)	62
B.	Les mesures acquises en IRM corrélées au déficit moteur du membre supérieur ..	65
1)	Les marqueurs anatomiques structurels	65
2)	Les marqueurs IRM fonctionnels	76
3)	L'évaluation multimodale	80
Deuxième partie : Travaux de thèse		83
Chapitre 5: Première étude :.....		85
A.	Préambule à l'étude.....	87
B.	Article soumis.....	89
C.	Conclusion	115
Chapitre 6: Deuxième étude:.....		117
A.	Préambule à l'étude.....	119
B.	Article soumis.....	121
C.	Conclusion	160

Troisième partie : Perspectives, limitations et conclusion de ce travail	162
A. Le seuil moteur est un biomarqueur potentiel de récupération motrice du membre supérieur après AVC.....	162
B. Le score moteur composite est une mesure complète de la fonction motrice.....	164
C. Limitations	167
1) Mesure non normalisée de l'amplitude des PEM.....	167
2) Absence de validation externe du modèle de régression obtenu dans la deuxième étude	168
D. Conclusion	169
Références bibliographiques.....	173
Annexes	195
Annexe 1: Echelle de Fugl-Meyer, section motrice du membre supérieur	197
Annexe 2: Description succincte des échelles cliniques citées dans ce manuscrit.....	201
Annexe 3: Aspects techniques de la TMS.....	211

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier Charlotte Rosso sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Charlotte m'a ouvert les portes et m'a guidé sur le chemin de la recherche clinique. Elle m'a transmis son savoir sans retenue et m'a permis de rencontrer les personnes expertes dans le domaine de la rééducation motrice après AVC. Charlotte a toujours été compréhensive, disponible et réactive. Je lui en serai toujours reconnaissante. Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a toujours témoignée, particulièrement ces trois dernières années de thèse.

Je remercie les membres du jury pour le temps qu'ils vont consacrer à relire ce manuscrit et pour leur présence le jour de la soutenance. Merci à Philippe Marque d'avoir accepté d'être président du jury et rapporteur. Merci également à Jean Michel Gracies d'être rapporteur et à Isabelle Loubinoux d'être examinatrice. Merci à Véronique Marchand-Pauvert pour son suivi et ses précieux conseils ces dernières années.

Je remercie vivement Marie Vidailhet et Stéphane Lehéricy pour leur accueil dans leur équipe. J'ai beaucoup apprécié les mots gentils de Marie qui m'ont fait me sentir à ma place au sein de cette équipe MOV'IT.

Je tiens également à remercier particulièrement Jean-Charles Lamy qui m'a enseigné tout ce que je sais en TMS. Ce fut un plaisir de travailler à ses côtés ces trois dernières années.

Je remercie mes collègues et amis de l'ICM qui m'ont accompagné, soutenu mais surtout diverti. Merci Fatma, Isaac, Sophie, Dijana, Déborah, Pasquale. Merci tout particulièrement à Eric pour tous les moments partagés notamment lors du recueil des données et le soutien précieux pendant la rédaction du manuscrit.

Merci à tous ceux qui ont participé aux études présentées dans ce manuscrit: Sara Leder notamment, Sophien Medhi pour l'acquisition en TMS, les manip radio, Marion Houot pour les statistiques, Alize et Nadine et les autres membres du CIC.

Plus personnellement, merci à ma famille pour sa présence. Je remercie particulièrement Vincent, qui a notamment su trouvé les mots pour me convaincre de m'inscrire en thèse. Enfin merci à Philippe pour son soutien et son amour inconditionnels. Yallah !

Résumé

Evaluation de l'excitabilité cortico-spinale dans le déficit moteur du membre supérieur après AVC : l'apport de la stimulation magnétique transcrânienne

Le déficit moteur du membre supérieur résultant d'un accident vasculaire cérébral (AVC) limite certaines activités fonctionnelles, notamment la préhension. Associer une évaluation clinique précise à des données d'imagerie cérébrale et/ou d'électrophysiologie permet de déterminer quels mécanismes sont impliqués dans la persistance et la sévérité de ce déficit. L'objectif de cette thèse est de déterminer quels paramètres acquis en Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) permettent de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le déficit moteur du membre supérieur après un AVC. Les deux études présentées reposent sur une cohorte de 40 patients présentant un déficit moteur du membre supérieur suite à un AVC ischémique en phases subaiguë et chronique.

La première étude vise à déterminer les corrélations existant entre les différents paramètres électrophysiologiques extraits de la courbe de recrutement qui reflètent la fonction de la voie cortico-spinale. La mesure de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM) recueillis à une seule intensité de stimulation semble suffisante pour appréhender la fonction de cette voie motrice chez des sujets sains et des patients victimes d'un AVC.

La seconde étude vise à identifier les facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur persistant après un AVC à partir d'une évaluation multimodale regroupant des données cliniques, des données acquises en TMS et des données d'imagerie structurelle et fonctionnelle. Les résultats montrent que le seuil moteur est la seule variable indépendante retenue et explique environ 50% de la variance de la fonction motrice. Le seuil moteur représente l'excitabilité de l'ensemble de la voie cortico-motoneuronale sous l'influence d'aires corticales liées au cortex moteur primaire.

Les travaux présentés dans cette thèse soulignent l'importance de l'acquisition de deux paramètres couramment recueillis en TMS : l'amplitude des PEM et le seuil moteur. Davantage que l'intégrité structurelle du faisceau cortico-spinal, le seuil moteur explique la fonction motrice résiduelle. Ainsi, le seuil moteur pourrait être utilisé comme facteur de stratification ou bien comme critère de jugement secondaire dans les études interventionnelles visant à optimiser la récupération motrice après AVC.

Mots clés : Accident vasculaire cérébral, motricité, stimulation magnétique transcrânienne, potentiel évoqué moteur, seuil moteur, courbe de recrutement

Abstract

Evaluation of cortico-spinal excitability of the upper limb deficit after stroke: the contribution of transcranial magnetic stimulation.

Upper limb motor deficits resulting from a stroke can limit certain activities of daily living, notably grasping movements. Associating a precise clinical evaluation to neuroimaging and/or electrophysiological data may help determine which mechanisms are at play in the persistence and severity of such a deficit. The goal of this thesis is to determine which parameters acquired with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) best elucidate the mechanisms implicated in upper limb motor deficits after stroke. The two studies presented in this doctoral work are based on a cohort of 40 patients suffering from upper limb motor deficits following ischemic stroke in the subacute and chronic phases.

The first study aims to determine the correlations between different electrophysiological variables extracted from input-output curves and other parameters reflecting the function of the corticospinal tract (CST). The amplitude of motor evoked potentials (MEPs) measured at a single intensity seem sufficient to capture the function of the CST both in healthy subjects and stroke patients.

The second study aims to identify factors capable of explaining persistent upper limb deficits following stroke using a multimodal evaluation comprising clinical and TMS data as well as structural and functional neuroimaging data. The results show that the resting motor threshold (rMT) independently explains around 50% of the variance in motor function. The rMT represents the excitability of the entire cortico-motoneuronal pathway, also taking into account other cortical areas connected to the primary motor cortex.

The work presented in this thesis highlights the importance of two parameters commonly acquired in TMS: the amplitude of motor evoked potentials and the rMT. An important result of this work is the rMT's ability to independently explain residual motor function beyond the structural integrity of the CST. The rMT may therefore be used as a stratification factor or as a secondary efficacy outcome marker in interventional studies aiming to optimize post-stroke motor recovery.

Keywords: Stroke, motor function, transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, motor threshold, input-output curve

Liste des publications

Article publié dans un journal international à comité de lecture en premier auteur

Kemlin C, Moulton E, Leder S, Houot M, Meunier S, Rosso C, Lamy JC. **Redundancy among parameters describing the input-output relation of motor evoked potentials in healthy subjects and stroke patients. Front Neurol. 2019. doi: 10.3389/fneur.2019.00535**

Article en révision dans un journal international à comité de lecture en premier auteur

Kemlin C, Moulton E, Lamy JC, Houot M, Valabregue R, Leder S, Obadia MA, Meseguer E, Yger M, Samson, Y, Rosso C. **Elucidating the structural and functional correlates of upper-limb post-stroke motor impairment with a multimodal evaluation. Major Revision, Stroke.**

Article publiés dans un journal international à comité de lecture

Rosso C, Perlberg V, Valabregue R, Obadia M, Kemlin-Méchin C, Moulton E, Leder S, Meunier S, Lamy JC. **Anatomical and functional correlates of cortical motor threshold of the dominant hand. Brain Stimul. 2017**

Moulton E, Gallea C, Kemlin C, Valabregue R, Maier MA, Lindberg P, Rosso C. **Cerebello-Cortical Differences in Effective Connectivity of the Dominant and Non-dominant Hand during a Visuomotor Paradigm of Grip Force Control. Front Hum Neurosci. 2017**

Moulton E, Valabregue R, Diaz B, Kemlin C, Leder S, Lehericy S, Samson Y, Rosso C. **Comparison of spatial normalization strategies of diffusion MRI data for studying motor outcome in subacute-chronic and acute stroke. Neuroimage. 2018**

Communications affichées en congrès

Kemlin C, Moulton E, Houot M, Medhi S, Lamy JC, Lamy, JC, Rosso C. **A multimodal approach to understand upper-limb motor impairment after stroke in subacute and chronic phases.** 3rd International Brain Stimulation Conference; 2019 Feb 24-27; Vancouver, Canada

Kemlin C, Moulton E, Lamy, JC, Rosso C, **Resting motor threshold is a valuable biomarker to explain motor impairment after stroke.** Upper Limb Stroke Rehabilitation Summer School; 2018 Sep 19-21; Leuven, Belgique

Kemlin C, Moulton E, Lamy, JC, Rosso C, **Resting motor threshold is a biomarker for motor stroke recovery?** 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine congress; 2018 Jul 8-12; Paris, France

Kemlin C, Moulton E, Lamy, JC, Rosso C, **Are functional and anatomical biomarkers of the motor system independent to explain upper limb motor impairment after stroke?** 10th World Congress for Neurorehabilitation; 2018 Feb 7-10; Mumbai, India

Article publiés dans un journal international à comité de lecture non liés au travail de thèse

Kemlin C, Verite F, Marchand-Pauvert V, Pradat P-F, Pradat-Diehl P, Giron A, et al. **Closed-Loop Control of the Centre of Pressure in Post-Stroke Patients With Balance Impairments.** IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2019

Kemlin C, Moulton E, Samson Y, Rosso C. **Do Motor Imagery Performances Depend on the Side of the Lesion at the Acute Stage of Stroke?** Front Hum Neurosci. 2016

Liste des tableaux

Tableau 3-1 : Facteurs de variabilité intra et interindividuelle du rMT	43
Tableau 4-1 : Matrice de corrélation entre les différents paramètres issus des courbes de recrutement linéaire et sigmoïde et la fonction motrice.	64
Tableau 6-1 : Effets seuils des principales échelles utilisées pour évaluer la fonction du membre supérieur après AVC.	167

Liste des illustrations

Figure 1-1 : Aires motrices du lobe frontal.	8
Figure 1-2 : Connexions des aires corticales motrices et prémotrices.	10
Figure 1-3 : Anatomie du cervelet sur une coupe transversale.	12
Figure 1-4 : Connexions cérébelleuses de la voie dentato-thalamo-corticale du néocervelet..	12
Figure 1-5 : Tractographie du faisceau cortico-spinal réalisée en imagerie par tenseur de diffusion (DTI), vue antéro-postérieure.	14
Figure 1-6 : Représentation schématique de la distribution des fibres cortico-spinales latérales et ventrales et des fibres motrices extrapyramidales.	15
Figure 1-7 : Schéma simplifié de circuits spinaux impliqués dans la régulation du réflexe myotatique.	17
Figure 2-1 : Enveloppe de la surface atteignable pour différents niveaux de support (de 0 à 200 %) du membre supérieur	21
Figure 2-2 : Les trois niveaux de la classification internationale du fonctionnement et les échelles d'évaluation du membre supérieur correspondantes.	25
Figure 3-1 : Schéma des courants électriques et du champ magnétique générés lors d'une impulsion de TMS à la surface du crâne générée par une bobine ronde.	34
Figure 3-2 : Localisation et intensité du courant électrique induit par une sonde circulaire sur la gauche et par une sonde « en 8 » sur la droite.	35
Figure 3-3 : Mécanismes neurophysiologiques aboutissant à un potentiel évoqué moteur.	36
Figure 3-4 : Représentation schématique des circuits du cortex moteur primaire et site d'activation préférentiel d'une impulsion TMS.	37
Figure 3-5 : Schéma des connexions de la voie cortico-motoneuronale activée par TMS.	41

Figure 3-6 : Amplitude et latence d'un potentiel évoqué moteur enregistré sur le muscle FDI.	45
Figure 3-7 : Paramètres issus de la courbe de recrutement	48
Figure 4-1 : Relation entre la fonction motrice et l'amplitude des PEM d'après les données individuelles.	61
Figure 4-2 : Evolution du coefficient de corrélation entre la pente _{linéaire} de l'IOC et la fonction motrice en fonction du temps.	63
Figure 4-3 : Deux techniques d'analyse du faisceau cortico-spinal.	68
Figure 4-4 (page suivante): Relation entre l'intégrité du faisceau cortico-spinal (FCS) et la fonction motrice.	70
Figure 4-5 : Nuage de points et droite de régression entre l'asymétrie de FA mesurée dans le bras postérieur de la capsule interne (analyse par ROI) et A) le FM et B) le WMFT chez des patients en phase chronique.	73
Figure 4-6 : Latéralisation de l'activation cérébrale au cours d'une tâche motrice.	78
Figure 4-7: Index de latéralité dans le cortex sensitivomoteur primaire ou dans l'hémisphère entier chez des patients ayant eu un AVC.	79
Figure 5-1 : Deux courbes de recrutement ayant une pente globale similaire obtenues chez deux patients différents.	116
Figure 6-1 : Graphiques résultant de l'Analyse en Composantes Principales.	166
Figure 7-1 : Système de neuronavigation en TMS et électrodes de surface posées sur le FDI et l'ADM.	212

Liste des annexes

Annexe 1: Echelle de Fugl-Meyer, section motrice du membre supérieur (hors items évaluant les réflexes)	197
Annexe 2: Description succincte des échelles cliniques citées dans ce manuscrit	201
Annexe 3: Aspects techniques de la TMS	211

Liste des abréviations et acronymes

Les acronymes avec * font référence aux échelles motrices présentées succinctement en Annexe 2.

9HPT*	Nine Hole Peg Test
ADM	muscle abducteur du petit doigt
AMPmax	Amplitude maximale « plateau » des PEM estimée par une fonction sigmoïde
AMS	Aire Motrice Supplémentaire
ARAT*	Action Research Arm Test
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BBT*	Box and Block Test
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CIF	Classification Internationale du Fonctionnement
CMCT	Temps de Conduction Moteur Central
DTI	Imagerie par Tenseur de Diffusion
EMG	ElectroMyoGramme
FA	Fraction d'Anisotropie
FCS	Faisceau Cortico-Spinal
FDI	muscle Premier Interosseux Dorsal
FM	Echelle de Fugl-Meyer
FM_MS*	Echelle de Fugl-Meyer, section motrice du membre supérieur.
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IOC	courbe de recrutement
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
JTT*	Jebsen Taylor Hand Function Test
LI	Index de Latéralité
M1	Cortex moteur primaire
MAL*	Motor Activity Log
MI*	Motricity Index
MIF	Mesure de l'Indépendance Fonctionnelle
MSO	Sortie Maximale du Stimulateur
MVC	Contraction Maximale Volontaire
NIHSS	Echelle de sévérité de l'AVC selon le National Institute of Health
PEM	Potentiel évoqué moteur
PEM-	Patients chez qui il n'est pas possible de générer un PEM côté ipsilésionnel, même à 100% MSO
PEM+	Patients chez qui il est possible de générer un PEM côté ipsilésionnel
PMd	(cortex) PréMoteur dorsal
PMv	(cortex) PréMoteur ventral

PS	Pente maximale de la courbe de recrutement estimée par une fonction sigmoïde
rMT	seuil moteur au repos
ROI	Région d'Intérêt
S1	(cortex) Somatosensoriel primaire
SIS*	Stroke Impact Scale
TMS	Stimulation Magnétique Transcrânienne
WMFT*	Wolf Motor Function Test

Introduction générale

Les avancées médicales ont permis de diminuer la mortalité engendrée par l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) mais cela, ajouté au vieillissement de la population, a entraîné une augmentation des patients vivants avec des séquelles de leur AVC. Parmi ces séquelles, l'hémiplégie ou l'hémi-parésie de l'hémicorps controlatéral à la lésion est fréquente et génère des limitations d'activités et des restrictions de participation. Une atteinte du membre supérieur entrave notamment les capacités de préhension. La sévérité de l'atteinte motrice est variable allant d'une main malhabile à un membre supérieur totalement non fonctionnel. La fonction motrice est évaluée grâce à diverses échelles cliniques. Etant donné l'effet plancher de la plupart de ces échelles, ces dernières ont une utilité limitée en cas de déficit sévère. De plus, la plupart des échelles fonctionnelles validées ne permettent pas de différencier les processus de restauration et de compensation dans la récupération du déficit moteur du membre supérieur.

Une connaissance approfondie des mécanismes impliqués dans la persistance du déficit moteur du membre supérieur permettrait de mieux prédire l'évolutivité de ce déficit et également de personnaliser les stratégies thérapeutiques proposées aux patients en fonction de leurs caractéristiques individuelles. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et l'Imagerie cérébrale par Résonance Magnétique (IRM) sont des méthodes d'investigation utilisées pour estimer la structure et/ou le fonctionnement cérébral. Ces techniques de pointe viennent compléter les évaluations cliniques réalisées. En stimulant localement une région cérébrale de façon non invasive, la TMS permet de déterminer les effets d'une lésion cérébrale ischémique ou hémorragique sur le système nerveux central. Appliquée au niveau du cortex moteur primaire, la TMS active la voie cortico-spinale et induit une réponse appelée potentiel évoqué moteur ou PEM dans un muscle cible. Certains paramètres électrophysiologiques recueillis par la TMS sont corrélés au déficit moteur du membre supérieur après AVC. Par exemple, la présence ou l'absence de PEM du côté ipsilésionnel est une variable qualitative associée avec la sévérité du déficit moteur du membre supérieur.

Au cours de cette thèse, j'ai étudié une cohorte de 40 patients présentant un déficit moteur du membre supérieur suite à un AVC ischémique. Tous les patients étaient inclus dans une étude interventionnelle (PAS_AVC) visant à évaluer l'effet de 5 séances de stimulation cérébrale non invasive répétitive sur la motricité du membre supérieur. Une évaluation

multimodale combinant les caractéristiques cliniques des patients, des paramètres électrophysiologiques et des données d'imagerie structurale et fonctionnelle a été menée avant, immédiatement après et un mois après la fin de l'intervention. Seules les données pré-interventionnelles ont été utilisées dans le cadre de cette thèse.

L'objectif global de cette thèse est de déterminer l'apport de la stimulation magnétique transcrânienne dans la compréhension des mécanismes sous-tendant le déficit moteur du membre supérieur après AVC en phases subaiguë et chronique.

Dans une première partie, je présenterai des concepts généraux sur l'anatomie du système moteur (chapitre 1), sur le déficit moteur après un AVC (chapitre 2), sur la TMS et les paramètres électrophysiologiques extraits (chapitre 3), et sur l'état de l'art des facteurs expliquant le déficit moteur en TMS et IRM (chapitre 4).

Dans la deuxième partie, j'exposerai mes travaux de thèse autour de deux études.

La première étude présentée dans ce manuscrit a pour objectif d'étudier les corrélations existant entre les différents paramètres électrophysiologiques enregistrés en TMS chez 24 sujets sains et 40 patients présentant un déficit moteur du membre supérieur suite à un AVC. En effet, aussi bien chez les sujets sains que chez les patients, l'excitabilité cortico-spinale est évaluée par TMS à l'aide de différentes mesures: le seuil moteur, l'amplitude des PEM recueillis à une certaine intensité de stimulation et les paramètres de la courbe de recrutement. Cette courbe renseigne sur le recrutement des motoneurons qui augmente de façon monotone avec l'intensité de stimulation jusqu'à atteindre une valeur maximale « plateau ». La relation entre l'amplitude des PEM et l'intensité de stimulation peut donc être représentée par une fonction sigmoïde. Le lien existant entre les différents paramètres électrophysiologiques extraits de la courbe de recrutement n'a que peu été étudié à ce jour. Les résultats de ce premier projet sont en cours de publication et nous ont amené à considérer que l'amplitude des PEM évoqué à une intensité de stimulation appropriée pourrait suffire à estimer l'excitabilité cortico-spinale.

Dans la deuxième étude, nous avons évalué chez ces mêmes 40 patients la fonction motrice à l'aide d'une échelle de récupération motrice, de la mesure de la force maximale de préhension de la main et d'une échelle de dextérité. Nous avons recueilli également le même jour un ensemble de variables électrophysiologiques et de données d'imagerie associées au

déficit moteur du membre supérieur. L'objectif de l'étude est de déterminer quels facteurs expliquent de façon indépendante une part significative de la variance de la fonction motrice du membre supérieur après AVC en phases subaiguë et chronique. Les résultats de ce deuxième projet ont été soumis à publication et révèle la part prépondérante de l'excitabilité cortico-spinale dans l'explication du déficit moteur du membre supérieur suite à un AVC.

Première partie: Cadre théorique de la thèse

Chapitre 1: Substrat neuroanatomique de la motricité volontaire du membre supérieur

L'exécution d'un mouvement met en jeu de nombreuses structures du système nerveux fonctionnant en parallèle les unes des autres (Jeannerod & Joseph, 1988). L'anatomie, la connectivité et la fonction de ces structures ont été précisées grâce aux progrès réalisés en imagerie et en électrophysiologie. Trois niveaux ont été identifiés dans la genèse d'un mouvement volontaire (Gracies, 2005) : un niveau supérieur qui comprend la motivation à se mouvoir et la prise en compte du contexte spatio-temporel, un niveau intermédiaire qui comprend la préparation du mouvement et un niveau inférieur qui comprend l'exécution d'un mouvement.

Les fonctions du membre supérieur sont multiples : préhension, lancer, appui, communication et bien d'autres. Un contrôle moteur normal et optimal est indispensable à la bonne réalisation de l'ensemble de ces fonctions. L'effecteur du membre supérieur est la main. Sans une main fonctionnelle, peu de fonctions du membre supérieur sont accessibles. Contrairement à la marche où des aides peuvent être utilisées pour pallier un déficit du membre inférieur, les fonctions du membre supérieur ne sont que peu remplaçables par des aides techniques (Richard & Orsal, 2007). L'étude de la motricité du membre supérieur revêt donc une importance capitale et permet de mieux comprendre l'origine d'un déficit moteur et de le traiter de façon optimale.

Un mouvement volontaire est habituellement initié par le sujet mais peut également survenir en réponse à un stimulus auditif ou visuel. Chez l'homme sain, la réalisation d'un mouvement volontaire suppose l'activation du cortex moteur primaire (M1) qui transmet la commande motrice à la main controlatérale via le faisceau cortico-spinal (FCS) qui à son tour transmet l'information aux motoneurones périphériques (Chouinard & Paus, 2010). Nous détaillerons dans cette première partie les différentes aires cérébrales et voies centrales et périphériques particulièrement impliquées dans la préparation et l'exécution d'un mouvement volontaire du membre supérieur.

A. Les aires corticales de la motricité

Chez un sujet sain, l'exécution d'un mouvement uni-manuel recrute principalement des aires controlatérales au mouvement, à savoir le cortex sensorimoteur primaire, le cortex prémoteur dorsal (PMd) et l'aire motrice supplémentaire (AMS) (cf. Figure 1-1). Le gyrus supra-marginal, les ganglions de la base, le thalamus et les hémisphères cérébelleux sont également activés de façon bilatérale (Gerardin, 2000; Porro et al., 1996; Szameitat et al., 2012). Le cortex moteur ipsilatéral au mouvement est également activé et de façon d'autant plus importante que la tâche motrice à réaliser est complexe (Chen et al., 1997).

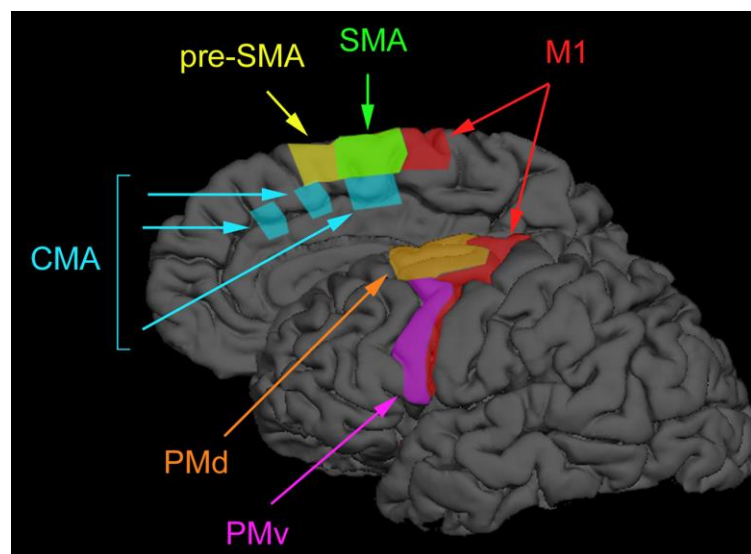


Figure 1-1 : Aires motrices du lobe frontal.

M1 : cortex moteur primaire, SMA : aire motrice supplémentaire, PMd : cortex PréMoteur dorsal, PMv : cortex PréMoteur ventral, CMA : aires motrices cingulaires. Adaptée de (Chouinard & Paus, 2010) à partir de (Picard & Strick, 2001).

1) Le cortex moteur primaire (M1)

Le **cortex moteur primaire** constitue l'aire 4 de Brodmann et est situé dans la circonvolution frontale ascendante, dans le gyrus précentral (cf. Figure 1-1). Des stimulations électriques corticales directes de M1 réalisées au cours d'une intervention neurochirurgicale chez 126 sujets éveillés ont permis à Penfield de mettre en évidence l'homunculus moteur dans les années 30 (Penfield & Boldrey, 1937). Les différentes parties du corps y sont représentées de façon disproportionnée selon une cartographie somatotopique (Catani, 2017). La partie externe de M1 représente les muscles brachio-faciaux alors que la partie interne représente les muscles du membre inférieur. Des enregistrements chez le singe ont révélé que certains neurones de M1 codent pour la direction d'un mouvement alors que d'autres codent

pour un patron d'activation musculaire (Kakei et al., 1999). Un muscle est représenté par une surface d'autant plus grande dans M1 qu'il est impliqué dans des mouvements fins et précis, tels que le sont les muscles intrinsèques de la bouche ou de la main.

Le cortex moteur primaire est particulièrement activé lors de l'exécution d'un mouvement fin de la main (Porter & Lemon, 1993). M1 est directement connecté aux cortex prémoteurs (AMS, cortex prémoteur dorsal et ventral), aux cortex pariétaux, au thalamus et au cervelet (Guye et al., 2003). M1 reçoit les programmes moteurs élaborés dans les autres territoires corticaux et envoie à la moelle épinière les commandes motrices descendantes correspondantes via les fibres cortico-spinales (Chouinard & Paus, 2010). Des expériences menées chez un singe éveillé ont révélé que la fréquence de décharge d'une cellule corticale de M1 pendant un mouvement volontaire de flexion/extension de poignet code pour la force de contraction des unités motrices qu'elle contrôle (Evarts, 1968).

Le cortex moteur primaire est une des principales cibles de la stimulation magnétique transcrânienne que nous aborderons en détail au chapitre 3.

2) Les autres aires impliquées dans la motricité volontaire

a) Les aires corticales prémotrices

En avant de M1, le cortex prémoteur et l'AMS coïncident avec l'aire 6 de Brodmann (cf. Figure 1-1). La stimulation de ces aires prémotrices, également organisées de manière somatotopique déclenche des contractions musculaires plus complexes que celles générées par une stimulation locale de M1. Ces deux aires sont étroitement connectées aux cortex préfrontaux et pariétaux postérieurs par des fibres d'association cortico-corticales.

Le **cortex prémoteur** est situé sur la face latérale du lobe frontal, bordé par le cortex préfrontal dorsolatéral en avant et M1 en arrière, et est divisé en une partie dorsale (PMd) et une partie ventrale (PMv). Chez l'homme et le primate, le PMd est impliqué dans la sélection des comportements moteurs déclenchés par un stimuli auditif ou visuel et dans le guidage visuel des mouvements de pointage (Chouinard & Paus, 2010; Kantak et al., 2012). Le PMv a quant à lui un rôle important dans le contrôle des mouvements de la main pour la préhension et la manipulation d'objet (« grasping ») (Davare et al., 2006; Kantak et al., 2012). Par ailleurs, le PMv fait partie du système des « neurones miroirs », un réseau frontopariétal activé lorsque le sujet observe un autre individu réaliser une action telle que saisir un objet

(Rizzolatti et al., 2001). Le cortex prémoteur est connecté à M1, à l'AMS mais également aux aires préfrontales et pariétales (cf. Figure 1-2).

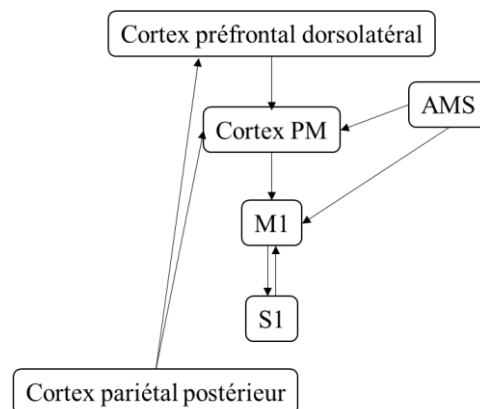


Figure 1-2 : Connexions des aires corticales motrices et prémotrices.
 PM : prémoteur, M1 : cortex moteur primaire, S1 : aire somesthésique primaire,
 AMS : aire motrice supplémentaire. Adaptée de (Kantak et al., 2012).

L'aire motrice supplémentaire (AMS) est située dans le gyrus frontal supérieur, en avant de M1. L'AMS est connectée à M1 et à la moelle épinière. L'AMS est fortement activée lorsque le sujet paramètre la séquence d'un mouvement complexe, coordonne un mouvement bi-manuel ou bien s'imagine en train de réaliser un mouvement (Roland et al., 1980).

b) Le lobe pariétal

Le lobe pariétal en arrière du sillon central a un rôle crucial dans les processus sensorimoteurs. Les informations sensorimotrices sont traitées dans **le cortex somatosensoriel primaire (S1)**, localisé dans le gyrus post central et correspondant aux aires 3, 1 et 2 de Brodmann d'avant en arrière. Tout comme M1, S1 est organisé de façon somatotopique. Plus la densité de récepteurs présents dans une région est importante, plus la surface qui traite de la sensibilité de cette région est grande (ex : pulpe des doigts). S1 est connecté à M1 et les projections entre ces deux régions jouent un rôle dans l'apprentissage moteur davantage que dans l'exécution motrice (Pavlidis et al., 1993).

En arrière du sillon post central, **le cortex pariétal postérieur** est impliqué dans les processus d'intégration sensori-motrice, de planification et de contrôle des mouvements de préhension via les réseaux pariéto-frontaux. Le cortex pariétal postérieur comprend le précuneus en médial et les lobules pariétaux supérieur et inférieur en latéral. Le réseau reliant le PMd au lobule pariétal supérieur est impliqué dans la phase d'approche alors que le réseau

pariéto-frontal reliant le lobule pariétal supérieur au cortex PMv est davantage impliqué dans la phase de saisie des mouvements de préhension (Allart, 2017; Davare et al., 2011). Le cortex pariétal postérieur est également connecté au cortex visuel primaire (Galletti et al., 2003).

Ainsi, grâce aux informations somato-sensorielles, proprioceptives et visuelles qu'il reçoit et transmet aux cortex prémoteur et moteur, le cortex pariétal postérieur module l'activité motrice.

c) Les régions préfrontales

En amont de la programmation et de l'exécution du mouvement, la motricité fait intervenir de façon indirecte **la région préfrontale** à travers la motivation et l'attention nécessaire pour initier un mouvement. Ces processus constitueraient le niveau supérieur de la commande volontaire (Gracies, 2005).

d) Le cervelet

Le cervelet est une structure cérébrale localisée dans la fosse postérieure et reliée au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux supérieurs (mésencéphale), moyens (pont) et inférieurs (moelle allongée). Des mouvements étant possible en cas d'agénésie (Yu et al., 2015), le cervelet n'est pas responsable du déclenchement d'une action motrice. Ce dernier est plutôt impliqué dans le contrôle et l'ajustement des mouvements volontaires. Le cervelet assure la régulation de la posture, l'ajustement du tonus, la coordination motrice et la détection d'erreurs motrices (Bodranghien et al., 2016; Glickstein & Doron, 2008). Le cervelet participe également à l'apprentissage moteur (Herzfeld et al., 2014) et serait par ailleurs impliqué dans la régulation de mécanismes affectifs et cognitifs (Baillieux et al., 2008; Schmahmann & Sherman, 1998).

Le cervelet est constitué d'un cortex et de substance blanche sous-corticale (cf. Figure 1-3). Longitudinalement, le vermis parcourt la région médiane et est bordé par deux hémisphères divisés eux-mêmes en une zone intermédiaire et une zone latérale (Crossman & Neary, 2014). Trois noyaux cérébelleux sont situés dans la profondeur de chaque hémisphère : le noyau fastigial (médian), le noyau interposé et le noyau dentelé (latéral).

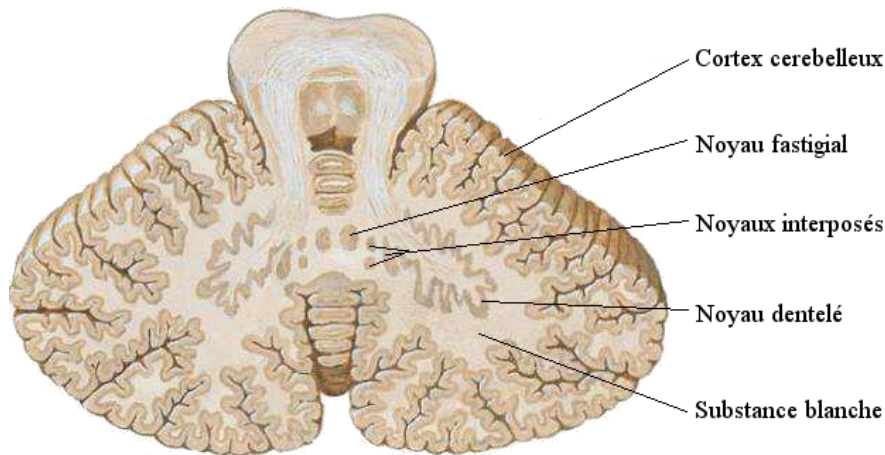


Figure 1-3 : Anatomie du cervelet sur une coupe transversale.
Adaptée de (Netter & Colacino, 1989)

Trois régions cérébelleuses se distinguent d'un point de vue fonctionnel et anatomique : le néocerevet, le vestibulocervelet et le spinocerevet. Le **néocerevet** participe à la régulation des paramètres du mouvement volontaire via la voie dentato-thalamo-corticale (cf. Figure 1-4) (Richard & Orsal, 2007). Le **vestibulocervelet** ou archeocerevet contrôle principalement les mouvements des yeux et les réactions posturales d'équilibration. Le **spinocerevet** contrôle la posture, le tonus musculaire et l'exécution du mouvement.

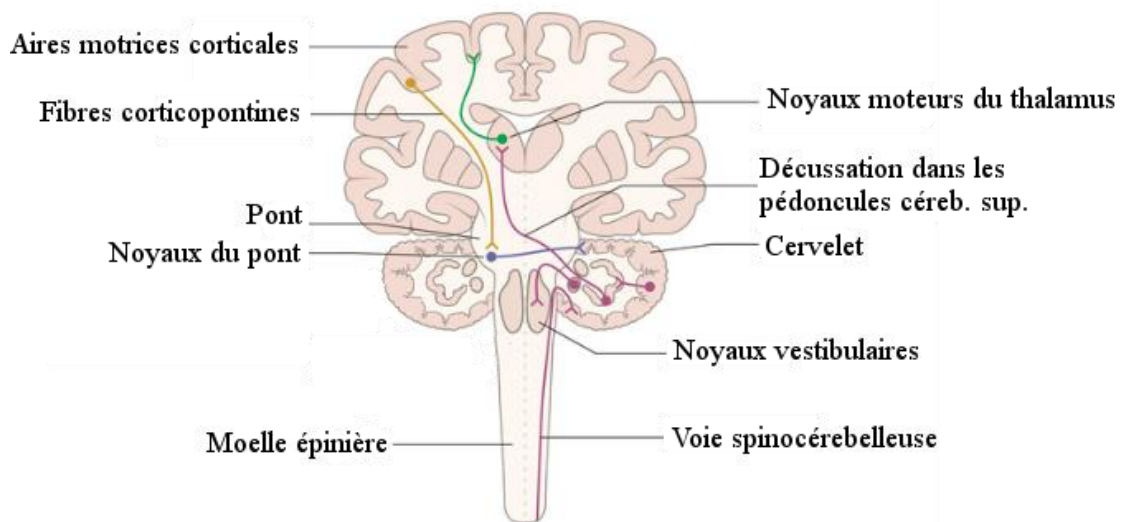


Figure 1-4 : Connexions cérébelleuses de la voie dentato-thalamo-corticale du néocerevet.
Adaptée de (Crossman & Neary, 2014)

B. Les voies motrices descendantes

Les aires cérébrales impliquées dans la motricité émettent des axones regroupés en faisceaux constitutifs des voies descendantes de la motricité. La voie pyramidale conduit les informations relatives à la motricité volontaire et est divisée en un système latéral et un système ventral. La voie extrapyramidale, connectée aux ganglions de la base et impliquée dans la motricité involontaire, ne sera pas détaillée dans ce manuscrit.

1) La voie cortico-spinale

La voie cortico-spinale fait partie de la voie pyramidale. La voie pyramidale comprend 3 faisceaux : le faisceau cortico-spinal latéral (ou croisé), le faisceau cortico-spinal ventral (ou direct) et le faisceau cortico-bulbaire qui contrôle les muscles du visage, de la langue, du pharynx, du larynx, du cou et de la tête et dont les motoneurons sont situés dans les noyaux des nerfs crâniens situés dans le bulbe rachidien. Le faisceau cortico-bulbaire ne sera pas détaillé ici.

La voie cortico-spinale est constituée d'axones de cellules pyramidales (ou cellules de Betz) dont le corps cellulaire est localisé dans la couche corticale V des aires motrices primaires, prémotrices et supplémentaires mais également des aires somesthésiques (cf. Figure 1-5). L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et plus spécifiquement la tractographie a récemment permis de quantifier les contributions des différentes aires cérébrales au faisceau cortico-spinal chez des sujets sains : M1, S1, l'AMS et le cortex PMd représentent respectivement 37%, 32%, 25%, et 7% des axones corticospinaux (Seo & Jang, 2013).

Les fibres cortico-spinales de la voie pyramidale convergent dans la substance blanche sous corticale au niveau de la corona radiata puis passent par la partie postérieure de la capsule interne entre le thalamus en dedans, le bloc thalamo-caudé au-dessus et le noyau lenticulaire en dehors.

Au niveau du tronc cérébral, la voie pyramidale descend dans la partie antérieure du mésencéphale (crus cerebri) et du pont puis dans les pyramides bulbaires. Ce faisceau cortico-spinal est qualifié de « pyramidal » car il contribue aux pyramides bulbaires, substance blanche située sur la face ventrale et médiale du bulbe rachidien. La majorité des fibres du

FCS décusse au niveau des pyramides bulbaires pour former la voie cortico-spinale latérale (ou croisée). La proportion de fibres formant le faisceau cortico-spinal latéral varie entre 75 et 90% selon les auteurs (Jang, 2014; Welniarz et al., 2017). Les 10 à 25% des fibres restantes forment la voie ventrale (ou directe) et décussent à un niveau spinal, à l'étage de leur noyaux moteurs cibles.

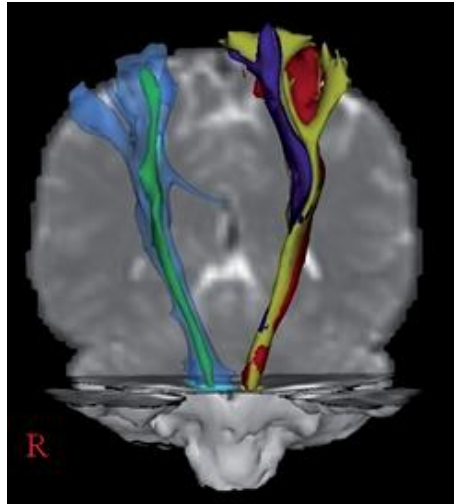


Figure 1-5 : Tractographie du faisceau cortico-spinal réalisée en imagerie par tenseur de diffusion (DTI), vue antéro-postérieure.

A gauche de l'image, l'ensemble du FCS est représenté en bleu clair et la portion ventrale (directe) en vert. Les fibres provenant des différentes aires corticales sont reconstruites dans l'hémisphère gauche, à droite de l'image : en rouge à partir de M1, en jaune à partir du PMd et en violet à partir de l'AMS. Adaptée de (Jang, 2014).

La voie cortico-spinale ventrale se poursuit dans le cordon ventral de la moelle épinière et cible les motoneurones les plus médiaux de la corne ventrale (cf. Figure 1-6). Ces motoneurones commandent les muscles axiaux du tronc responsable du maintien de la posture. La voie cortico-spinale ventrale ne se poursuit pas au-delà de la moelle épinière dorsale (Jang, 2014; Nyberg-Hansen & Rinvik, 1963). La voie cortico-spinale latérale descend dans le cordon latéral (entre les racines ventrales et dorsales), et cible les motoneurones des colonnes de la corne ventrale destinés aux muscles des membres. Des données suggèrent que les capacités de préhension fine et d'indépendance des doigts présentes chez l'humain et les singes primates sont liées à l'existence de nombreuses projections directes cortico-motoneuronales (Lemon, 2008; Porter & Lemon, 1993).

Quelques chercheurs ont également mis en évidence une voie cortico-spinale latérale non croisée (Nyberg-Hansen & Rinvik, 1963).

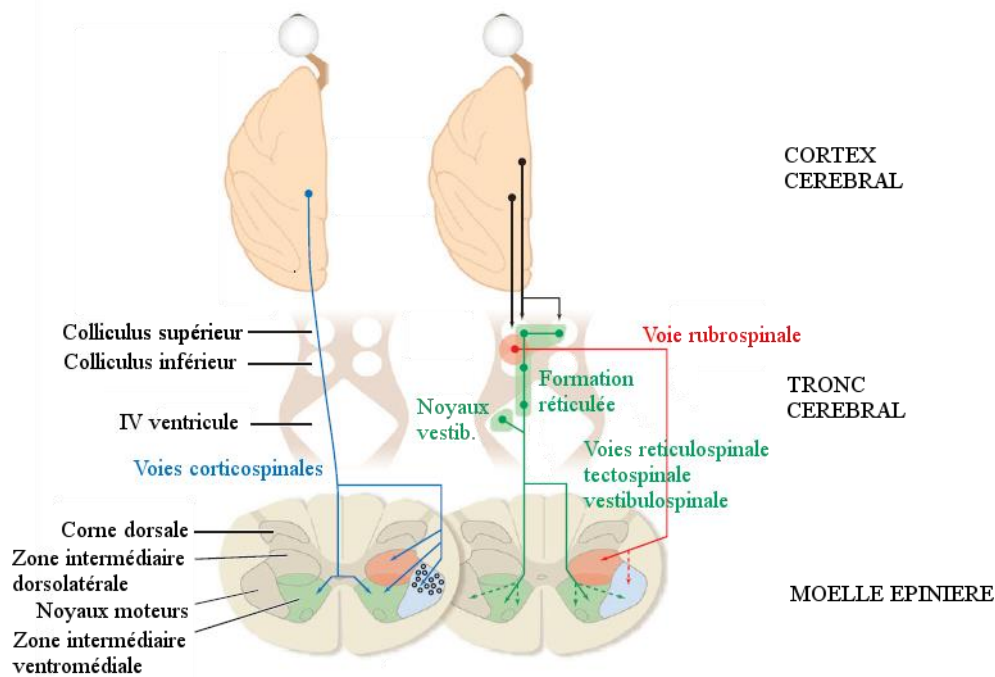


Figure 1-6 : Représentation schématique de la distribution des fibres cortico-spinales latérales et ventrales et des fibres motrices extrapyramidales.
Adaptée de (Lemon, 2008)

2) Les voies motrices descendantes issues du tronc cérébral

Les voies motrices descendantes originaires de structures sous-corticales peuvent être classifiées en 2 groupes : (i) les fibres empruntant une voie ventro-médiane au niveau de la moelle épinière et (ii) les fibres empruntant une voie dorso-latérale au niveau de la moelle épinière (cf. Figure 1-6). Toutes ces fibres reçoivent des projections corticales et cérébelleuses.

Les fibres empruntant la voie ventro-médiane au niveau de la moelle sont composées de **la voie réticulo-spinale, de la voie tecto-spinale et de la voie vestibulo-spinale**. Ces fibres cheminent dans les cordons ventraux et ventro-latéraux et terminent bilatéralement dans la partie ventro-médiane de la moelle, à proximité de la voie cortico-spinale ventrale. Ces fibres sont associées au contrôle postural de la tête, du cou et du tronc et aux mouvements des articulations proximales (Kuypers, 1964; Lemon, 2008).

Les fibres empruntant la voie dorso-latérale composent la **voie rubro-spinale**. Cette voie rubro-spinale débute dans la partie magnocellulaire du noyau rouge situé dans le mésencéphale. Les neurones rubro-spinaux décussent immédiatement à la sortie du noyau rouge (en amont des pyramides bulbaires) et descendent dans le cordon latéral de la moelle, à

proximité des axones de la voie cortico-spinale latérale (Yang et al., 2011). Ces fibres sont associées à la réalisation de mouvements au niveau des articulations distales. Chez l'homme cette voie rubro-spinale a régressé au profit de la voie cortico-spinale non relayée.

C. La voie finale commune de la motricité est sous la dépendance de mécanismes et réflexes spinaux

1) Les motoneurones α

Les motoneurones α constituent la voie finale commune par laquelle tous les messages moteurs destinés aux membres et au tronc sortent de la moelle épinière. La moelle est chargée de transmettre aux muscles, par l'intermédiaire des motoneurones, les messages moteurs d'origine supra-spinale mais également les activités réflexes et automatiques. Les informations véhiculées par la voie cortico-spinale peuvent atteindre directement les motoneurones ou passer par un réseau d'interneurones prémoteurs.

Le corps cellulaire des motoneurones α est situé dans la partie la plus ventrale de la substance grise de la moelle pour la musculature du tronc et des membres (couche IX de Rexed). Un motoneurone α innerve un ensemble de fibres musculaires squelettiques disséminées dans le corps d'un muscle. L'ensemble constitué par un motoneurone α et les fibres musculaires qu'il innerve est une unité motrice. L'excitation d'un motoneurone α est suivie par la contraction simultanée de l'ensemble des fibres motrices qu'il innerve. Le nombre moyen de fibres par unité motrice est variable : quelques fibres pour la musculature externe de l'œil, plusieurs milliers pour le biceps brachial ont été dénombrées chez des cadavres humains (Enoka & Fuglevand, 2001; Feistain et al., 1955). Activés par voie synaptique, les motoneurones sont recrutés de façon ordonnée en fonction de la taille de leur soma, les neurones de petite taille ayant le seuil de recrutement le plus bas (Bawa et al., 2014; Henneman, 1985; Luscher et al., 1979). La force développée par le muscle est une fonction non linéaire et dépend du nombre de motoneurones et donc d'unités motrices recrutées et de leur fréquence de décharge. Plus cette fréquence augmente, plus la force développée s'accroît.

Les fuseaux neuromusculaires et les organes tendineux de Golgi sont les récepteurs sensoriels musculaires. Les motoneurones γ innervent les fibres musculaires des fuseaux

neuromusculaires et sont sous la dépendance des centres supra-spinaux (Richard & Orsal, 2007).

2) Les boucles médullaires réflexes

Des mécanismes spinaux réflexes faisant intervenir une ou deux synapses sont mises en jeu lors d'un mouvement volontaire pour réguler le muscle en longueur ou en force (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012).

Le **réflexe myotatique monosynaptique** contrôle la longueur du muscle et est médié par les fibres sensibles afférentes Ia, issues du fuseau neuromusculaire. La fréquence des influx nerveux se propageant dans les fibres Ia augmente avec la vitesse et l'amplitude de l'allongement musculaire. Les fibres Ia déclenchent un potentiel post-synaptique excitateur dans les motoneurones α du muscle dont elles sont issues. Autrement dit, par une connexion monosynaptique, les motoneurones α d'un muscle étiré entraîne la contraction réflexe de ce même muscle. Le réflexe H (consistant à stimuler électriquement un nerf à une intensité juste suffisante pour recruter les seules fibres Ia et à recueillir l'activité musculaire correspondante) est la manifestation électrophysiologique du réflexe myotatique (Hoffmann, 1918). Ce réflexe myotatique joue un rôle prépondérant dans les mécanismes contrôlant la posture. Plusieurs circuits présentés succinctement ci-dessous régulent ce réflexe myotatique (cf. Figure 1-7).

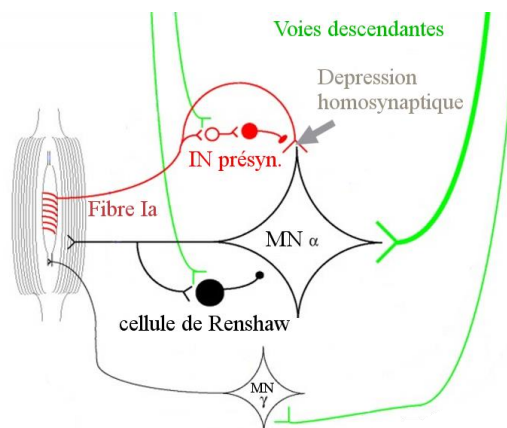


Figure 1-7 : Schéma simplifié de circuits spinaux impliqués dans la régulation du réflexe myotatique.

IN : interneurone, MN : motoneurone. Adaptée de (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012)

Au moins deux mécanismes contrôlent l'efficacité du réflexe myotatique en agissant à un niveau présynaptique (Aymard et al., 2013; Lamy, 2005). Ces mécanismes sont **l'inhibition présynaptique des fibres Ia**, mécanisme classique de modulation de l'efficacité

de la volée afférente (Morin et al., 1984; Rudomin, 1990) et **la dépression homosynaptique** qui traduit une réduction très notable de la transmission au niveau de la synapse fibre Ia-motoneurone α suite à l'activation répétitive des fibres Ia (Hultborn et al., 1996; Lev-Tov & Pinco, 1992). D'autres mécanismes postsynaptiques contrôlent l'efficacité du réflexe myotatique. Un de ces mécanismes est **l'inhibition récurrente** des motoneurones via la cellule de Renshaw. Une collatérale de l'axone du motoneurone α retourne dans la substance grise pour établir un contact excitateur avec un interneurone (Hultborn et al., 1979) qui va inhiber de nombreux motoneurones dont celui qui l'a excité. Cette inhibition récurrente rend ces derniers temporairement inexcitables et limite la fréquence maximale de décharge motoneuronale. Les fibres Ia sont connectées aux motoneurones α des muscles dont elles sont issues et également aux motoneurones α des muscles antagonistes via un interneurone inhibiteur. Ce mécanisme **d'inhibition réciproque Ia** permet une synergie associant à une contraction musculaire au relâchement de son antagoniste.

Chez les sujets sains, ces mécanismes sont régulés par les centres supra-spinaux. Des projections descendantes issues du cortex et du tronc cérébral modulent l'activité des interneurons impliqués dans les circuits réflexes décrits ci-dessus (Meunier & Pierrot-Deseilligny, 1998; Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012).

Les réflexes polysynaptiques de protection entraînant le retrait d'un membre soumis à une stimulation douloureuse ne seront pas détaillés ici.



Pour résumer, cette section présente une série d'études et d'illustrations ciblées sur le substrat anatomique du système moteur chez un sujet sain, allant du cortex cérébral jusqu'au motoneurone. La voie cortico-spinale est la voie motrice principale de la motricité distale du membre supérieur. Une atteinte cérébrale dans le cas d'un AVC peut, en fonction de sa localisation, entraîner un déficit moteur du membre supérieur variable en sévérité et dont les caractéristiques sont présentées dans le deuxième chapitre.

Chapitre 2: Le déficit moteur du membre supérieur après AVC

Un accident vasculaire cérébral (AVC) constitué provoque une lésion focale du tissu cérébral. En fonction de la localisation de la lésion, l'AVC peut entraîner un déficit sensitivomoteur plus ou moins sévère et durable. Nous détaillerons dans cette partie les mécanismes à l'origine d'une parésie du membre supérieur puis l'épidémiologie du déficit moteur du membre supérieur. La dernière partie de ce chapitre sera consacrée à la présentation des échelles d'évaluation du déficit moteur du membre supérieur. Nous n'évoquerons que brièvement les troubles de la sensibilité et les troubles du tonus dont la spasticité fait partie.

A. Physiopathologie des troubles de la motricité du membre supérieur après AVC

L'interruption de la commande motrice volontaire provoquée par un AVC se manifeste par un syndrome pyramidal. Le syndrome pyramidal associe des signes négatifs avec une parésie ou paralysie et des signes positifs avec une hypertonie pyramidale au-delà de la phase aiguë et des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et polycinétiques. La parésie ou paralysie entraîne une sous-utilisation voire une immobilisation du ou des membres déficitaires à l'origine de changements adaptatifs au sein des systèmes nerveux central, périphérique et musculo-squelettique (Gracies, 2005).

1) La parésie ou déficit de force musculaire et de dextérité

La parésie se définit comme une réduction du recrutement des unités motrices lors d'un mouvement volontaire et se manifeste par l'incapacité ou la difficulté à générer une force ou un mouvement (Gracies, 2005). Un défaut d'activation cérébrale au niveau cortical ou sous-cortical consécutif à un AVC perturbe les volées descendantes transmises par la moelle épinière et entraîne un recrutement réduit des unités motrices au niveau périphérique. La difficulté à recruter les unités motrices peut également être la conséquence de changements des propriétés des motoneurones spinaux (Gracies, 2005).

La parésie est un des troubles moteurs prédominants dans le mois suivant l'AVC. Au membre supérieur, 2 à 3 semaines après un AVC, la force des muscles du membre supérieur

affecté mesurée avec un dynamomètre est environ le tiers de celle du côté sain, que ce soit en proximal ou en distal (Beebe & Lang, 2008). A distance, même si la spasticité, les contractures et les syncinésies deviennent plus gênantes, la parésie reste le facteur explicatif principal de la perte de fonction du membre supérieur (Lang et al., 2013).

Une lésion pure des pyramides bulbaires chez des singes a confirmé que la voie pyramidale est d'avantage impliquée dans les mouvements fins de la main que dans les prises de force (Tower, 1940). Contrairement aux mouvements d'individualisation des doigts, la stabilité du tronc et la motricité proximale récupèrent après une pyramidectomie, tout comme les capacités de flexion globale des doigts (Lawrence & Kuypers, 1968). Par ailleurs, une lésion des cordons ventraux de la moelle épinière (contenant principalement la voie réticulo-spinale) entraîne un déficit de contrôle des muscles axiaux et proximaux. Il semble donc que les voies cortico-spinales et réticulo-spinales sont toutes les deux impliquées dans le déficit moteur post-AVC, la première dans les capacités de motricité fine distale, la seconde dans les capacités de motricité globale et axiale. La distinction entre la force musculaire d'une part et la dextérité d'autre part, déjà abordée au chapitre 1 semble donc reposer sur des bases neurales.

Une revue sur la pathophysiologie de la parésie spastique détaille les processus qui se mettent en place après AVC pour compenser l'interruption des réseaux habituels de la motricité volontaire et aboutir à un mouvement (Gracies, 2005). Les aires cérébrales non impliquées dans l'exécution motrice telles que l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur, le cortex pariétal postérieur et inférieur et le cervelet sont activées de façon plus importante que chez un sujet sain (Gracies, 2005). L'activation des aires motrices et prémotrices contralésionnelles ou ipsilatérales au mouvement est majorée. De plus, un bourgeonnement (« sprouting ») des fibres cortico-spinales saines se met en place sur des motoneurones innervés par des fibres cortico-spinales lésées.

2) Les syncinésies

La capacité à sélectionner un mouvement dans une articulation est indépendante de la force musculaire. Après un AVC, la récupération d'une commande volontaire peut s'accompagner de l'apparition de syncinésies. Une syncinésie (« abnormal synergies » en anglais) est définie comme la contraction involontaire d'un muscle ou d'un groupe de muscles apparaissant alors qu'un autre mouvement volontaire est effectué.

Cette perte de la sélectivité du mouvement a été mise en évidence par Twitchell en 1951. Ce dernier a observé lors de la restauration de la motricité post-AVC un schéma syncinétique en flexion au membre supérieur dans lequel « the individual movements comprising the synergy could not be performed separately » (Twitchell, 1951). La syncinésie en flexion consiste en une co-activation des abducteurs d'épaule et des fléchisseurs du coude (Dewald et al., 1995). Plus le sujet produit de force en abduction, moins les capacités d'extension active du coude sont possibles (cf. Figure 2-1) (Sukal et al., 2007). En phase chronique, les syncinésies gênent les mouvements d'approche (Zackowski et al., 2004) alors que la faiblesse musculaire en est le principal obstacle en phase aiguë (Wagner et al., 2006). L'émergence de la syncinésie du membre supérieur en flexion lors d'un mouvement nécessitant une certaine force musculaire proximale serait le résultat d'une substitution de la voie cortico-spinale par la voie réticulo-spinale ipsilatérale. La perte de l'indépendance des mouvements d'épaule et de coude est retrouvée au niveau distal avec une perte d'individualisation des mouvements des doigts (Xu et al., 2017).

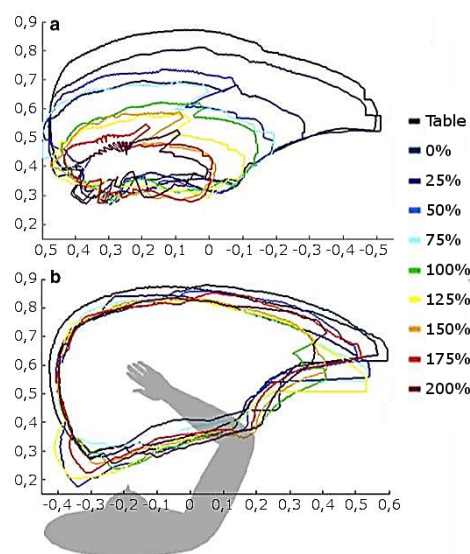


Figure 2-1 : Enveloppe de la surface atteignable pour différents niveaux de support (de 0 à 200 %) du membre supérieur.

a) Enveloppe du membre supérieur affecté et b) enveloppe du membre non affecté (image retournée). Les axes sont en mètres. Adaptée de (Sukal et al., 2007).

Une autre forme de syncinésie a été mise en évidence chez les patients après un AVC. Ces syncinésies d'imitation ou mouvements miroirs sont des mouvements involontaires synchrones du membre non affecté déclenchés par un mouvement volontaire du côté affecté. Ces mouvements miroirs sont plus fréquemment observés à la main, chez des patients avec un

déficit moteur sévère (Nelles et al., 1998). Même si une origine corticale n'est pas complètement exclue, un mécanisme sous-cortical médié par la voie réticulo-spinale semble être à l'origine de ces syncinésies d'imitation (Ejaz et al., 2018).

3) La spasticité

La spasticité constitue un des changements adaptatifs consécutifs à l'altération de la motricité volontaire. Celle-ci est caractérisée par une augmentation vitesse dépendante du réflexe tonique d'étirement, résultant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement dans le cadre d'un syndrome pyramidal (Lance, 1980).

La variabilité de la prévalence de la spasticité retrouvée dans la littérature s'explique en partie par la variabilité des échelles utilisées pour évaluer cette dernière et son retentissement fonctionnel. Globalement, la spasticité se développe chez 1/3 des patients hémiparétiques (Sommerfeld et al., 2012; Walker et al., 2017). La spasticité va d'avantage se développer chez des patients dépendants pour les activités de la vie quotidienne, avec un déficit moteur sévère, des douleurs et des troubles de la sensibilité (Wissel et al., 2013). La spasticité prédomine sur les extenseurs au membre inférieur. Les groupes musculaires spastiques au membre supérieur sont les adducteurs, rotateurs internes d'épaule, fléchisseurs de coude, pronateurs, fléchisseurs du poignet et des doigts.

Les mécanismes sous-tendant la spasticité ont été largement étudiés dans la littérature et sont toujours débattus. L'hypothèse consensuelle concernant l'origine de la spasticité est la diminution des influx descendants, particulièrement ceux parvenant aux éléments constitutifs de l'arc reflexe monosynaptique. Il semble que la diminution de la dépression homosynaptique et l'augmentation de l'excitabilité des fibres du groupe II soient les deux mécanismes retenus pour expliquer l'hypertonie spastique chez des patients hémiparétiques (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012). L'immobilisation musculaire secondaire à la paralysie entraîne des modifications des propriétés musculaires intrinsèques qui sont également impliquées dans le déclenchement de la spasticité (Burke et al., 2013).

Théoriquement, la spasticité est évaluée alors que le patient est relâché. Il est important de considérer que l'excitabilité des circuits spinaux varie si le patient est au repos ou en mouvement (Burke et al., 2013). Une spasticité observée au repos n'implique pas forcément une spasticité au cours d'un mouvement. Inversement, une hypertonie musculaire

retrouvée lors d'un mouvement n'est pas toujours associée à une spasticité. De plus, une spasticité n'entraîne pas forcément de gêne fonctionnelle. Le traitement de la spasticité nécessite au préalable une évaluation précise des symptômes et des attentes du sujet (Sunnerhagen et al., 2013). Par ailleurs, le traitement de la spasticité doit se faire en tenant compte des autres troubles moteurs, notamment la faiblesse musculaire. Evaluer précisément la spasticité et son retentissement fonctionnel tout en tenant compte de la sévérité de la faiblesse musculaire est donc indispensable pour décider si et comment cette spasticité doit être traitée. Même si la spasticité est d'avantage retrouvée chez des patients présentant une parésie sévère, le traitement de la spasticité du membre supérieur n'améliore pas la commande volontaire. Il n'est pas évident non plus que réduire la spasticité améliore la fonction (Shaw et al., 2010). En effet, le schéma syncinétique en flexion gêne d'avantage l'extension active de coude que la spasticité des fléchisseurs (Zackowski et al., 2004). La difficulté à réaliser un mouvement d'approche est plus liée à un défaut de commande volontaire *i.e.* à un défaut d'activation de l'agoniste (extenseur de coude) qu'à une spasticité de l'antagoniste (Ellis et al., 2017). La spasticité semble donc être un reflet de l'état du système moteur plutôt qu'une cause de déficit de mouvement volontaire (Sheean, 2001).

En conclusion, le schéma de récupération du membre supérieur après un AVC est attribuable à une combinaison de capacités résiduelles du faisceau cortico-spinal et à une surexpression de la voie réticulo-spinale. L'hémi-parésie spastique associe une faiblesse musculaire, une perte de dextérité, des syncinésies et une spasticité prédominante sur les fléchisseurs au membre supérieur. La parésie est le facteur principal explicatif de la perte de fonction du membre supérieur.

B. Epidémiologie du déficit moteur secondaire à un AVC

Dans le monde, l'AVC est considéré comme la première cause de handicap moteur acquis de l'adulte et la deuxième cause de décès (Haute Autorité de la Santé, 2017). En France, l'incidence serait de 130 000 nouveaux cas par an. Parmi les 100 000 patients hospitalisés chaque année pour un AVC, environ 20 % des patients décèdent dans le mois suivant l'AVC. Pour les patients survivant à la période aiguë, 40 % à 50 % seront décédés à 5 ans. Depuis une dizaine d'année, la mortalité liée aux AVC diminue plus rapidement que l'incidence. Par conséquent, la prévalence de l'AVC augmente et les patients présentant des séquelles post-AVC sont de plus en plus nombreux (Koton et al., 2014).

La nature et la sévérité des séquelles secondaires à un AVC varient en fonction de nombreux facteurs et en particulier la localisation et de l'étendue de la lésion, qu'elle soit d'origine ischémique ou hémorragique. Une lésion localisée au niveau des aires corticales impliquées dans la motricité (cf. chapitre 1) ou de la voie cortico-spinale causera un déficit sensitivomoteur contralatéral à la lésion plus ou moins sévère. Les facteurs explicatifs du déficit moteur seront détaillés dans le chapitre 4 du contexte théorique.

Les données épidémiologiques prospectives datent des années 80 et diffèrent selon les tests utilisés pour évaluer l'atteinte du membre supérieur. En phase aiguë, plus de 80% des patients après un AVC présentent un déficit moteur du membre supérieur (Parker et al., 1986) et 50% (Nakayama et al., 1994) à 65% (Heller et al., 1987; Wade et al., 1983) ne parviennent pas à utiliser leur membre supérieur affecté dans les activités de la vie quotidienne.

A 6 mois de l'AVC, 60% (Sunderland et al., 1989) à 86% (Wade et al., 1983) des patients avec un déficit initial gardent un membre supérieur non ou peu fonctionnel.

L'augmentation de la prévalence de l'AVC et la part importante des patients présentant une gêne fonctionnelle dans l'utilisation de leur membre supérieur font de la recherche clinique sur l'AVC une priorité de santé publique. Il est primordial d'utiliser des outils de mesure validés pour évaluer le déficit moteur du membre supérieur et ses conséquences. Les outils les plus fréquemment utilisés, en raison de la qualité de leurs propriétés psychométriques sont détaillés dans le paragraphe suivant.

C. Evaluation des déficiences, incapacités et handicap liés à l'atteinte du membre supérieur après AVC

L'organisation mondiale de la santé, en collaboration avec la Société Internationale de Médecine Physique et Réadaptation a développé la Classification Internationale du Fonctionnement en 2001 (World Health Organization, 2001). Dans le cas de l'hémi-parésie spastique résultant d'un AVC :

- les déficiences sont la parésie, les syncinésies et l'hypertonie spastique,
- les limitations d'activités sont les fonctions non ou difficilement réalisables par le sujet,
- les restrictions de participation concernent la moindre implication du sujet dans les situations de la vie quotidienne. La notion de participation se rapproche du concept de qualité de vie.

A chaque domaine de la classification correspondent des échelles spécifiques (cf. Figure 2-2). Dans cette partie seront détaillées dans un premier temps les échelles évaluant la parésie et les syncinésies en tant que déficiences prédominantes de l'hémi-parésie spastique. Les échelles mesurant les limitations de préhension et de dextérité seront présentées ensuite. Les échelles évaluant les restrictions de participation ne seront abordées que succinctement dans un dernier temps.

Domaines de la CIF	Application à l'AVC	Echelle de mesure
Déficiences	Parésie, syncinésie, spasticité	Cinématique Force maximale de préhension Fugl-Meyer ARAT
Limitation d'activités	Limitation dans la préhension et la dextérité	Jebsen Taylor Test Nine Hole Peg Test Box and Block Test Wolf Motor Function Test Motor Activity Log Stroke Impact Scale
Restriction de participations	Restriction de qualité de vie, situation de handicap	MIF Barthel Index Modified Rankin Score

Figure 2-2 : Les trois niveaux de la classification internationale du fonctionnement et les échelles d'évaluation du membre supérieur correspondantes.

Adaptée de (Krakauer & Carmichael, 2017)

1) Les échelles évaluant les déficiences : parésie et syncinésie

Parmi les échelles évaluant les déficiences, deux ont été utilisées lors de cette thèse : l'échelle de Fugl-Meyer et la mesure de la force maximale de serrage des doigts.

a) L'échelle de Fugl Meyer

L'échelle du Fugl-Meyer, créée en 1975 évalue la motricité, l'équilibre, la sensibilité et les amplitudes articulaires (Fugl-Meyer et al., 1975). La section motrice élaborée à partir des travaux de Twitchell et Brunnstrom teste les capacités d'un sujet à produire un mouvement sélectif, c'est-à-dire un mouvement sans syncinésie (Brunnstrom, 1966; Twitchell, 1951). La section motrice du membre supérieur du Fugl-Meyer (FM_MS) est cotée sur 60 points, 6 points supplémentaires étant attribué à la cotation des réflexes ostéo-tendineux (cf. Annexe 1). Les trente items sont cotés sur 2 points comme suit : 0 si le mouvement n'est pas réalisé, 1 si le mouvement est réalisé partiellement ou avec syncinésie et 2 si le mouvement est réalisé de façon comparable au côté non-affecté. La sévérité du déficit moteur du membre supérieur est définie selon les classes suivantes : déficit sévère si score \leq 25, déficit modéré entre 26 et 45 et déficit léger si score \geq 46 (Gladstone et al., 2002). Il a d'excellentes qualités métrologiques et une valeur de changement minimum détectable d'environ 5 points est considérée comme satisfaisante (Lin et al., 2009; Page et al., 2012; Platz et al., 2005). Cependant, certains auteurs ont montré un effet plafond du FM_MS signifiant une capacité limitée à discriminer les atteintes motrices discrètes. Les patients ayant récupéré intégralement ou quasiment intégralement la motricité du membre supérieur obtiennent le score maximal au FM_MS, alors qu'il peut persister un déficit de force ou de motricité fine (Gladstone et al., 2002). L'utilisation d'échelles évaluant la préhension est donc recommandée en complément de la passation pour compenser l'effet plafond du Fugl-Meyer. Un guide de passation et une procédure de certification ont été créés pour diminuer les différences dans la façon de l'administrer au cours du temps et sur les différents sites (See et al., 2013).

b) La mesure de la force musculaire des fléchisseurs des doigts

La force musculaire, et particulièrement la **force musculaire maximale développée par les fléchisseurs des doigts** est également utilisée pour évaluer la récupération motrice du

membre supérieur (Sunderland et al., 1989). Par définition, cette mesure évalue principalement le déficit de force. La force maximale de préhension est mesurée à l'aide d'un dynamomètre. La position d'évaluation, habituellement sujet assis, bras le long du corps, coude fléchi à 90° doit être identique pour tous les sujets (Fess & Moran, 1992). Chez les sujets sains, la force maximale de préhension est variable et dépend principalement du sexe (les hommes sont significativement plus forts que les femmes) et de l'âge (Dodds et al., 2014; Mathiowetz et al., 1985). Pour comparer la récupération motrice chez des patients hémiparétiques, il est donc recommandé de normaliser la force maximale de préhension du côté affecté par celle mesurée du côté non-affecté afin d'éliminer les facteurs de variations interindividuelles autres que l'AVC. La mesure de la force maximale de préhension est valide et reproductible (Bertrand et al., 2015; Boissy et al., 1999). Cependant, un schéma syncinétique en flexion (cf. section A.2 de ce chapitre 2) peut entraîner une contraction des fléchisseurs des doigts associée à un mouvement de flexion de coude et d'abduction d'épaule. La mesure de la force maximale ne permet pas de distinguer une contraction sélective ou syncinétique des fléchisseurs des doigts.

c) Les paramètres cinématiques

Les paramètres cinétiques et cinématiques reflètent la qualité de la performance motrice et permettent de suivre les changements neurophysiologiques qui accompagnent la récupération. Pour le membre supérieur, l'étude de la trajectoire et l'analyse des angles articulaires sont fréquemment utilisées pour quantifier la performance motrice du membre supérieur et déterminer si cette dernière se normalise (Kwakkel et al., 2017). Ces paramètres d'analyse du mouvement sont d'excellents outils à la disposition du clinicien lui permettant de faire la distinction entre deux phénomènes souvent intriqués au sein du concept de récupération : la restitution et la compensation (Levin et al., 2009). Cependant, l'analyse cinématique requiert du matériel ainsi que des compétences spécifiques d'analyse du mouvement, rendant son utilisation encore peu fréquente en soins et en recherche clinique.

La restauration des fonctions neurologiques s'accompagne d'une « réparation » neurologique et signifie un retour à ou vers un niveau de contrôle et de force similaire à avant l'AVC. La restauration tend vers un schéma de mouvement normal. La compensation se réfère à l'usage des capacités déficitaires résiduelles pour parvenir à accomplir une tâche (Krakauer & Carmichael, 2017). Par exemple, utiliser le côté non-affecté ou un mouvement du tronc pour atteindre une cible est un mécanisme de compensation alors qu'augmenter

l'amplitude active de flexion d'épaule et extension de coude est un mécanisme de restauration. La compensation se concentre sur le but alors que la restauration s'attache davantage à la façon d'atteindre le but.

2) Les échelles évaluant les limitations d'activités

Dans les années 90, la rééducation motrice consistait à retrouver des schémas moteurs physiologiques (Bobath, 1990). Les rééducateurs utilisaient des techniques de normalisation du tonus pour déclencher un mouvement sélectif de qualité, parfois au dépend de la fonction. Depuis une trentaine d'années, les principes d'apprentissage moteur ont été intégrés à la rééducation qui privilégie désormais les exercices fonctionnels (Carr & Shepherd, 1989). Cette évolution dans les techniques de rééducation s'est accompagnée d'une création et d'une utilisation accrue de mesures visant à évaluer les capacités fonctionnelles du sujet.

Il existe de nombreuses échelles spécifiques d'une tâche fonctionnelle, la fonction évaluée étant en général la marche pour le membre inférieur et la préhension pour le membre supérieur. Les échelles fonctionnelles du membre supérieur les plus fréquemment citées sont les échelles d'hétéro-évaluation suivantes : l'Action Research Arm Test (ARAT), le Box and Blocks Test (BBT), le Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT), le Nine-Hole Peg Test (9HPT), and the Wolf Motor Function Test (WMFT).

a) Le Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT)

La parésie se manifeste par une faiblesse musculaire et/ou une perte des capacités de préhension fine, *i.e.* une altération de la dextérité. Une échelle clinique fonctionnelle évalue particulièrement la dextérité : **Le Jebsen Taylor Hand Function Test** (cf. Annexe 2). C'est une des échelles choisies dans le protocole dont sont issues les données de ma thèse pour évaluer la fonction du membre supérieur. L'échelle originale comprend 7 items correspondant à 7 tâches fonctionnelles (Jebsen et al., 1969). Les deux côtés sont évalués en commençant par le côté non-affecté pour chaque item. Le score obtenu à chaque item pour un côté est le temps mis pour réaliser la tâche demandée : écrire une courte phrase, retourner 5 feuilles posées sur une table, saisir et déplacer 2 trombones, 2 pièces et 2 capsules, attraper 5 haricots avec une petite cuillère et les déplacer, empiler 4 jetons, déplacer 5 cannettes vides et 5 cannettes remplies. La passation du JTT nécessite un matériel standardisé fait d'objets de la vie quotidienne. Les scores obtenus à chaque item sont ensuite sommés pour obtenir un score unique par côté. Pour chaque item, des normes existent et témoignent d'une variabilité en

fonction de l'âge, du sexe et de la main utilisée (dominante ou non dominante). Le score attribué à un item qui ne peut être réalisé faute de capacités motrices est de 120 secondes. De même, la durée maximale pour réaliser une tâche est de 120 secondes. Lorsque le JTT est administré chez des patients après AVC, il est fréquent de ne pas faire passer le premier item, celui de l'écriture (Beebe & Lang, 2009; Hummel et al., 2005). En effet, une lésion cérébrale de l'hémisphère dominant peut entraîner des déficits phasiques limitant les capacités du sujet à lire, copier ou écrire indépendamment de toute atteinte motrice (Celnik et al., 2007). Le JTT a d'excellentes propriétés psychométriques et une sensibilité au changement satisfaisante (taille de l'effet $\approx 0,7$ entre 1 et 3 mois et 1 et 6 mois après AVC) et meilleure que celle de l'ARAT ou du 9HPT (Beebe & Lang, 2009; Ferreiro et al., 2010).

b) L'Action Research Arm Test (ARAT)

L'Action Research Arm Test évalue les capacités d'un sujet à saisir et manipuler des objets de taille, de masse et de forme différentes (Lyle, 1981). La passation de l'ARAT nécessite donc un matériel spécifique. Chacun des 19 items est coté sur 3 points selon que la tâche n'est pas réalisée, est réalisée partiellement, est réalisée correctement mais lentement ou bien est réalisée correctement en moins de 5 secondes (Wagenaar et al., 1990; Yozbatiran et al., 2008). Le côté affecté et le côté non-affecté sont évalués. Le score maximal est de 57. Plus le score est élevé, meilleure est la fonction de préhension. Les 19 items sont répartis en 4 sections : 6 items mesurent les capacités de saisie, déplacement vertical et lâcher d'objets, 4 items mesurent les capacités de préhension et déplacement horizontal d'objets, 6 items mesurent les capacités de pince entre le pouce et l'index, le majeur ou l'annulaire et 3 items évaluent des mouvements combinés de flexion d'épaule et de coude. Les propriétés psychométriques de l'ARAT sont excellentes (Nijland et al., 2010). L'ARAT ne semble pas avoir d'effet plafond, ce qui lui permet de détecter une évolution même minime chez des patients avec une atteinte de dextérité subtile. L'effet plancher de cette échelle est controversé. Deux études ont trouvé à l'ARAT un effet plancher substantiel : la proportion de patients obtenant le score minimal à l'ARAT est de 41% et de 52% dans une population ayant un déficit moteur moyen évalué par le FM_MS respectivement modéré et sévère (Hsueh & Hsieh, 2002; Lin et al., 2009). Même si le FM_MS évalue la motricité et l'ARAT les capacités fonctionnelles, les deux échelles sont corrélées en phases aiguë ($\rho = 0,77$) et chronique ($\rho = 0,87$) (Rabadi & Rabadi, 2006).

Les échelles fonctionnelles telles que l'ARAT et le JTT sont corrélées au Fugl-Meyer évaluant la déficience motrice. Il est important de préciser qu'une corrélation n'implique pas une covariation des mesures corrélées. En effet, il peut y avoir une dissociation entre l'évolution de la déficience et l'évolution de la fonction si des mécanismes de compensation se mettent en place. Dans ce cas, des progrès seront objectivés avec l'échelle fonctionnelle mais pas avec le Fugl-Meyer. Inversement, un changement faible mais significatif au Fugl-Meyer n'implique pas forcément un progrès fonctionnel (Pollock et al., 2014; Veerbeek et al., 2014).

c) Les autres échelles

Les autres échelles évaluant les capacités fonctionnelles du membre supérieur (WMFT, 9HPT, BBT...) ne sont pas détaillées dans cette section mais sont présentées succinctement en Annexe 2.

3) Les échelles évaluant la participation sociale

Le dernier niveau décrit par la classification internationale du fonctionnement évalue la participation sociale du sujet. Les restrictions de participations désignent les problèmes qu'une personne peut rencontrer pour s'impliquer dans les situations de la vie réelle. La différence entre l'activité et la participation est subtile. Une personne peut avoir la capacité de manger en utilisant son membre supérieur affecté mais ne jamais le faire dans la vie quotidienne par souci de rapidité. Des échelles telles que la Stroke Impact Scale ou la mesure des habitudes de vie (MHAVIE) évaluent l'impact des déficiences et limitations d'activités sur les habitudes de vie et le degré de satisfaction du patient en vie quotidienne (Duncan et al., 1999; Fougeryrollas et al., 1997; Poulin & Desrosiers, 2010).

Les déficiences consécutives à un AVC ne sont pas limitées à l'hémiplégie spastique. Alors qu'il est compréhensible de ne pas considérer les troubles cognitifs lorsque sont évaluées les déficiences motrices telles que la force musculaire ou les capacités de préhension, il est plus difficile de ne pas en tenir compte lors de l'évaluation des habitudes de vie. En effet, les troubles cognitifs sont extrêmement fréquents après lésion cérébrale et il est trompeur de penser que seule la déficience motrice est à l'origine d'une modification des habitudes de vie tant les facteurs environnementaux et personnels sont impliqués dans une

situation de handicap. Cela étant dit, un déficit moteur du membre supérieur a un impact négatif sur la qualité de vie perçue du patient (Franceschini et al., 2010). L'utilisation accrue du membre supérieur, plus que la récupération de la fonction motrice est associée à une augmentation de la qualité de vie perçue (Kelly et al., 2018). Autrement dit, la notion de handicap est complexe car déterminée par plusieurs facteurs qui sont en interaction et il est primordial d'évaluer le patient dans sa globalité pour estimer précisément les restrictions de participation sociale vécues par le patient.



Pour résumer, cette section présente les symptômes moteurs caractéristiques résultant d'un AVC en mettant l'accent sur la parésie et les syncinésies. Au membre supérieur, ces symptômes sont fréquents et génèrent des difficultés de préhension et de dextérité. De nombreuses échelles sont à la disposition des cliniciens et des chercheurs pour évaluer la fonction motrice, chacune ayant ses spécificités. Certaines sont plus centrées sur l'évaluation de la commande volontaire tandis que d'autres évaluent davantage la fonction du membre supérieur, c'est-à-dire la préhension. L'utilisation d'échelles ayant de bonnes qualités psychométriques et validées chez des patients cérébro-lésés est recommandée, notamment en recherche clinique.

Chapitre 3: L'excitabilité cortico-spinale évaluée par stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

Dans cette troisième partie, nous exposerons les aspects physiologiques et méthodologiques de la TMS en tant qu'outil d'évaluation de l'excitabilité cortico-spinale chez les sujets sains. La TMS appliquée de façon répétitive peut également être utilisée pour induire une plasticité cérébrale. Ce mode d'application ne sera pas détaillé dans ce manuscrit.

A. Physiologie et principes de base de la TMS

1) Le courant électrique induit par TMS active les neurones corticaux

Pour déclencher un potentiel d'action au niveau d'un neurone, la stimulation cérébrale doit induire une dépolarisation membranaire. Les paramètres de stimulation utilisés doivent permettre à l'onde de traverser la peau, le crâne, les méninges et le liquide céphalo-rachidien pour atteindre le tissu cérébral (Barker et al., 1985; Merton & Morton, 1980).

Une sonde composée d'une bobine plate contenant des fils de cuivre et reliée à un condensateur est posée à plat sur le scalp pour induire une stimulation magnétique transcrânienne. Lors de l'impulsion, un courant (monophasique ou biphasique) de plusieurs milliers d'ampères parcourt la bobine en moins de 1 ms et crée un champ magnétique bref dont les lignes de champ sont perpendiculaires au plan de la bobine. Ce champ magnétique d'environ 1 à 2 Tesla pénètre facilement jusqu'au tissu cérébral et dure environ 100 μ s (Hallett, 2007). D'après la loi d'induction électromagnétique de Faraday, une variation du champ magnétique induit un courant électrique dans les éléments conducteurs à proximité, *i.e.* les neurones dans le cas de la TMS (cf. Figure 3-1 en rouge). Le champ électrique induit est parallèle au plan de la bobine. Ce courant va induire un transfert d'ion (= outward directed trans-membrane current) dans les axones corticaux, qui lui-même s'il est suffisamment fort, va engendrer un potentiel d'action. Ce potentiel d'action va se propager à d'autres neurones corticaux et/ou sous corticaux par voie trans-synaptique (Groppa et al., 2012).

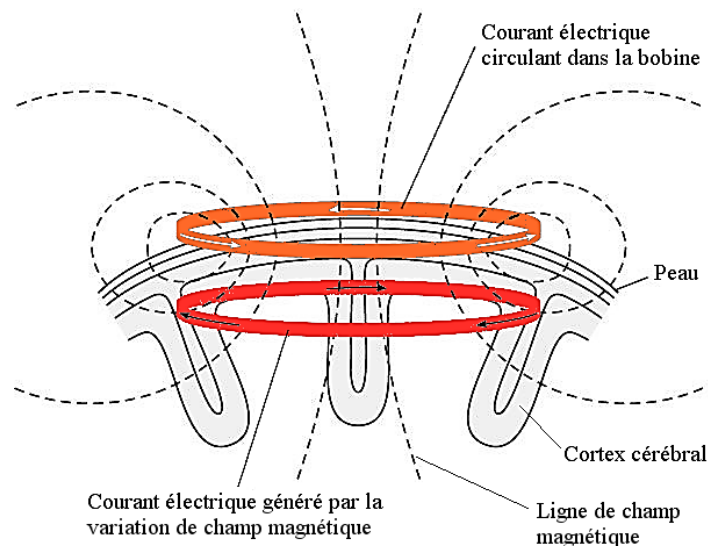


Figure 3-1 : Schéma des courants électriques et du champ magnétique générés lors d'une impulsion de TMS à la surface du crâne générée par une bobine ronde.

Adaptée de (Hallett, 2000)

Les sondes pour la TMS ont des formes et des tailles différentes. Lors de cette thèse, nous avons utilisé une sonde plate en forme de huit de 70 mm. Les sondes plates ont des capacités de pénétration du champ magnétique plus faible (entre 1 et 3,4 cm (Deng et al., 2013)) que les sondes coniques et sont donc utilisées pour stimuler les régions cérébrales superficielles, comme le cortex moteur primaire (M1). Les sondes en forme de 8 sont faites de 2 bobines circulaires placées côte à côte de telle sorte que le courant circule avec une direction opposée dans chacune des 2 sondes circulaires. Ces sondes permettent une stimulation plus focale et plus intense que les sondes circulaires et le courant électrique généré est maximal à la jonction entre les 2 bobines circulaires (cf. Figure 3-2).

En résumé, le champ magnétique en lui-même induit par sa variation rapide un courant électrique dans le tissu cérébral. Ce courant induit dépolarise les axones corticaux et déclenche un potentiel d'action si l'intensité de stimulation est supérieure à un certain seuil.

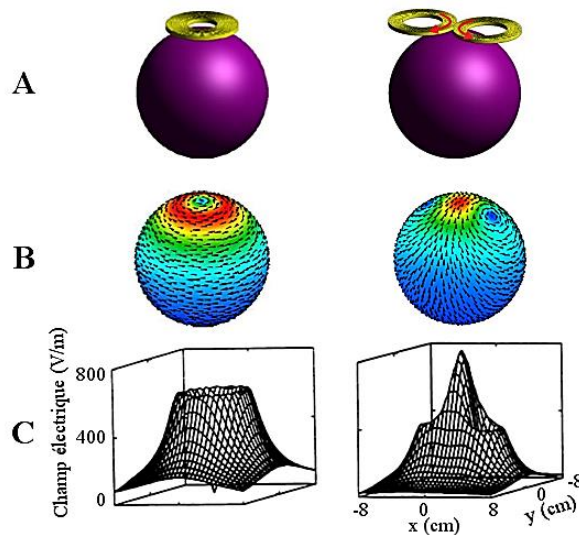


Figure 3-2 : Localisation et intensité du courant électrique induit par une sonde circulaire sur la gauche et par une sonde « en 8 » sur la droite.

A) Forme de la sonde : ronde ou en 8, B) Distribution du champ électrique sur une sphère. Les couleurs sont normalisées par rapport au champ maximal représenté en rouge. C) Intensité du champ électrique sur un plan de 1cm en dessous de la sonde.

Adaptée de (Cohen et al., 1990; Deng et al., 2013)

2) Paramètres influençant les volées cortico-spinales générées par TMS

Appliquée au niveau du cortex moteur primaire, la TMS induit des volées dans les fibres cortico-spinales transmises aux motoneurones spinaux. Les volées cortico-spinales descendantes générées par une stimulation magnétique transcrânienne dépendent de la forme et de l'orientation de la sonde utilisée, de l'intensité de stimulation et de l'état de contraction du muscle cible. L'activation résultante des motoneurones entraîne une contraction musculaire qui se traduit par un potentiel évoqué moteur (PEM) du muscle cible controlatéral à la stimulation.

Des enregistrements recueillis chez des sujets sains au niveau d'une électrode épidurale implantée ont permis de mettre en évidence les volées cortico-spinales générées par la stimulation magnétique transcrânienne de M1 (Di Lazzaro et al., 2004). Des enregistrements faits chez l'animal lors d'une stimulation électrique transcrânienne ont aidé à comprendre les mécanismes liés à la TMS (Patton & Amassian, 1954).

Au seuil, une stimulation électrique de M1 active les axones des cellules pyramidales et génère une volée cortico-spinale directe nommée D-wave. A une intensité de stimulation

supérieure au seuil, cette volée est suivie par d'autres volées indirectes apparaissant toutes les 1,5 ms et nommées selon leur ordre d'apparition (I_1 , I_2 , I_3 ...). Ces volées indirectes sont très certainement induites par l'activation trans-synaptique des cellules pyramidales via l'activation de circuits intra-corticaux dont les interneurons projettent sur ces cellules pyramidales.

Concernant la TMS (en courant monophasique), l'orientation de la sonde sur M1 a une incidence sur la genèse des volées cortico-spinales. Lorsque le courant traverse le sillon central avec une orientation postero-antérieure (PA), une stimulation magnétique transcrânienne au seuil génère une volée indirecte correspondant à I_1 . À une intensité de stimulation supérieure, la volée I_1 est suivie par des volées plus tardives (cf. Figure 3-3A). La volée directe n'est générée qu'à des intensités de stimulation supérieures au seuil. Une orientation latéromédiale (LM) du courant à travers le sillon central génère préférentiellement une volée directe alors que l'orientation antéro-postérieure (AP) génère préférentiellement une volée indirecte tardive (I_3). La latence de la réponse musculaire résultant de la sommation temporo-spatiale des volées afférentes au niveau de la synapse entre la fibre cortico-spinale et le motoneurone sera donc plus courte avec une orientation PA (volée I_1) qu'avec une orientation AP (volée I_3). L'orientation en LM évoque la réponse musculaire avec la latence la plus courte (volée D) (Day et al., 1989).

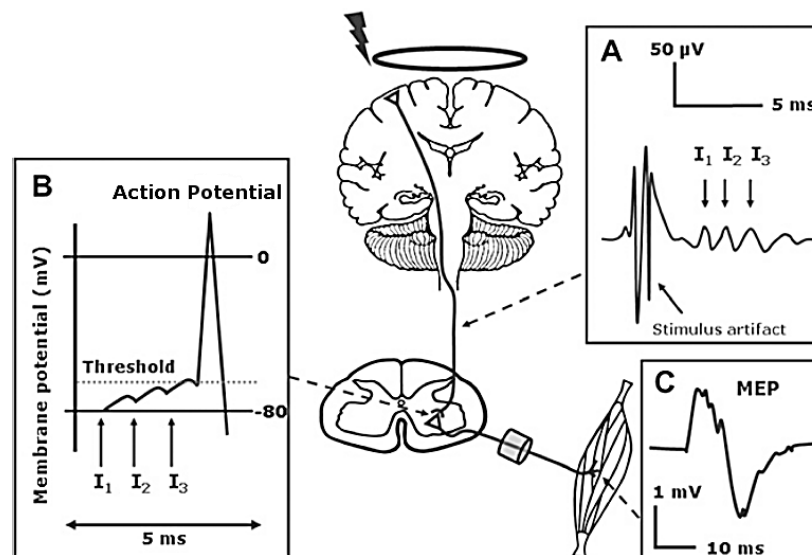


Figure 3-3 : Mécanismes neurophysiologiques aboutissant à un PEM.

A) Activation trans-synaptique des fibres cortico-spinales par TMS avec génération de volées cortico-spinales indirectes (volées I_1 , I_2 , I_3), B) Sommation temporo-spatiale dans la synapse cortico-motoneuronale, C) Potentiel évoqué moteur. Adaptée de (Groppa et al., 2012)

Pour évoquer un PEM dans un muscle de la main, le seuil de stimulation est minimal avec une orientation PA du courant à travers le sillon central. Une contraction volontaire augmente l'excitabilité spinale, rendant une unique volée suffisante pour induire un PEM. Au repos, 3 volées au moins doivent être sommées pour induire un potentiel post-synaptique excitateur supraliminaire au niveau du motoneurone (cf. Figure 3-3B) (Di Lazzaro et al., 2004). Un courant biphasique est plus efficace qu'un courant monophasique pour activer M1 mais produit un patron d'activation corticale plus complexe (Kammer et al., 2001).

Puisque les volées cortico-spinales dépendent de l'orientation de la sonde (PA, LM, AP), il semble que les populations de neurones (ou interneurones) recrutés dépendent de la direction du courant (cf. Figure 3-4) (Di Lazzaro & Rothwell, 2014; Hamada et al., 2013).

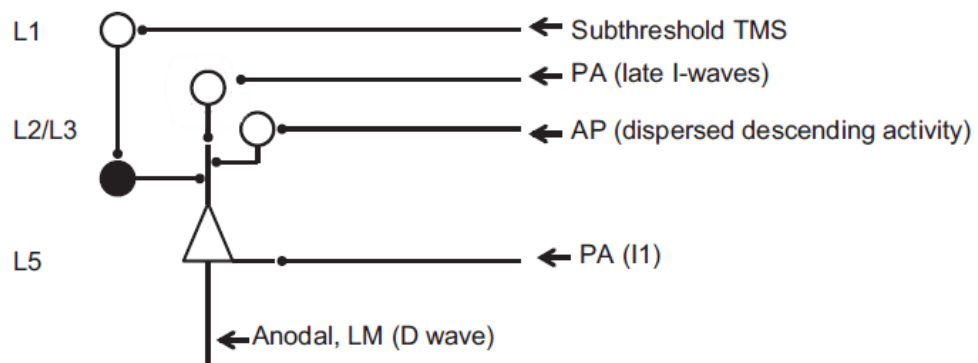


Figure 3-4 : Représentation schématique des circuits du cortex moteur primaire et site d'activation préférentiel d'une impulsion TMS.

Le triangle représente le corps cellulaire d'une cellule cortico-spinale. Les ronds vides représentent des interneurones excitateurs alors que le rond plein représente un interneurone inhibiteur. D'après les auteurs, une stimulation électrique anodale ou une stimulation magnétique (LM) activerait directement les axones des cellules cortico-spinales. La volée indirecte I₁ serait produite par une activation monosynaptique des dendrites des neurones cortico-spinaux produite par une activation d'interneurones corticaux activés par la TMS. Les volées plus tardives évoquées à des intensités de stimulation plus élevées (PA) ou avec une orientation AP pourraient être produites par un circuit qui implique des interneurones des couches 2 et 3 du cortex. Adaptée de (Di Lazzaro & Rothwell, 2014).

3) Activation trans-synaptique des motoneurones spinaux par TMS

Une impulsion de TMS supraliminaire sur M1 déclenche une volée directe précoce et une série de volées indirectes tardives dans les fibres cortico-spinales. Les fibres cortico-

spinales projettent sur les motoneurones ou sur des interneurones spinaux. Chaque volée cortico-spinale induit une libération de glutamate dans la fente synaptique qui génère un potentiel post-synaptique excitateur, *i.e.* une dépolarisation membranaire de la cellule post-synaptique. Si ce potentiel atteint voire dépasse un certain seuil, un potentiel d'action est généré (cf. Figure 3-3B). Ce potentiel d'action se propage le long du motoneurone jusqu'à la plaque motrice ou jonction neuro-musculaire et induit une réponse motrice caractéristique que l'on recueille par des électrodes de surface sur le muscle: le potentiel évoqué moteur.

Au niveau de la moelle, les volées cortico-spinales aboutissent à une activation des motoneurones. Le seuil d'activation des motoneurones dépend de la taille de leur corps cellulaire (« principe de la taille » de (Henneman, 1985)). Les motoneurones de petite taille sont activés avec une stimulation magnétique de faible intensité (proche du seuil), correspondant probablement aux volées I₁. Les motoneurones de plus grande taille sont activés avec une intensité de stimulation supraliminaire après la sommation temporelle et spatiale des volées tardives (I₂, I₃, I₄). Par ailleurs, la vitesse de conduction des motoneurones diffère en fonction de leur taille et de la présence ou non de gaine de myéline. Ces deux mécanismes contribuent au décalage temporel des potentiels d'unité motrice enregistrés au niveau du muscle. La réponse musculaire enregistrée suite à une impulsion de TMS, autrement dit le potentiel évoqué moteur, correspond à la sommation de l'ensemble des potentiels d'unité motrice (cf. Figure 3-3C). Le recrutement asynchrone des unités motrices influence l'amplitude du PEM (Magistris et al., 1998).

Les volées cortico-spinales et le recrutement des motoneurones déterminent l'efficacité de l'excitation cortico-motoneuronale. Les mécanismes qui font varier l'excitation cortico-motoneuronale se répercutent donc directement sur la réponse musculaire générée.

Les aspects techniques d'enregistrement sont présentés en Annexe 3.

B. Les paramètres d'évaluation de l'excitabilité cortico-spinale en TMS

La TMS à choc unique (single pulse TMS) est largement utilisée pour évaluer la fonction de la voie cortico-spinale (Di Lazzaro et al., 1999; Rossini & Rossi, 2007).

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, nous présenterons l'étude clinique visant à déterminer les facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur. L'objectif de cette section n'est donc pas de détailler l'ensemble des paramètres mesurables en TMS mais de décrire les paramètres utilisés dans cette thèse et impliqués dans l'excitabilité cortico-spinale tels que le seuil moteur, l'amplitude et la latence des PEM et les paramètres issus de la courbe de recrutement. N'ayant pas été utilisés dans l'étude clinique, les mesures de l'inhibition corticale et du fonctionnement des circuits intra corticaux ne seront pas développées dans ce manuscrit.

1) Variabilité et facteurs influençant les paramètres de TMS

De nombreux éléments influent sur les paramètres électrophysiologiques mesurés en TMS. Certains, liés à la procédure d'application de la TMS, font varier l'interaction entre l'impulsion de TMS et le substrat neural. D'autres, tels que l'état de contraction du muscle cible ou l'état d'éveil du sujet modifient l'excitabilité cortico-spinale et donc les paramètres électrophysiologiques associés. Enfin, des facteurs de variabilité interindividuelle impactent les paramètres électrophysiologiques.

Afin de limiter les sources de variabilité, il est primordial d'utiliser une procédure d'expérimentation similaire chez les différents sujets et lors des différentes évaluations d'un même sujet (Kiers et al., 1993).

Les paramètres contrôlables par l'opérateur sont les suivants :

a) Le placement de la sonde et son orientation

Comme décrit dans la section 3.A, les volées cortico-spinales générées par TMS sont influencées par un certain nombre de paramètres dont la forme et la taille de la sonde, le courant utilisé et l'orientation de la sonde sur M1. Ainsi, le même modèle de sonde (taille et forme), le même type de courant et la même orientation de sonde doivent être utilisés pour les différentes sessions d'évaluation afin de réduire la variabilité induite par ces paramètres (Davila-Pérez et al., 2018).

b) L'installation du sujet

Une installation confortable aide le sujet à maintenir une position identique pendant toute la durée de l'évaluation et diminue le risque de contraction liée à une posture

inconfortable ou à des points d'appui douloureux. L'évaluation du système moteur en TMS peut se faire sous diverses conditions : au repos, sous contraction tonique, en phase de préparation de mouvement. L'excitabilité des fibres cortico-spinales et des motoneurones varient en fonction de ces conditions. S'il est décidé d'évaluer le système moteur au repos, comme lors des travaux présentés dans ce manuscrit, il est indispensable que le sujet soit relâché au maximum tout au long de l'évaluation. Le niveau de contraction/décontraction du muscle cible d'une part et des autres muscles d'autre part font partie de la liste de critères établis pour évaluer la qualité méthodologique des études en TMS (Chipchase et al., 2012; Rossini et al., 2015).

c) L'état d'éveil du sujet

L'excitabilité cortico-spinale étant réduite lorsque le sujet est endormi (Grosse et al., 2002), il est admis que l'état d'éveil et d'alerte du sujet influe sur les paramètres recueillis en TMS (Rossini et al., 2015). Un sujet endormi ou en phase d'endormissement aura une excitabilité cortico-spinale moindre qu'un sujet éveillé et alerte.

d) Certaines drogues agissant sur le système nerveux central

L'excitabilité cortico-spinale est modifiée par de nombreuses drogues et notamment celles agissant au niveau des réseaux glutamatergiques (augmentation de l'amplitude des PEM) et GABAergiques (diminution de l'amplitude des PEM) (Paulus et al., 2008).

2) Paramètres mesurant l'excitabilité cortico-spinale en TMS

a) Le seuil moteur

- **Définition et méthodes de mesure**

Le seuil moteur cortical équivaut à l'intensité minimale de stimulation du cortex moteur nécessaire pour générer un PEM. Nous traiterons dans ce manuscrit uniquement du seuil moteur enregistré pour un muscle au repos et utiliserons l'acronyme anglais pour le désigner (rMT pour resting motor threshold). Le rMT est une mesure complexe de la fonction cortico-spinale et reflète plus exactement l'excitabilité cortico-motoneuronale car il dépend d'au moins 3 facteurs indépendants : 1) l'excitabilité des axones des neurones corticaux (interneurones cortico-corticaux ou segment initial des neurones cortico-spinaux), 2) l'excitabilité des synapses excitatrices des interneurones projetant sur les neurones cortico-spinaux et 3) l'excitabilité des synapses excitatrices entre les neurones cortico-spinaux et les motoneurones (Amassian et al., 1987; Petersen et al., 2003) (cf. Figure 3-5).

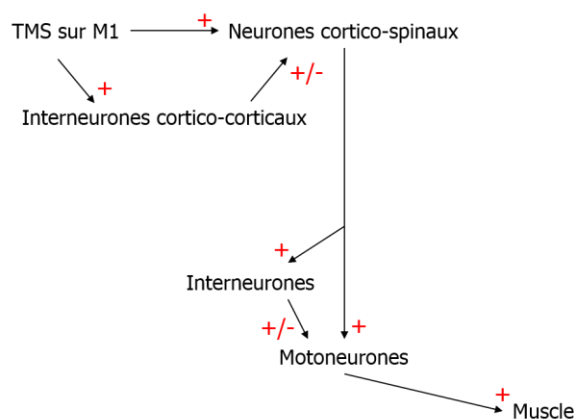


Figure 3-5 : Schéma des connexions de la voie cortico-motoneuronale activée par TMS.

Adaptée de (Petersen et al., 2003)

Plusieurs procédures permettent de mesurer le seuil moteur de façon standardisée :

La méthode de la fréquence relative proposée par la Fédération internationale de Neurophysiologie Clinique en 1994 est fréquemment utilisée. Le seuil moteur y est défini comme l'intensité de stimulation minimale (donnée en pourcentage de sortie maximale du stimulateur (MSO)) nécessaire pour générer un PEM d'amplitude environ égale à 100 μ V

dans 50% de 10 à 20 essais consécutifs (Rossini et al., 1994) ou d'amplitude pic à pic supérieure ou égale à 50 μV dans 5 essais sur 10 consécutifs (Rothwell et al., 1999). Des précisions apportées en 2012 permettent de diminuer la variabilité dans l'application de cette procédure, source de biais de mesure. La méthode modifiée recommande de débiter la mesure avec une intensité de stimulation inférieure au seuil et d'augmenter l'intensité de stimulation par pas de 5% du MSO jusqu'à obtenir des PEM d'amplitude strictement supérieure à 50 μV dans chaque essai. Une fois cette intensité atteinte, l'opérateur diminue l'intensité de stimulation par pas de 1% du MSO jusqu'à ce que des PEM soient obtenus dans moins de 5 essais sur 10. Cette intensité de stimulation à laquelle 1 est ajouté est la valeur du rMT pour le muscle enregistré (Groppa et al., 2012).

Des méthodes dites adaptatives sont également employées pour déterminer le seuil moteur (Awiszus, 2003; Mills & Nithi, 1997). Ces méthodes utilisent la nature probabilistique du seuil moteur, c'est à dire modélisent la relation entre l'intensité de stimulation et la probabilité de déclencher un PEM. A chaque nouvelle impulsion, l'opérateur renseigne si un PEM a été évoqué ou non et le modèle mathématique calcule l'intensité de stimulation ayant une probabilité de 50% d'évoquer un PEM. Cette intensité est sélectionnée pour l'impulsion suivante (Awiszus & Borckardt, 2019). Le programme donne après chaque impulsion une estimation du seuil et un intervalle de confiance associé. Le seuil moteur est défini lorsque l'intervalle de confiance contenant 95% des valeurs estimées est satisfaisant (Awiszus, 2011; Rossi et al., 2009).

Même si les deux types de méthode sont utilisées en clinique et en recherche, il semble que les méthodes adaptatives soient plus reproductibles et nécessitent un nombre de pulses moindre que la méthode de fréquence relative (57 pulses en moyenne pour méthode de fréquence relative versus 12 pulses pour méthode adaptative) (Silbert et al., 2013). Cependant, les méthodes adaptatives requièrent une expertise de l'opérateur pour utiliser le script et interpréter l'intervalle de confiance fourni par le logiciel.

- **Facteurs de variabilité propres au rMT**

Le rMT varie en fonction de nombreux paramètres (cf. Tableau 3-1). La mesure du rMT doit donc se faire selon une procédure standardisée et en veillant à maintenir constants les paramètres contrôlables, notamment ceux déjà cités dans la section B1 de ce chapitre.

Variabilité intra-individuelle	Variabilité interindividuelle
<ul style="list-style-type: none"> •Etat de relâchement du muscle cible •Etat d'éveil du sujet •Placement et orientation de la sonde 	<ul style="list-style-type: none"> •Distance sonde - cortex •Cohérence de différents faisceaux de matière blanche (faisceau cortico-spinal et corps calleux) •Volume de matière grise cérébrale •Connectivité fonctionnelle cortex PM - M1 •Age •Gènes codant pour les canaux sodium

Tableau 3-1 :Facteurs de variabilité intra et interindividuelle du rMT

D'autres facteurs de variabilité ne peuvent pas être contrôlés par l'opérateur en cours d'évaluation électrophysiologique mais doivent être considérés lorsque des comparaisons interindividuelles sont réalisées :

- La distance entre la sonde et le cortex moteur

Celle-ci dépend de l'épaisseur du crâne et des tissus mous et est positivement corrélée au rMT, peu importe la forme de la sonde utilisée (Stokes et al., 2007). Cette distance explique environ 50% de la variance du seuil moteur (McConnell et al., 2001). Plus cette distance est petite, plus faible est la quantité d'énergie et donc l'intensité de stimulation nécessaire pour dépolariser les fibres cortico-spinales (Rosso et al., 2017). Certains auteurs suggèrent donc d'utiliser à la place du seuil moteur un seuil moteur ajusté (Stokes et al., 2007) ou bien une estimation du champ électrique cortical induit par une stimulation à l'intensité du seuil moteur (Julkunen et al., 2012) en cas de différences interindividuelles importantes de distance sonde -cortex.

- La cohérence de plusieurs faisceaux de substance blanche

La cohérence de plusieurs faisceaux de substance blanche est inversement corrélée au seuil moteur. Cette association significative est retrouvée en utilisant une analyse voxel-based (sans *a priori*) au sein de différentes régions cérébrales, certaines incluses dans le faisceau cortico-spinal (notamment la corona radiata et les pédoncules cérébraux), d'autres non (notamment dans le corps calleux). La non spécificité de l'association entre le faisceau cortico-spinal (FCS) et le seuil moteur reflèterait que le seuil moteur est un indicateur global de la cohérence de la matière blanche (Klöppel et al., 2008). En utilisant des méthodes différentes d'analyse de la cohérence du FCS (analyse sur un template de FCS), l'association entre la cohérence du FCS et le seuil moteur n'a pas été retrouvée dans deux études postérieures à celle de Klöppel et al. (2008) (Herbsman et al., 2009; Rosso et al., 2017). En revanche, un autre paramètre de diffusion - la direction principale de diffusion du faisceau

cortico-spinal - est associé au seuil moteur dans l'étude de Herbsman et al. (2009) mais pas de façon indépendante lorsque la distance sonde –cortex est prise en compte (Herbsman et al., 2009).

- L'influence des aires corticales environnantes

Etant donné la faible résolution spatiale de la TMS, une impulsion ciblée sur M1 active également les régions cérébrales à proximité. Le seuil moteur est donc probablement sous la dépendance de ces aires et notamment de leur lien avec le cortex moteur primaire. En effet, la connectivité fonctionnelle entre M1 et le cortex prémoteur dorsal (PMd) est un facteur explicatif de la variance du seuil moteur (Rosso et al., 2017). Une autre étude a montré que plus le couplage entre M1 et l'aire motrice supplémentaire (AMS) ipsilatérale était fort, plus le seuil moteur était bas (Sarfeld et al., 2012). Ces résultats soulignent le rôle majeur des aires prémotrices et des connexions cortico-corticales dans l'excitation trans-synaptique des fibres cortico-spinales.

- L'âge

L'association entre l'âge et le seuil moteur est toujours débattue même si une récente méta-analyse suggère que les sujets âgés ont un seuil moteur plus élevé que les sujets plus jeunes (Bhandari et al., 2016). L'hétérogénéité des études incluses était significative mais modérée ($I^2 = 60\%$). Cette méta-analyse a inclus les études qui présentaient les valeurs de rMT pour deux populations d'âges moyens différents. Cette corrélation n'est pas significative dans les études suivantes (Pitcher et al., 2003; Rosso et al., 2017; Wassermann, 2002).

- Le polymorphisme génétique

Par ailleurs, des variabilités génétiques influencent le rMT. Le seuil moteur est dépendant de la conductivité des canaux ioniques spécifiques aux ions sodium impliqués dans la régulation de l'excitabilité axonale. Les substances qui bloquent ces canaux entraînent une augmentation du seuil moteur. Ainsi, le polymorphisme des gènes codant pour les canaux sodium induit une variabilité interindividuelle de l'excitabilité axonale et donc du seuil moteur (Ziemann et al., 1996).

b) L'amplitude des PEM

• Définition et mesure de l'amplitude des PEM

Il est conventionnel d'exprimer l'amplitude d'un PEM comme la différence de tension existant entre le pic maximal et le pic minimal du tracé EMG (Rossini et al., 2015) (cf. Figure 3-6).

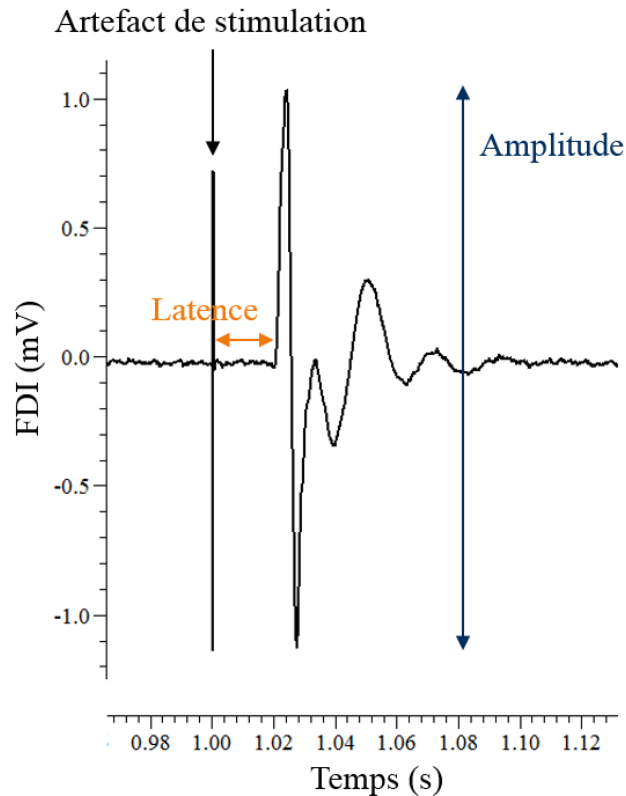


Figure 3-6 : Amplitude et latence d'un potentiel évoqué moteur enregistré sur le muscle FDI.

La fréquence d'excitation du motoneurone, le nombre d'unités motrices recrutées et leur taille déterminent l'amplitude du PEM. Augmenter l'intensité de stimulation augmente l'excitation des fibres cortico-spinales descendantes et induit une majoration de la sommation temporo-spatiale au niveau de la synapse entre la fibre cortico-spinale et le motoneurone. Plus l'intensité de stimulation est grande, plus nombreuses et de plus grande taille sont les unités motrices recrutées. L'amplitude du PEM augmente donc de façon monotone avec l'intensité de stimulation jusqu'à atteindre un plateau. Ainsi, étudier le système moteur au moyen de la mesure de l'amplitude des PEM nécessite de tenir compte de l'intensité de stimulation.

Deux méthodes sont décrites pour déterminer à quelle intensité de stimulation recueillir l'amplitude des PEM. La méthode absolue consiste à stimuler M1 à l'intensité qui génère un PEM d'amplitude pic à pic égale à 1 mV (Smith et al., 2009). La méthode relative consiste à stimuler M1 à une intensité prédéfinie relativement au seuil moteur du sujet, souvent entre 120 et 150% du rMT (Rossini et al., 2015). La méthode relative semble présenter moins de variabilité interindividuelle (Pitcher et al., 2015). Par ailleurs, chez certains sujets présentant une lésion cérébrale, une amplitude de PEM côté ipsilésionnel de 1 mV n'est pas atteignable.

- **Facteurs affectant la stabilité de l'amplitude des PEM au cours d'une même session**

Les amplitudes des PEM enregistrés au cours d'une même session sont d'autant plus dispersées (coefficient de variation élevé) que :

- la taille des électrodes EMG utilisées est petite (Dunnewold et al., 1998)
- l'âge du sujet est élevé (Pitcher et al., 2003)
- l'intensité de stimulation est proche du seuil moteur (Dunnewold et al., 1998; Kiers et al., 1993; Pitcher et al., 2003). La variabilité est maximale pour une stimulation proche du seuil moteur et diminue avec l'augmentation de l'intensité de stimulation (coefficient de variation allant de 63,4% de l'amplitude moyenne à 110% du rMT à 30,6% à 140% du rMT) (Kiers et al., 1993)
- Le muscle cible enregistré est relâché (Darling et al., 2006).

Cette dispersion dans l'amplitude des PEM est liée à différents facteurs : i) le nombre variable de motoneurones recrutés à chaque impulsion, ii) l'asynchronie du recrutement des unités motrices (Pitcher et al., 2003; Rösler et al., 2008) et iii) les fluctuations intrinsèques naturelles et spontanées de l'excitabilité des fibres cortico-spinales et des motoneurones (Kiers et al., 1993; Schmidt et al., 2009).

Etant donné cette variabilité, il est recommandé d'enregistrer une vingtaine de PEM et de prendre la moyenne des amplitudes pic à pic pour avoir une estimation fiable de l'amplitude du PEM (Chang et al., 2016). Le nombre de stimuli enregistrés varie entre 5 et 30 en fonction des études. Augmenter le nombre d'impulsions augmenterait la fiabilité de l'estimation mais augmenterait également le temps d'expérimentation, ce qui n'est pas souhaitable dans les environnements cliniques et de recherche.

c) Les paramètres de la courbe de recrutement

Une courbe de recrutement est réalisée en mesurant l'amplitude des PEM à différentes intensités de stimulation. La relation entre l'amplitude des PEM et l'intensité de stimulation peut être modélisée par une courbe sigmoïde (Capaday, 1997; Devanne et al., 1997) selon l'équation suivante :

$$\text{AMP}(s) = \frac{\text{AMP}_{\max}}{1 + e^{m(S_{50}-s)}} \quad \text{où}$$

AMP(s) est l'amplitude des PEM à l'intensité de stimulation s, AMP_{max} est l'amplitude maximale des PEM définie par la fonction, m la pente de la fonction et S₅₀ l'intensité de stimulation qui évoque un PEM d'amplitude égale à la moitié de l'amplitude maximale. Cette équation à 3 paramètres est équivalente à l'équation sigmoïde de Boltzmann utilisée notamment en biologie moléculaire (Dubois et al., 2009). Ces 3 paramètres permettent de calculer la pente maximale de la fonction et le seuil théorique (cf. Figure 3-7B). La pente maximale de la fonction (PS pour peakslope en anglais) correspond au coefficient directeur de la tangente à la courbe (ou dérivée de la fonction) à l'intensité S₅₀ et est donc définie selon l'équation suivante :

$$\text{PS} = \frac{m \cdot \text{AMP}_{\max}}{4}$$

Le **seuil théorique** (X_{int}) est l'intensité de stimulation à laquelle la tangente de la courbe à l'intensité S₅₀ « coupe » l'axe des abscisses et est donc défini selon l'équation suivante :

$$\text{X}_{\text{int}} = \frac{\text{PS} \cdot S_{50} - \text{AMP}_{\max}/2}{\text{PS}}$$

Les paramètres issus de la courbe de recrutement sont reproductibles (coefficient intra-classe compris entre 0.6 et 0.93) et permettent d'étudier les changements d'excitabilité de la voie cortico-spinale (Carroll et al., 2001; Pitcher et al., 2003). Peu de données existent à ce jour concernant la corrélation et donc la redondance qui pourraient exister entre les différents paramètres issus de la courbe de recrutement.

La pente maximale (PS) de la fonction représente le gain en amplitude des PEM pour une augmentation d'intensité de stimulation et est corrélée au niveau de glutamate cortical mesuré par spectroscopie (Stagg et al., 2011). Ce gain peut également être déterminé en

utilisant non pas une régression sigmoïde mais linéaire entre l'amplitude des PEM et une étendue d'intensité de stimulation (Wolf et al., 2004). Dans ce cas, le coefficient directeur de la droite de régression ($\text{pente}_{\text{linéaire}}$) est utilisé (cf. Figure 3-7A).

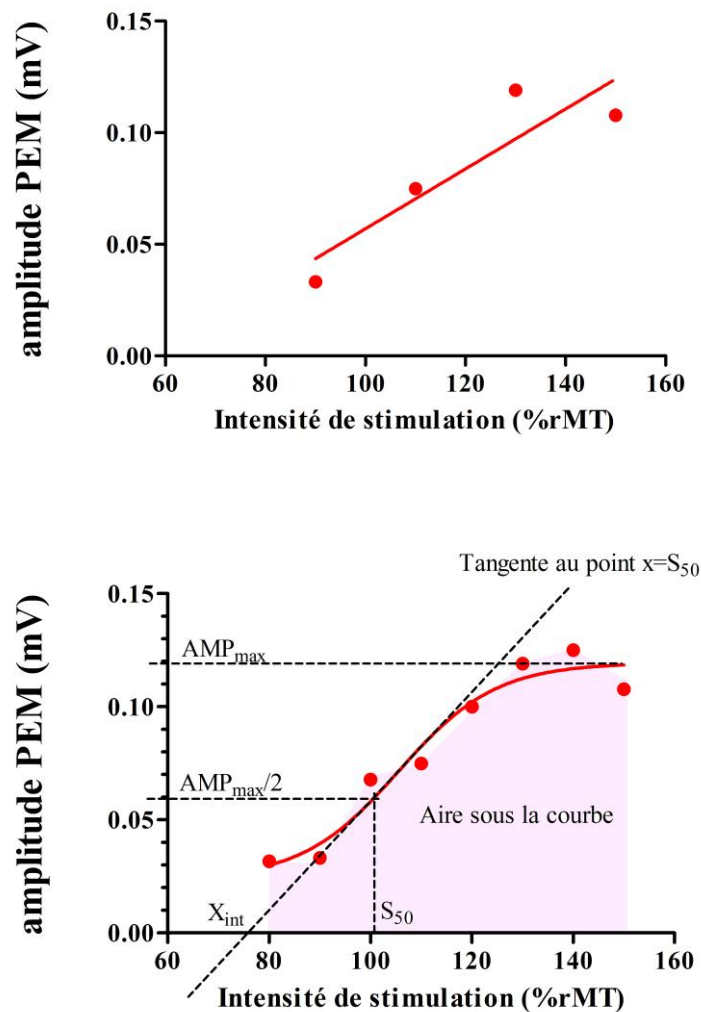


Figure 3-7 : Paramètres issus de la courbe de recrutement.
Fitting des données avec A) une fonction linéaire, B) une fonction sigmoïde

Le plateau (AMP_{max}) atteint à partir d'une certaine intensité de stimulation est lié à l'augmentation des annulations des potentiels d'unité motrice en opposition de phase (Pitcher et al., 2003; Rossini et al., 2015). L'amplitude maximale générée par TMS n'atteint jamais l'amplitude de la réponse musculaire maximale (M_{max}) générée par une stimulation nerveuse périphérique électrique à l'origine d'un recrutement synchrone de l'ensemble des unités motrices.

Un changement d'excitabilité cortico-spinale peut se traduire par une translation de la courbe vers la droite ou vers la gauche (modification du seuil moteur et/ou de la S_{50}) mais également par une augmentation ou une diminution de la pente maximale ou du plateau. La pente maximale de la courbe de recrutement d'un muscle augmente avec son niveau de contraction tonique jusqu'à environ 35% de la force de contraction maximale (Devanne et al., 1997).

d) La latence des PEM

Initialement, la TMS a été utilisée pour mesurer le temps de conduction moteur central (CMCT) (Barker et al., 1985). Le CMCT correspond au temps mis par l'influx pour atteindre les motoneurones spinaux. Le CMCT est estimé en soustrayant le temps de conduction moteur périphérique (déterminé grâce aux ondes F ou à la stimulation des racines spinales) à la latence du PEM. La latence du PEM correspond à l'intervalle de temps entre l'impulsion de TMS et le début du PEM (cf. Figure 3-6). Exprimée en millisecondes (ms), cette mesure renseigne sur l'intégrité des voies motrices (Rossini & Rossi, 2007).

Chez les sujets sains, la latence du PEM est corrélée positivement à la taille du sujet (Chu, 1989; Livingston et al., 2013). L'effet du sexe sur la latence n'est pas démontré à ce jour.

La latence du PEM varie en fonction de l'orientation de la sonde appliquée sur M1. La relation entre le recrutement des volées cortico-spinales et la latence de la réponse musculaire (sous contraction) a été établie chez des sujets sains grâce à des enregistrements d'unités motrices. La fréquence de décharge d'une unité motrice est maximale environ 25 ms (= P0) après la stimulation électrique ou après l'impulsion TMS donnée avec une orientation LM. La réponse à une impulsion TMS donnée avec une orientation PA survient environ 2 ms après P0 (= P1) et la réponse à une impulsion générée en AP survient de 1 à 5 ms après P1 (Day et al., 1989). Autrement dit, la latence du PEM généré avec une orientation AP du courant est retardée de quelques millisecondes par rapport à une orientation en PA (Hamada et al., 2013; Sakai et al., 1997). Cette différence est liée au recrutement d'interneurones corticaux projetant différemment sur les fibres cortico-spinales en fonction du sens du courant (cf. Figure 3-4). La latence du PEM est la plus courte avec une orientation en LM et résulte d'une activation directe des axones cortico-spinaux (Di Lazzaro & Rothwell, 2014; Werhahn et al., 1994).

Le lien entre la latence du PEM et le recrutement des volées cortico-spinales n'est pas aussi clairement défini pour un muscle au repos. En effet, la latence du PEM d'un muscle au repos est contaminée par le temps mis pour que les volées cortico-spinales se somment afin de déclencher un potentiel post-synaptique excitateur suffisant pour déclencher un potentiel d'action dans le motoneurone (Hamada et al., 2013).



La stimulation magnétique transcrânienne est une technique de stimulation cérébrale non invasive. La stimulation est produite par un champ magnétique de haute intensité et de courte durée capable d'induire un courant électrique à proximité. Appliquée sur le cortex moteur primaire, une impulsion de TMS active de façon transynaptique la voie cortico-spinale et génère un potentiel évoqué moteur. L'intensité de stimulation nécessaire pour activer cette voie est définie comme le seuil moteur. Les caractéristiques du PEM (amplitude et latence) et le seuil moteur reflètent l'excitabilité de la voie cortico-spinale, hautement impliquée dans la fonction motrice du membre supérieur.

Chapitre 4: Facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur après AVC

Un AVC entraîne des modifications de la structure et du fonctionnement cérébral. Une réorganisation du système nerveux central liée à des phénomènes de neuroplasticité survient à la suite d'une lésion cérébrale. Afin de mieux comprendre et traiter les déficits post-AVC, il est nécessaire de déterminer l'implication de ces modifications dans la survenue et la persistance de ces déficits notamment moteurs. La TMS et la neuroimagerie, utilisées dans cette thèse, permettent d'objectiver ces changements de façon détaillée et seront présentés dans cette partie. Nous ne présenterons pas l'étude des marqueurs spectroscopiques, électroencéphalographiques, sanguins et génétiques impliqués dans les mécanismes de réorganisation cérébrale post-AVC.

Nous décrivons les facteurs explicatifs corrélés au déficit moteur du membre supérieur, facteurs explicatifs et performance motrice étant mesurés au même point temporel. Les corrélats neuronaux des performances motrices à un temps donné n'étant pas forcément similaires aux corrélats neuronaux de la récupération (Krakauer & Carmichael, 2017), nous ne présenterons pas dans ce manuscrit les biomarqueurs prédictifs de la récupération motrice par ailleurs présentés dans une revue récente (Boyd et al., 2017).

A. Les marqueurs neurophysiologiques acquis en TMS corrélés au déficit moteur du membre supérieur

Nous nous attacherons à décrire dans cette partie les paramètres mesurés en TMS qui reflètent l'excitabilité cortico-spinale et sont liés au déficit moteur du membre supérieur. Les différentes études ayant évalué l'association entre les différents paramètres électrophysiologiques et la fonction motrice sont présentées sur la figure ci-après (cf. Figure 4-1).

Les effets de l'AVC sur l'excitabilité cortico-spinale concernent principalement le côté ipsilésionnel (McDonnell & Stinear, 2017). Le cortex moteur primaire ipsilésionnel est généralement moins excitable que le cortex moteur primaire contralésionnel et cette asymétrie est d'autant plus marquée que le déficit moteur est important (Talelli et al., 2006).

Il n'y a pas de lien entre l'excitabilité cortico-spinale de l'hémisphère contralésionnel et la fonction motrice (Veldema et al., 2018).

Figure 4-1 (page suivante): Relation entre les paramètres électrophysiologiques recueillis en TMS et la fonction motrice.

Les études sont placées sur la figure en fonction des échelles motrices utilisées (axe des ordonnées) et du délai post-AVC (axe des abscisses). Sont présentés pour chaque étude le nombre de sujets inclus (N), la localisation de la lésion (C : corticale, SC : sous-corticale), la sévérité du déficit moteur des patients inclus (L : déficit léger, M : déficit modéré, S : déficit sévère), la valeur du coefficient de corrélation, le paramètre électrophysiologique utilisé (rMT : seuil moteur, PEM120% : amplitude des PEM recueillis à 120% rMT, IOC : courbe de recrutement, latence) et l'échelle motrice utilisée (FM_MS : Fugl-Meyer, section du membre supérieur, mGS : maximal grip strength, ARAT : Action Research Arm Test, WMFT . Wolf Motor Function Test, MI : Motricity Index). Une même étude étudiant une population à deux instants différents ou avec deux échelles différentes est représentée avec la même couleur de police. La couleur du fond du rectangle dépend du paramètre électrophysiologique recueilli : fond blanc pour le seuil moteur, fond vert pour l'amplitude des PEM, fond bleu pour un paramètre de la courbe de recrutement et fond rouge pour la latence des PEM.

Dextérité

Force max

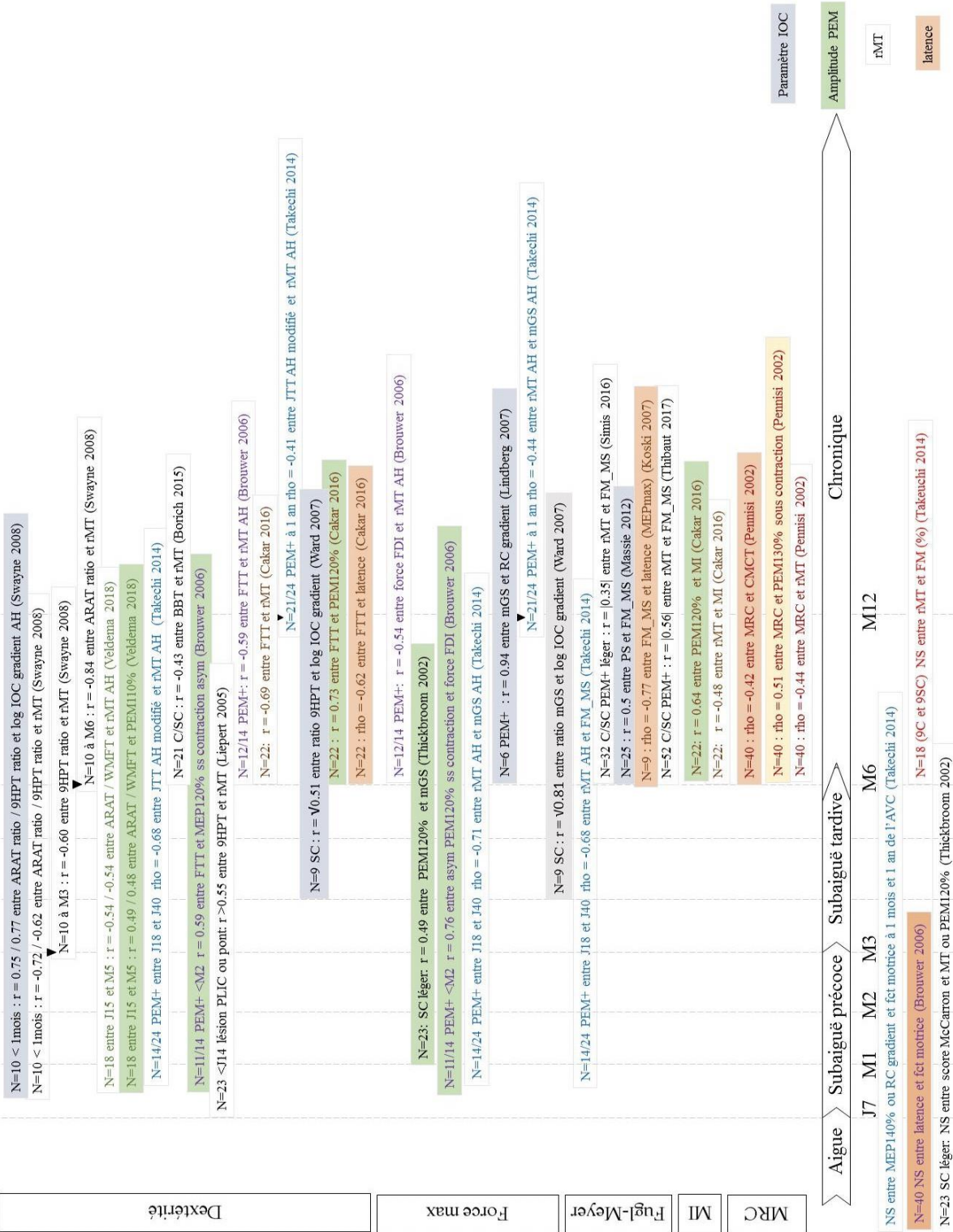
Fugl-Meyer

MI

MRC

Non-significatif

Significatif



1) La présence ou l'absence de PEM ipsilésionnel

Un AVC peut supprimer la possibilité d'évoquer un PEM ipsilésionnel sur une période plus ou moins longue. La présence ou l'absence de PEM dans un muscle affecté est un paramètre qualitatif lié au déficit moteur. L'effet du temps sur la probabilité d'évoquer un PEM chez des patients présentant un déficit moteur initial n'a pas été rigoureusement évalué de façon longitudinale.

Il ressort cependant des études transversales que la proportion de patients chez qui il est impossible de générer un PEM (PEM-) diminue au cours du temps parallèlement à l'amélioration de la fonction motrice.

En phase aiguë chez des patients présentant un déficit moteur initial (<48h), il est impossible de générer un PEM au repos chez environ 1/3 des patients (Delvaux et al., 2003; Freundlieb et al., 2015). A noter, l'absence de PEM en phase aiguë est un biomarqueur de mauvais pronostic de récupération motrice et fonctionnelle (Boyd et al., 2017). Jo et al. (2016) ont mis en évidence deux semaines environ après un AVC une absence de PEM chez 65% des patients admis en service de rééducation et une fonction motrice meilleure chez les patients PEM+ par rapport aux patients PEM- (Yong Jo et al., 2016). Etant hospitalisés en service de rééducation, les patients inclus devaient probablement présenter un déficit sensitivomoteur majeur et persistant au-delà de la phase aiguë, contrairement aux patients inclus dans les études publiées par Freundlieb et al. (2015) et Delvaux et al. (2003). Dans une étude longitudinale, la proportion de patients PEM- avec un déficit moteur du membre supérieur variable persistant un mois environ après l'AVC est de 42% et diminue à 12,5% à un an (Takechi et al., 2014). En phase chronique, la proportion de patients PEM- est de 57% si le déficit moteur est sévère (FM_MS < 25) (Stinear et al., 2007) et seulement de 6% si le déficit moteur est léger (Borich et al., 2015). Indépendamment du délai post-AVC, la majorité (68%) des individus ayant un déficit sévère du membre supérieur n'ont pas de PEM côté affecté (Hayward et al., 2017).

La présence ou l'absence de PEM en tant que reflet de la fonction de la voie cortico-spinale est un facteur explicatif du déficit moteur du membre supérieur après AVC. En effet, dans une population avec déficit sévère, la présence ou l'absence de PEM explique 58% de la variance du Fugl-Meyer du membre supérieur (Stinear et al., 2007).

La proportion de patients PEM- semble donc dépendre à la fois du délai post-AVC et de la sévérité du déficit moteur résiduel de la population étudiée.

2) Le seuil moteur (rMT)

Le seuil moteur mesuré au repos est la mesure quantitative la plus souvent reportée dans les études en TMS réalisées chez des patients post-AVC. D'après 2 revues de la littérature, aussi bien en phase précoce (< 3 mois) qu'en phase chronique (> 6 mois), le rMT ipsilésionnel est supérieur au rMT mesuré dans l'hémisphère contralésionnel ou chez des sujets sains (McDonnell & Stinear, 2017; Talelli et al., 2006). Certaines études longitudinales retrouvent toutefois une normalisation du rMT ipsilésionnel à distance de l'AVC (Swayne et al., 2008; Takechi et al., 2014). Cependant, dans ces études, les sujets inclus déficitaires initialement présentaient une bonne récupération motrice en phase chronique.

Par ailleurs, le rMT contralésionnel n'est pas significativement différent du rMT mesuré chez des sujets sains (effet estimé et IC95% = -0.09 [-0.24, 0.41], p=0.6) (McDonnell & Stinear, 2017).

Une récente revue systématique de la littérature a inclus 18 études (22 groupes de patients) ayant évalué la corrélation entre le rMT d'un muscle de la main ou de l'avant-bras et la fonction motrice du membre supérieur (Rosso & Lamy, 2018). Pour 18/22 groupes, la fonction motrice et le rMT étaient évalués au même point temporel. Aucune étude n'a évalué cette association en phase aiguë (< 7 jours). La corrélation entre le rMT et la fonction motrice était significative pour 12 groupes (67% des groupes). Cette revue suggère que le rMT explique en moyenne un tiers de la variance du score moteur. La valeur de la variance moyenne (R^2) a été obtenue à partir des coefficients de corrélation fournis par les différentes études. La plupart des études incluses dans cette revue sont détaillées dans la suite du paragraphe. Il existe donc une association entre le rMT ipsilésionnel et la fonction motrice : les patients avec un déficit moteur sévère ont un rMT plus élevé que les patients avec un déficit moteur moindre (Simis et al., 2016; Talelli et al., 2006).

Il faut noter que l'association entre le rMT ipsilésionnel et la fonction motrice a été étudiée dans des populations homogènes ou hétérogènes en termes de localisation de lésion, de délai post-AVC et de degré de sévérité de déficit moteur. L'association entre le rMT et la

fonction motrice pourrait être impactée par ces trois facteurs. Leur impact est détaillé dans la suite de cette section.

a) Impact du délai post AVC sur la relation entre le rMT et le déficit moteur

Deux études longitudinales permettent de comparer l'association entre la fonction motrice et le seuil moteur à **différents délais de l'AVC**. Chez 14 patients PEM+, à 1 mois environ de l'AVC, une association significative existe entre le rMT ipsilésionnel et la force maximale des fléchisseurs des doigts ($r=-0,712$), le Fugl-Meyer du membre supérieur (FM_MS) ($r=-0,684$) et le JTT affecté modifié ($r=-0,675$). A un an, l'association persiste avec le JTT ($r=-0,410$) et la force maximale des fléchisseurs des doigts ($r=-0,442$) mais plus avec le FM_MS ($r= -0,388$, $p=0,061$) (Takechi et al., 2014). Chez 10 patients, à moins d'un mois de l'AVC, une association existe entre le rMT et l'ARAT ($r=-0,720$) et le 9HPT ($r=-0,620$) (Swayne et al., 2008). Seule l'association avec le 9HPT ($r= -0,597$) est toujours significative à 3 mois, et seule l'association avec l'ARAT ($r= -0,837$) est significative à 6 mois. Cette différence est expliquée par les effets seuils différents des deux échelles motrices mais pourrait également être la conséquence d'un manque de puissance lié à la faible taille de l'échantillon.

Les nombreuses études transversales laissent penser que l'association entre le rMT ipsilésionnel et la fonction motrice est tout de même robuste à distance de l'AVC, malgré la variabilité des échelles cliniques utilisées. En phase subaiguë, avec imputation du rMT ipsilésionnel pour les patients PEM- (N=10/18 soit 56%), le rMT ipsilésionnel est significativement associé à l'ARAT ($r= - 0.541$) et au WMFT ($r= - 0.536$) (Veldema et al., 2018). En phase chronique, la corrélation est significative entre le rMT ipsilésionnel et la commande volontaire évaluée par l'échelle du Medical Research Council (sur 5 points) ($\rho = -0,436$) (Pennisi et al., 2002), une tâche de tapotement des doigts ($r=-0,59$ (Brouwer & Schryburt-Brown, 2006)) ($r= -0,69$ (Cakar et al., 2016)), la force maximale du premier interosseux dorsal (FDI) ($r=-0,54$), le Motor Activity Log ($r=-0,61$) et le Motricity index ($r=-0,48$) (Brouwer & Schryburt-Brown, 2006; Cakar et al., 2016).

Une étude n'a pas retrouvée de corrélation significative entre le rMT et le Fugl-Meyer du membre supérieur en phase chronique (Takeuchi et al., 2010). Cependant les résultats présentés vont à l'encontre de ce qu'on aurait pu attendre. En effet, la part de patients PEM-

(N=20/38 soit 53%) semble particulièrement importante pour un déficit moteur modéré du membre supérieur en phase chronique (score moyen au FM_MS > 42 (64% du score maximal)). Le score obtenu au Fugl-Meyer est présenté en pourcentage de score maximal (66 points) contrairement aux études précédemment citées. Il est tout de même envisageable de penser qu'en phase chronique, le rMT est davantage associé aux échelles de dextérité qu'à une échelle évaluant la récupération globale telle que le Fugl-Meyer. Un résultat similaire (corrélation non significative entre rMT et FM_MS) a été obtenu par une autre équipe chez 21 sujets à un an de l'AVC (Takechi et al., 2014).

Il est difficile de conclure quant à l'impact du délai post-AVC sur l'association entre le rMT et la fonction motrice. En effet, pour déterminer si cette association dépend du délai post-AVC, il faudrait moins d'hétérogénéité dans les scores moteurs utilisés. En effet, comparer la force ou la significativité d'une association entre le rMT et 2 échelles cliniques différentes, l'une évaluant la force ou la commande musculaire et l'autre évaluant la dextérité n'est pas cliniquement pertinent. L'utilisation d'un score moteur composite combinant plusieurs échelles évaluant les différentes modalités de la fonction motrice (la commande volontaire, la force maximale et la dextérité) pourrait palier cet écueil.

Néanmoins, la revue systématique récente sur le rMT a calculé la variance moyenne du score moteur expliqué par le rMT en phase aiguë et en phase chronique et conclue à la non influence du délai sur l'association entre le rMT et la fonction motrice (Rosso & Lamy, 2018).

b) Association entre rMT et fonction motrice dans des populations ayant un déficit moteur variable

Il est également intéressant de s'intéresser à l'**impact de la sévérité du déficit moteur** sur l'association entre le rMT et la fonction motrice. Chez des patients ayant un déficit léger (FM_MS = 51 en moyenne et tous capable de déplacer des cubes) en phase chronique et une lésion impactant ou non le cortex (Borich et al., 2015), il existe une corrélation entre le nombre de cubes déplacés par la main affectée (BBT) et le rMT ipsilésionnel ($r=-0,425$). Avec une population similaire de 35 patients (10° d'extension active du poignet et FM = 51.6 ± 7.9), le rMT explique 12% de la variance du FM_MS (Simis et al., 2016). Une étude a inclus, en plus des 35 patients présents dans l'étude de Simis et al. (2016), 20 patients plus déficitaires (FM_MS = 35.6 ± 22.9). La part de variance expliquée du FM_MS par le rMT est

passée de 12% à 32% (Thibaut et al., 2017). Ces résultats laissent penser que si on augmente l'étendue de sévérité, on augmente la part de variance du score moteur expliquée par le seuil moteur.

Excepté l'étude de Thibaut et al. (2017), ces études ont inclus des patients ayant un déficit moteur léger du membre supérieur. L'étude des patients ayant un déficit sévère est plus difficile étant donné la proportion importante de patients PEM- dans cette population et l'effet plancher de certaines échelles motrices de dextérité.

c) Impact de la localisation de la lésion sur la relation entre le rMT et le déficit moteur

Savoir si **la localisation de la lésion** impacte le seuil moteur et à fortiori l'association entre le seuil moteur et la fonction motrice est toujours débattu (Rosso & Lamy, 2018; Talelli et al., 2006). Cependant, une étude réalisée chez des patients faiblement déficitaire ($MRC \geq 4$) a montré une association entre le rMT et le 9HPT chez des patients ayant une lésion sous corticale de la voie pyramidale au niveau de la capsule interne ($N=13$, $r=0,55$) ou du pont ($N=10$, $r=0,67$). Cette association n'était pas significative en cas de lésion de M1 ($N=13$) ou de la région corticostriatale ($N=7$) (Liepert et al., 2005). Une lésion sous corticale en lésant les axones des fibres cortico-spinales gênerait davantage la transmission de l'impulsion magnétique qu'une lésion corticale.

En conclusion, globalement, même si la multiplicité des échelles cliniques utilisées rend difficile la généralisation des résultats, le seuil moteur semble être un facteur explicatif fiable de la fonction motrice du membre supérieur après AVC, indépendamment de la phase et de la sévérité du déficit moteur.

3) L'amplitude des PEM

La fonction de la voie cortico-spinale peut également être évaluée grâce à l'amplitude moyenne de plusieurs PEM recueillis à une seule intensité de stimulation supérieure au seuil moteur.

D'après une revue systématique récente, un AVC entraîne une réduction de l'amplitude des PEM du côté ipsilésionnel par rapport au côté contralésionnel quel que soit le délai post-AVC (McDonnell & Stinear, 2017).

La mesure de l'amplitude des PEM est par ailleurs largement utilisée pour évaluer les effets d'une intervention sur l'excitabilité cortico-spinale. L'association entre l'amplitude des PEM à une intensité de stimulation et la fonction motrice a moins été étudiée. Toutefois, il semble que plus le déficit moteur est sévère, plus faible est l'amplitude des PEM ipsilésionnels (Brouwer & Schryburt-Brown, 2006; Cakar et al., 2016; Liepert et al., 2005; Thickbroom et al., 2002).

a) Amplitude des PEM pendant une contraction tonique du muscle cible

La plupart des études ont mesuré l'amplitude des PEM d'un muscle sous contraction tonique (10 à 20% de la force maximale) chez des patients peu déficitaires. En phase précoce (< 2 mois après AVC), l'amplitude des PEM est associée à une tâche de tapotement de l'index ($r=0,59$) et à la force maximale du FDI ($r=0,76$) (Brouwer & Schryburt-Brown, 2006). Par ailleurs, chez 23 patients à un délai extrêmement variable d'un AVC sous cortical (entre 1 mois et 23 ans), l'amplitude des PEM est corrélée à la force maximale de serrage ($r=0,49$) mais pas à la dextérité mesurée par le score McCarron (Thickbroom et al., 2002). De la même façon, une étude sur 40 patients en phase chronique ayant eu un AVC lacunaire retrouve une association entre l'amplitude des PEM du court abducteur du pouce et la force mesurée par le MRC dans un des muscles de la main ($\rho = 0,505$) (Pennisi et al., 2002). Cette dernière étude présentait l'amplitude des PEM en fonction de la réponse musculaire maximale à une stimulation électrique (Mmax).

b) Amplitude des PEM mesurée dans un muscle au repos

Mesurer l'amplitude des PEM au repos permet d'inclure des patients plus déficitaires, incapables de tenir une contraction tonique d'un muscle intrinsèque de la main.

Liepert et al. (2005) retrouve une association en phase aiguë entre la fonction motrice mesurée par le 9HPT et l'amplitude des PEM chez des patients ayant une lésion sous-corticale de la voie cortico-spinale. L'association était significative pour une intensité de stimulation élevée (à 140% rMT : $r = -0,842$ et à 150% rMT : $r = -0,683$) dans le groupe ayant une lésion pontique et pour une intensité de stimulation proche du seuil (à 110% rMT : $r = -0,555$) dans le groupe ayant une lésion de la capsule interne (Liepert et al., 2005).

En phase chronique, Cakar et al. (2016) retrouve une corrélation entre l'amplitude des PEM recueillis à 120% du rMT (ou à une intensité supérieure si aucune réponse n'était évoquée à 120% rMT) et le motricity index ($r = 0,64$), la tâche de tapotement de l'index ($r = 0,73$) et le MAL ($r > 0,60$) (Cakar et al., 2016). Il faut cependant noter que les auteurs ont réalisé dans cette étude de multiples tests de corrélation sans ajuster le seuil de significativité.

De plus, Veldema et al. (2018) a mis en évidence une corrélation entre l'amplitude des PEM du court abducteur du pouce mesurée à 110% rMT et la dextérité (ARAT: $r = 0,49$, WMFT: $r = 0,48$ (cf. Figure 4-2)) chez des patients en phase subaiguë ayant une sévérité de déficit moteur variable. Cependant, cette association semble être influencée par l'imputation des données faite pour les patients PEM- et par un sujet ayant une valeur extrême d'amplitude des PEM. En effet, chez les 10 patients PEM- (soit 56%), la valeur de l'amplitude des PEM enregistrés sur le muscle affecté était fixée à 0 mV (Veldema et al., 2018) et l'association n'est plus significative si ces 10 patients PEM- sont exclus de l'analyse. En outre, sans le patient ayant une valeur extrême d'amplitude de PEM (amplitude PEM = 1,35 mV), l'association n'est plus significative non plus. Une étude longitudinale avec 24 patients ayant eu un AVC sous cortical vient confirmer ce dernier résultat négatif obtenu chez les patients PEM+. Chez les 11 patients PEM+, il n'y a pas d'association entre l'amplitude des PEM et la fonction motrice (JTT, force maximale de serrage de la main ou Fugl-Meyer) que ce soit à 1 mois ou à 1 an de l'AVC (Takechi et al., 2014).

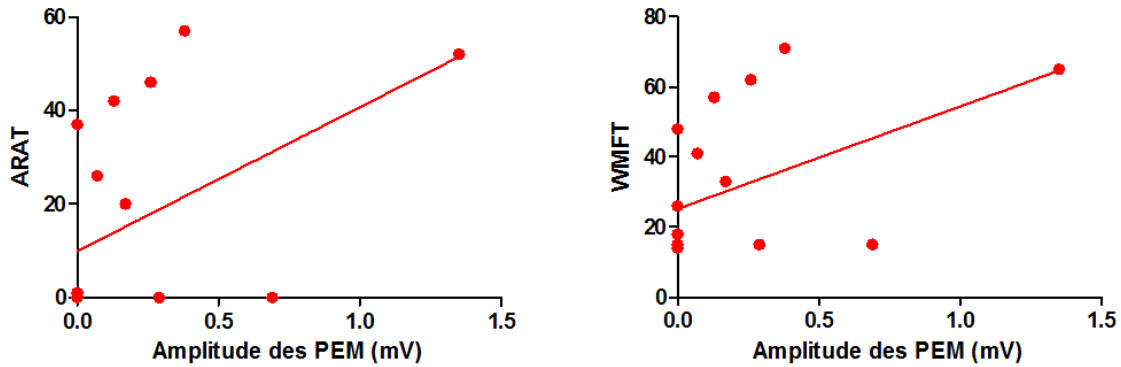


Figure 4-2 : Relation entre la fonction motrice et l'amplitude des PEM d'après les données individuelles.

A partir des données de (Veldema et al., 2018)

En conclusion, l'association entre l'amplitude des PEM et la fonction motrice semble être robuste même chez des patients peu déficitaires lorsque l'amplitude des PEM est mesurée sous contraction indépendamment du délai post-AVC. Lorsque l'amplitude des PEM est mesurée au repos, il n'y a pas d'association entre la fonction motrice et l'amplitude des PEM chez les patients les moins déficitaires. Attribuer une valeur de 0 mV à l'amplitude des PEM chez les patients PEM- permet de retrouver une association significative. Cela étant, l'association semble dépendre également de l'intensité de stimulation et de l'échelle motrice utilisées.

4) La latence des PEM

La latence des PEM ipsilésionnels est statistiquement augmentée par rapport à la latence des PEM du muscle controlatéral (McDonnell & Stinear, 2017).

Tout comme le rMT ou l'amplitude des PEM, la latence des PEM recueillis avec une orientation PA est associée à la fonction motrice. Cette association est significative en phase chronique. Il existe une corrélation négative entre le Fugl-Meyer et la latence des PEM de l'hémisphère ipsilésionnel, telle que les patients avec une latence comparable à l'hémisphère contralésionnel ont une meilleure fonction motrice que les patients avec une latence prolongée ($r = -0.77$) chez 9 patients avec un déficit moteur résiduel (Koski et al., 2007). Notons que les PEM ont été enregistrés avec le muscle cible de la main légèrement contracté, chez des patients ayant donc bien récupéré. La fonction motrice n'était associée à aucun autre paramètre électrophysiologique dans cette étude (rMT, amplitudes des PEM ou pente maximale de la courbe de recrutement). L'association entre la fonction motrice et plusieurs

paramètres électrophysiologiques dont la latence des PEM est également significative dans l'étude de Cakar et al. (2016). La latence des PEM enregistrés muscle cible au repos avec une orientation PA du courant est corrélée avec une tâche de tapotement de l'index ($r = -0,62$) et le Motor Activity Log ($r = -0,42$) (Cakar et al., 2016).

5) Les paramètres issus de la courbe de recrutement (IOC)

La plupart des études évaluant le lien entre fonction motrice post-AVC et paramètres de la courbe de recrutement (IOC) utilisent le coefficient directeur de la droite ayant le meilleur coefficient de fitting linéaire (et non sigmoïde) (cf. Figure 3-7 chapitre 3). Ce coefficient est la pente_{linéaire} de la courbe de recrutement. La pente_{linéaire} de l'IOC a été utilisée pour la première fois en 2005 pour mesurer l'excitabilité cortico-spinale chez 10 patients à 2 ans de leur AVC (Butler et al., 2005).

D'après une étude longitudinale ayant inclus des patients avec un déficit moteur de la main, la pente_{linéaire} de l'IOC du côté ipsilésionnel augmente au cours du temps les 6 premiers mois mais de façon non significative (à 2,7 jours de l'AVC : $13,5 \pm 10,8$, à 6 mois de l'AVC : $34,8 \pm 10,4$, $p = 0,055$) (Freundlieb et al., 2015).

La corrélation entre la valeur de la pente_{linéaire} de l'IOC (avec une transformation logarithmique) et la fonction motrice de 9 patients à plus de 4 mois de l'AVC est significative (force de serrage maximale ($R^2 = 0.81$), 9HPT ($R^2 = 0.51$)) (Ward et al., 2007). Ces patients avaient tous une lésion sous corticale et un déficit moteur initial et deux d'entre eux avaient parfaitement récupéré (9HPT ratio = 1). De plus, il existe une association entre le degré d'activation de différentes régions motrices mesuré en IRMf et la valeur de la pente. Plus la pente était plate, plus les patients recrutaient des aires motrices secondaires lors d'un mouvement volontaire (Ward et al., 2006).

De la même façon, une étude sur 7 patients en phase chronique avec un déficit moteur variable a trouvé une corrélation significative entre la pente_{linéaire} de l'IOC et la force maximale de préhension de la main ($r = 0.94$, $p = .004$) en excluant 1 patient PEM- (Lindberg et al., 2007). De plus, la pente_{linéaire} était plus faible chez les patients avec une dégénérescence wallérienne importante.

D'après une étude longitudinale, l'association entre la pente_{linéaire} de l'IOC - moindre du côté ipsilésionnel - et la fonction motrice (ARAT et 9HPT) varie au cours du temps, cf.

Figure 4-3). Cette association n'est significative qu'en phase aiguë chez 10 patients post-AVC (M1 lésé chez 4/10 patients). A 6 mois, les patients avaient tous bien récupéré (Swayne et al., 2008).

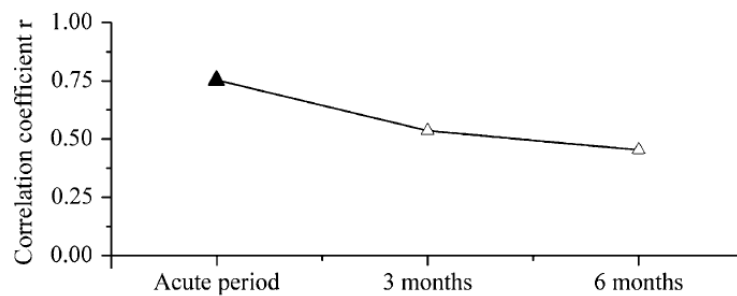


Figure 4-3 : Evolution du coefficient de corrélation entre la pente_{linéaire} de l'IOC et la fonction motrice en fonction du temps.

La corrélation significative est représentée avec un symbole rempli ($p < 0,05$).

Adaptée de (Swayne et al., 2008)

Par ailleurs, la pente_{linéaire} est extrêmement corrélée à la pente maximale de la courbe sigmoïde générée lorsque les données sont analysées avec une régression sigmoïde ($r=0,9$) (Massie & Malcolm, 2012). De plus, la pente_{linéaire} et la pente maximale sont corrélées avec la fonction motrice ($r=0,5$) mesurée avec le Fugl-Meyer du membre supérieur dans une population de 25 patients ayant un déficit léger (mean \pm sd (min-max) FM_MS = 45 ± 13.5 (17–61)). La pente globale de la fonction sigmoïde (m) est également corrélée à la pente linéaire ($r=0,5$), à la pente maximale ($r=0,5$) et au Fugl-Meyer ($r=0,4$). Cette étude renseigne sur le lien entre deux paramètres issus de la courbe de recrutement analysée avec une fonction sigmoïde (la pente globale et la pente maximale), la pente_{linéaire} et la fonction motrice (cf. Tableau 4-1).

Certaines études n'utilisent ni la pente_{linéaire}, ni les paramètres issus de la courbe sigmoïde mais l'aire sous la courbe (AUC). Afin de ne pas avoir à utiliser des paramètres estimés par une régression linéaire ou sigmoïde, l'AUC est calculée à l'aide de la méthode des trapèzes. Aucune étude n'a évalué l'association entre l'AUC et la fonction motrice du membre supérieur après AVC.

	Pente globale (m)	Pente maximale (PS)	Amplitude maximale (AMPmax)	Aire sous la courbe (AUC)	S ₅₀	X intercept	Fonction motrice
Pente _{lin}	0,5	0,9					0,5
Pente globale (m)		0,5	NC	NC	NC	NC	0,4
Pente maximale (PS)			NC	NC	NC	NC	0,5
Amplitude maximale (AMPmax)				NC	NC	NC	NC
Aire sous la courbe (AUC)					NC	NC	NC
S ₅₀						NC	NC
X intercept							NC

Tableau 4-1 : Matrice de corrélation entre les différents paramètres issus des courbes de recrutement linéaire et sigmoïde et la fonction motrice.

Les coefficients de corrélation de Pearson sont présentés. NC : valeur non connue. A partir des données de (Massie & Malcolm, 2012)

Dans le chapitre 3, les différents paramètres issus de la courbe de recrutement ont été présentés. Tout comme la pente globale m et la pente maximale (PS), l'amplitude maximale (AMP_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC) reflètent l'excitabilité cortico-spinale. Le lien entre ces différentes variables n'a que peu été étudié jusqu'à ce jour, rendant difficile le choix du paramètre à utiliser pour évaluer l'excitabilité cortico-spinale. L'étude du degré d'association entre plus de deux variables peut être évalué simultanément grâce à une analyse en composante principale.

Nous présenterons dans la première étude de ce manuscrit le lien existant entre les différents paramètres issus d'une courbe sigmoïde de recrutement dans une population de sujets sains et de patients après AVC.

En conclusion, les résultats présentés dans cette partie témoignent d'une association entre certains paramètres électrophysiologiques quantitatifs et la fonction motrice. Ces paramètres sont le seuil moteur, la pente linéaire ou la pente maximale de la courbe de recrutement, l'amplitude et la latence des PEM. Cette association est prépondérante avec le seuil moteur et dans les populations qui présentent un déficit moteur résiduel. En effet, l'absence d'association entre ces paramètres et la fonction motrice peut s'expliquer par l'absence de persistance de déficit moteur dans la population étudiée ou bien par la faible taille de l'échantillon.

Par ailleurs, le lien entre ces différentes variables n'a que peu été investigué. Savoir si ces paramètres sont des facteurs explicatifs de la fonction motrice indépendants les uns des autres reste à déterminer.

B. Les mesures acquises en IRM corrélées au déficit moteur du membre supérieur

L'intégrité anatomique et fonctionnelle du système moteur est capitale pour une bonne fonction du membre supérieur. C'est pourquoi l'imagerie cérébrale est un outil de choix pour mettre en évidence des biomarqueurs capables d'expliquer la sévérité du déficit moteur, grâce à l'IRM anatomique et à l'IRM fonctionnelle. Dans ce chapitre, je me restreindrai à l'analyse de la littérature des marqueurs que nous avons choisis dans le deuxième article de ma thèse pour lesquels la littérature est la plus consistante : (i) l'intégrité des faisceaux de substance blanche, et (ii) les activations des cortex moteurs primaires.

1) Les marqueurs anatomiques structurels

a) Le volume de la lésion

Il est désormais admis que l'intensité du déficit moteur du membre supérieur post-AVC est indépendant du volume de la lésion cérébrale (Page et al., 2013; Sterr et al., 2014). Le volume de la lésion est d'avantage associé à la sévérité globale de l'AVC évaluée par le NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), sachant que cette relation est moindre en cas de leucoaraïose importante (Boyd et al., 2017).

En revanche, la localisation de la lésion cérébrale impacte le déficit moteur du membre supérieur post-AVC et notamment l'atteinte du faisceau cortico-spinal ipsilésionnel (Park et al., 2016). L'atteinte des fibres motrices transcalleuses semble également impliquée dans le déficit moteur après AVC (Stewart et al., 2017a).

b) Le faisceau cortico-spinal

L'intégrité des faisceaux de substance blanche est mesurée grâce à des images pondérées en diffusion. L'imagerie par tenseur de diffusion fournit des informations directionnelles sur la propagation des molécules d'eau au sein d'un tissu et est donc largement utilisée pour évaluer l'orientation et l'intégrité des faisceaux de substance blanche après AVC.

Les paramètres de diffusion sont le coefficient de diffusion apparent, la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité axiale, radiale ou moyenne, le nombre et le volume des fibres. Parmi ces mesures, la FA est le paramètre le plus fréquemment utilisé. C'est une mesure non spécifique qui indique la directionnalité des faisceaux (Auriat et al., 2015). Une baisse de la FA est engendrée par la lésion elle-même, la dégénérescence axonale et l'altération de la myéline. L'impact de l'AVC sur les faisceaux de substance blanche peut être évalué en comparant les valeurs ipsilésionnelles du faisceau cortico-spinal (FCS) aux valeurs contralésionnelles ou bien aux valeurs mesurées chez des sujets sains. Un ratio ou une mesure d'asymétrie peut également être utilisé pour quantifier l'intégrité du FCS (Park et al., 2013).

La littérature liant l'atteinte du FCS et le déficit moteur post-AVC est riche, mais aussi complexe pour deux raisons principales.

Premièrement, l'AVC engendre une atteinte focale et également des dommages à distance de la lésion par dégénérescence wallérienne. La complexité de la littérature vient donc en partie du fait que certaines équipes se sont attachées à mesurer l'atteinte directe du faisceau cortico-spinal (atteinte focale directement engendrée par la lésion), alors que d'autres ont plutôt étudié l'atteinte à distance en aval de la lésion (en mesurant les paramètres de diffusion dans les pédoncules cérébraux par exemple) ou finalement, ont mesuré la FA sur le faisceau entier, mélangeant les deux effets.

Deuxièmement, les techniques d'analyse et les paramètres de l'intégrité du FCS sont divers. Les deux méthodes les plus utilisées pour l'analyse des faisceaux sur des cartes de diffusion sont l'analyse par régions d'intérêt (ROI) et la tractographie (cf. Figure 4-4). La tractographie peut se faire dans l'espace natif du sujet ou en utilisant un template.

- **L'analyse par ROI** est une méthode simple, dans laquelle un emplacement stratégique (d'une seule coupe ou en 3D) (cf. Figure 4-4A) dans une certaine structure cérébrale est choisi pour étudier ses caractéristiques structurelles. Les paramètres de diffusion (FA, diffusivité moyenne, etc.) sont étudiés au sein de cet emplacement, lieu de passage du faisceau étudié comme par exemple le bras postérieur de la capsule interne pour le faisceau pyramidal. Mais c'est aussi la méthode utilisée pour étudier la dégénérescence wallérienne. Dans ce cas, la ROI est positionnée dans les pédoncules cérébraux.

- **L'étude d'un faisceau entier ou tractographie** est une méthode plus complexe, qui consiste en la modélisation d'un faisceau, grâce aux processus mathématiques de suivi des fibres (cf. Figure 4-4B). Contrairement à l'analyse par ROI, la tractographie fournit une vision plus globale de l'ensemble du faisceau sans différencier les effets de la lésion au niveau du site lésionnel et à distance.

Ainsi, je vais d'abord exposer l'état de l'art sur l'atteinte du FCS liée à la dégénérescence wallérienne, puis sur l'atteinte globale du FCS.

- **Quantification de la dégénérescence wallérienne du FCS ipsilésionnel par analyse d'une région d'intérêt (ROI)**

La dégénérescence wallérienne est un processus biologique de dégénérescence de la partie distale de l'axone déconnectée physiquement du corps cellulaire du neurone suite à une lésion (Waller, 1850). La dégénérescence wallérienne survient dans les jours qui suivent la lésion et se manifeste par la désintégration des éléments constitutifs du cyto-squelette du neurone et mène à la fragmentation de l'axone. La dégénérescence de l'axone est suivie par la dégradation de la gaine de myéline et l'élimination des débris cellulaires par les macrophages (Vargas & Barres, 2007).

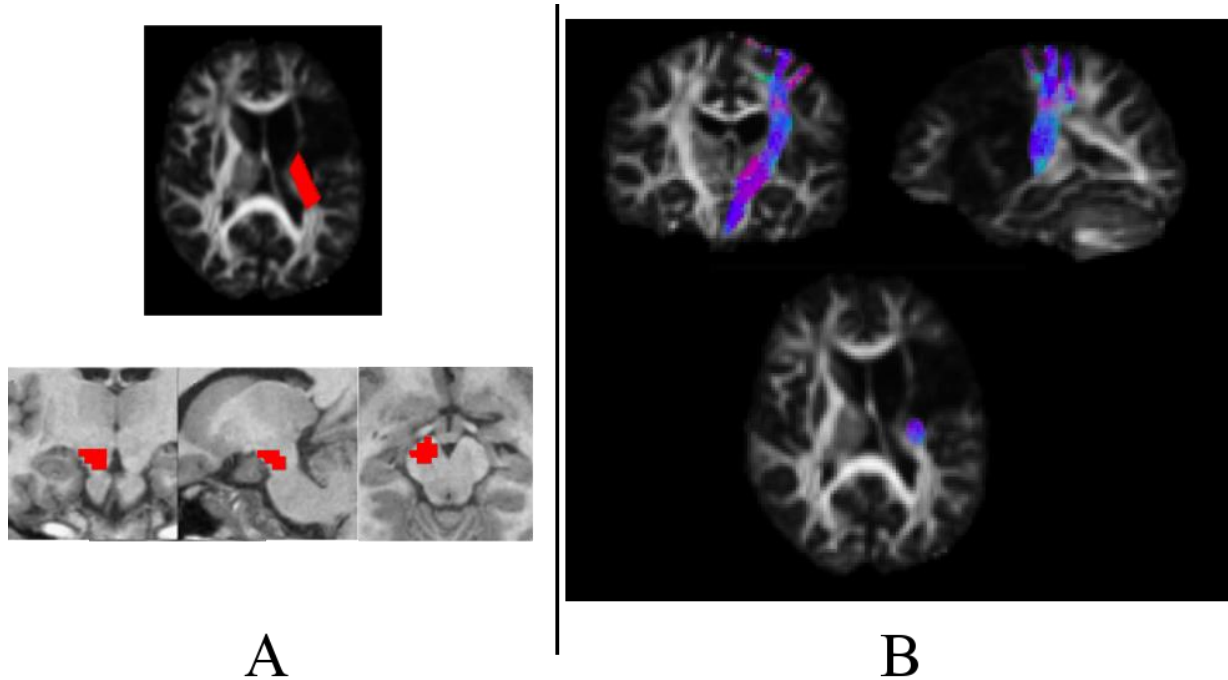


Figure 4-4 : Deux techniques d'analyse du faisceau cortico-spinal.
 A) Analyse par région d'intérêt (ROI). En haut, la ROI est placée sur le bras postérieur de la capsule interne sur une coupe horizontale superposée à une carte de FA. En bas, la ROI est placée au niveau du pédoncule cérébral sur 3 coupes (frontale, sagittale et horizontale de gauche à droite) superposées à une image en T2. B) Reconstruction du FCS entier ou tractographie, vues frontale, sagittale et horizontale. Adaptée de (Moulton, 2019; Thomalla et al., 2004).

La dégénérescence wallérienne se manifeste par une modification des paramètres de diffusion, notamment par une baisse de la FA dans le FCS ipsilésionnel en aval de la lésion (Thomalla et al., 2004). Les résultats divergent concernant le délai d'apparition d'une réduction de la FA dans les pédoncules cérébraux (Puig et al., 2010; Thomalla et al., 2004). En revanche, les études transversales réalisées ultérieurement (au-delà de 1 mois après AVC) s'accordent sur le fait que la réduction de la FA du FCS ipsilésionnel liée à la dégénérescence wallérienne est présente en phases subaiguë et chronique (Liang et al., 2007; Pierpaoli et al., 2001; Werring et al., 2000). Une étude longitudinale chez 9 patients a mis en évidence au niveau du pont une réduction prononcée de la FA dans le mois suivant l'AVC, une réduction plus faible mais significative entre 1 et 3 mois post-AVC et une stabilisation au-delà de 3 mois post-AVC (Yu et al., 2009).

- **Quantification de l'atteinte du FCS ipsilésionnel dans son ensemble par tractographie**

Les études ayant utilisé la tractographie pour déterminer la FA dans le FCS retrouvent également une réduction de l'intégrité du FCS à différents délais post-AVC (Lin et al., 2018; Lindenberg et al., 2012; Park et al., 2013; Radlinska et al., 2010; Vargas et al., 2013).

La tractographie permet de visualiser si un faisceau est reconstructible ou non et ainsi de classier/séparer les patients en fonction de la possibilité ou non de reconstruire le FCS par exemple (Cho et al., 2007; Jang et al., 2014; Lindenberg et al., 2010).

Pour ce type d'analyse, il est donc important de considérer si la lésion chevauche, voire interrompt le FCS ou pas. L'analyse séparée des patients ayant ou non une lésion impactant le FCS révèle des différences de FA du FCS entre les deux groupes. En effet, le ratio de FA est significativement inférieur chez les patients ayant une lésion de la voie pyramidale (N=12) par rapport aux patients n'ayant pas de lésion de la voie pyramidale (N=6) ou par rapport à des sujets sains (Radlinska et al., 2010). Une réduction de la FA ipsilésionnelle est observée en phase chronique chez 15 patients ayant tous une lésion impactant le FCS (Lindenberg et al., 2012).

- **Association entre la fonction motrice et l'atteinte du FCS ipsilésionnel quel que soit la technique d'analyse utilisée**

De nombreuses études ont mis en évidence une association entre l'intégrité du FCS ipsilésionnel et la fonction motrice du membre supérieur affecté après AVC : plus la fonction motrice est déficitaire, plus la FA du FCS ipsilésionnel est réduite (ou le ratio entre l'hémisphère ipsilésionnel et l'hémisphère contralésionnel est faible ou l'asymétrie entre les 2 hémisphères est importante). La relation entre l'atteinte du FCS et la fonction motrice a été étudiée à des phases différentes en fonction des auteurs, en utilisant des échelles pour évaluer la fonction motrice et des méthodes d'analyse de la FA variables. La figure ci-après illustre l'hétérogénéité des méthodes utilisées (cf. Figure 4-5 page suivante).

Figure 4-5 (page suivante): Relation entre l'intégrité du faisceau cortico-spinal (FCS) et la fonction motrice.

Les études sont placées sur la figure en fonction des échelles motrices utilisées (axe des ordonnées) et du délai post-AVC (axe des abscisses). Sont présentés pour chaque étude le nombre de sujets inclus (N), la localisation de la lésion (C : corticale, SC : sous-corticale), la sévérité du déficit moteur des patients inclus (L : déficit léger, M : déficit modéré, S : déficit sévère), la valeur du coefficient de corrélation, la méthode d'analyse de la FA du FCS (FA : fraction d'anisotropie, ROI : région d'intérêt, PLIC : bras postérieur de la capsule interne, M1 : cortex moteur primaire, PMD : cortex prémoteur dorsal) et l'échelle motrice utilisée (FM_MS : Fugl-Meyer, section du membre supérieur, mGS : maximal grip strength, WMFT . Wolf Motor Function Test, SC : score composite).

Une même étude étudiant une population à deux instants différents ou avec deux échelles différentes est représentée avec la même couleur.

Certains auteurs considèrent le déficit moteur comme une variable qualitative ordinale (déficit léger, modéré ou sévère par exemple). L'association entre la fonction motrice et l'intégrité du FCS est telle qu'il existe une différence statistiquement significative entre deux groupes ayant une sévérité de déficit moteur différente. Par exemple, un groupe de patients ayant un déficit sévère de la main affectée a une réduction de la FA du FCS ipsilésionnel plus importante que le groupe ayant un déficit modéré à 3 semaines post-AVC (Rosso et al., 2013) et au-delà de 3 mois post-AVC (Song et al., 2012). Dans une autre étude, les patients sont séparés en 3 groupes en fonction des faisceaux moteurs reconstruits par tractographie. Le groupe 1 chez qui les fibres pyramidales et motrices alternatives ont pu être reconstruites a une fonction motrice meilleure et moins d'asymétrie du FCS que le groupe 2 chez qui seules les fibres alternatives ont pu être reconstruites. Le groupe 3 chez qui aucune fibre motrice n'a pu être reconstruite a une fonction motrice davantage altérée que les groupes 1 et 2 (Lindenberg et al., 2010).

Néanmoins, dans la plupart des études, la fonction motrice est considérée comme une variable quantitative continue.

Passée la première semaine, la FA du FCS ipsilésionnel est significativement corrélée au ratio de la force maximale des fléchisseurs des doigts quel que soit la technique d'analyse utilisée pour extraire la FA ($\rho > 0,7$ à 3 semaines après l'AVC) (Rosso et al., 2013; Vargas et al., 2013). Cette association persiste à 6 mois post-AVC ($\rho = 0.82$) (Rosso et al., 2013). A 30 jours post-AVC, le score moteur du NIHSS (items 5a, 5b, 6a, et 6b additionnés) corrèle avec la FA du FCS ipsilésionnel ($r = -0.69$) ou le ratio de FA ($r = -0.79$) (Puig et al., 2010).

En phase chronique, la dextérité du membre supérieur affecté mesurée à l'aide d'un score composite chez 10 patients peu déficitaires est également positivement corrélée à l'intégrité du faisceau cortico-spinal ipsilésionnel (Schaechter et al., 2009). Cette analyse, réalisée sans a priori de régions (voxel based analysis) révèle également que d'autres régions ipsi (prémotrices) ou contralésionnelles (notamment le FCS dans la portion de la capsule interne) sont associées au déficit moteur.

L'équipe de Lindenberg a publié deux études dont les résultats divergent concernant l'association entre la FA du FCS et la dextérité mesurée avec le WMFT, en phase chronique. Dans la première étude, la FA du FCS a été extraite au sein de la capsule interne et

l'asymétrie de FA du FCS corrèle avec la dextérité ($r=-0,71$) (Lindenberg et al., 2010) (cf. Figure 4-6).

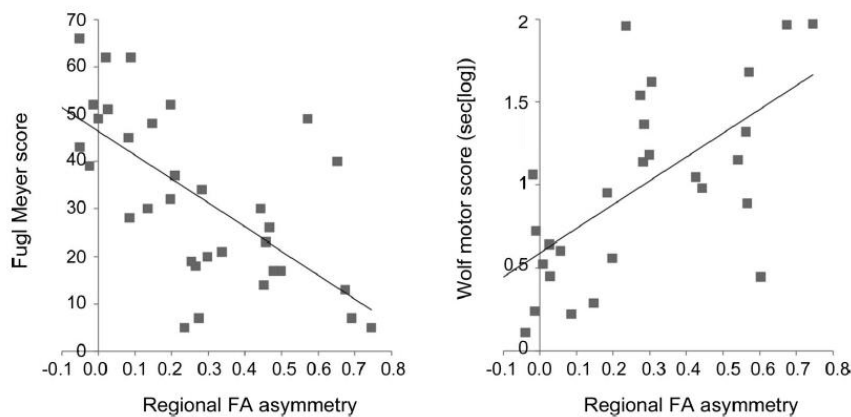


Figure 4-6 : Nuage de points et droite de régression entre l'asymétrie de FA mesurée dans le bras postérieur de la capsule interne (analyse par ROI) et A) le FM et B) le WMFT chez des patients en phase chronique. Adaptée de (Lindenberg et al., 2010).

Par ailleurs, cette étude souligne le rôle des fibres motrices alternatives dans la récupération de la motricité post-AVC chez les patients les plus déficitaires. La fonction motrice du membre supérieur des patients chez qui les fibres motrices alternatives ont pu être reconstruites était meilleure que celle des patients chez qui ces fibres ne pouvaient être reconstruites. Dans la seconde étude, la FA a été extraite par tractographie dans les fibres pyramidales et dans les fibres motrices alternatives de façon séparée. Ni la FA des fibres pyramidales ipsilésionnelles, ni la FA des fibres motrices alternatives ne corrèle avec la dextérité contrairement à la FA des fibres transcalesuses (Lindenberg et al., 2012). La divergence des résultats pourrait provenir de la différence de méthode employée au sein des deux études ou bien de la différence de taille d'échantillon (35 sujets inclus dans l'étude publiée en 2010 et 15 sujets dans l'étude publiée en 2012).

L'importance des fibres motrice alternatives est étayée par l'existence d'une corrélation significative entre la FA des fibres cortico-spinales issues du cortex prémoteur dorsal (PMd) ($r=0,72$) et la force de serrage de la main affectée. La corrélation entre la FA des fibres issues de M1 et la force de serrage de la main est également significative ($r=0,87$). La FA de la portion du FCS issue de M1 et la FA de la portion du FCS issue du cortex PMd sont deux facteurs indépendants expliquant plus de 80% de la variance du ratio de la force de serrage chez 13 patients en phase chronique (Schulz et al., 2012). Il n'y avait pas

d'association significative entre la FA des fibres issues du cortex PMv ou de l'aire motrice supplémentaire et la fonction motrice.

Une étude avec 82 patients à plus de 3 mois de l'AVC appuie l'association entre la fonction motrice et l'intégrité du FCS avec une corrélation significative entre le ratio de FA du FCS et la commande motrice volontaire de différents groupes musculaires ou le stade de récupération de la motricité de Brunnstrom ($r=0,7$) (Jang et al., 2014). L'association entre le ratio de FA du FCS et la commande volontaire est supérieure pour les muscles du membre supérieur ($r \geq 0,7$) que pour les muscles du membre inférieur ($0,4 < r < 0,6$) confirmant le rôle majeur du FCS dans la commande motrice volontaire du membre supérieur.

Il existe donc une corrélation entre l'atteinte du FCS et différentes mesures de déficiences évaluant soit la force pure, soit la dextérité, soit la récupération globale du membre supérieur. Par ailleurs, le choix de la méthode utilisée pour extraire la FA dans le FCS ipsilésionnel (analyse par ROI, tractographie) ne semble pas influencer la corrélation existant entre la fonction motrice et l'intégrité du FCS (Park et al., 2013; Vargas et al., 2013).

- **Quantification de l'atteinte directe du FCS par la lésion et association avec la fonction motrice : les mesures de charge lésionnelle (« overlap » entre la lésion et le FCS)**

Puisque le FCS est associé à la fonction motrice, quantifier la part du FCS ipsilésionnel directement touchée par la lésion est une alternative à la mesure de l'intégrité du FCS. En phase chronique, le pourcentage de FCS touché par la lésion est corrélé à la fonction motrice du membre supérieur évaluée par le WMFT (Sterr et al., 2014, 2010) ou par le score de Fugl-Meyer du membre supérieur (Zhu et al., 2010). Globalement, plus les fibres de FCS ipsilésionnel sont épargnées par la lésion, meilleure est la fonction motrice du membre supérieur.

- **Une atteinte du FCS contralésionnel ?**

Certains auteurs retrouvent également une association entre la fonction motrice et l'intégrité du faisceau cortico-spinal contralésionnel (Borich et al., 2012a, 2012b; Schaechter et al., 2009). Schaechter n'explique pas clairement l'origine de la différence existant entre le FCS contralésionnel des patients post AVC et celui des sujets sains appariés en âge, en sexe et en latéralité. Ce faisceau jouerait un rôle dans la récupération motrice post-AVC. Les études

chez l'animal témoignent d'une réorganisation de la matière blanche bilatérale après AVC. Même si les atteintes liées à l'AVC sont majoritairement localisées dans l'hémisphère lésé, ces résultats laissent penser que les remaniements liés à la récupération motrice post-AVC impliquent bien les 2 hémisphères.

c) Le corps calleux

En considérant leur rôle dans la modulation de l'activité des aires motrices corticales, les connexions transcalleuses pourraient également être impliquées dans la fonction motrice post-AVC (Lindenberg et al., 2012; Wang et al., 2012).

Une lésion au moins en partie corticale engendre une dégénérescence wallérienne des fibres transcalleuses. Les portions du corps calleux présentant une réduction de la FA diffèrent en fonction des auteurs. Chez des patients ayant eu un AVC cortico-sous-cortical, une réduction de l'intégrité des fibres transcallosales les plus antérieures (sections I, II et III de la classification de Witelson) est observée à partir de 10 semaines après AVC (Gupta et al., 2006) et en phase chronique après AVC (Stewart et al., 2017a, 2017b). En phase chronique, Lindenberg rapporte une réduction de l'intégrité des fibres transcalleuses reliant les 2 cortex moteurs primaires après AVC (40% de lésions touchant le cortex) par rapport à des sujets sains (Lindenberg et al., 2012). Une réduction des fibres reliant les cortex sensoriels primaires a également été retrouvée chez des patients après AVC mais la localisation des lésions n'est pas précisée (Borich et al., 2012b).

Tout comme le FCS ipsilésionnel, l'intégrité des fibres transcalleuses est associée à la fonction motrice du membre supérieur. Cette association entre le FM_MS et l'intégrité des fibres transcalleuses motrices ($\rho = 0,35$) a été retrouvée dans des populations de patients hétérogènes en terme de localisation de lésion et de sévérité du déficit moteur (Mang et al., 2015; Stewart et al., 2017a). Cette association avec le Fugl-Meyer ne persiste pas si l'analyse est faite séparément pour les patients présentant un déficit sévère ou léger (Borich et al., 2012a; Stewart et al., 2017b). En revanche, l'intégrité des **fibres prémotrices** transcallosales est associée aux performances de préhension mesurée avec des paramètres cinématiques chez les patients présentant un déficit léger (Stewart et al., 2017b).

En conclusion, il semble donc que l'association entre l'intégrité des faisceaux de substance blanche (FCS et corps calleux) et la fonction motrice varient en fonction des études. Pour le corps calleux, l'association est d'autant plus marquée que la population est hétérogène en terme de sévérité de déficit moteur. La localisation de la lésion (corticale, sous-corticale ou mixte) ne semble pas avoir d'impact sur l'association mais les données sont insuffisantes pour conclure.

2) Les marqueurs en IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf) mesure les variations de flux sanguin cérébral au cours du temps à partir du signal BOLD (blood oxygen level dependent). Le signal BOLD mesure indirectement l'activité des neurones à travers la quantité de désoxyhémoglobine présente dans le tissu cérébral. Le signal BOLD peut être acquis au repos ou lors d'une tâche. Par ailleurs, l'analyse du signal peut se faire au sein d'une région prédéfinie ou bien au sein d'un réseau de connectivité fonctionnelle. Nous ne présenterons pas les études de connectivité fonctionnelle synthétisées dans la revue publiée en 2013 (Rehme & Grefkes, 2013).

L'étude du mouvement volontaire après un AVC par IRMf est un challenge en particulier chez les patients présentant un déficit moteur sévère. Chez ces patients, des synergies motrices, des mouvements miroirs et des mouvements de tête accompagnent le mouvement volontaire et parasitent l'acquisition des données au point de rendre parfois le signal inexploitable. Ces difficultés engendrent souvent un biais de sélection dans les études cliniques amenant à exclure les patients les plus déficitaires (Calautti & Baron, 2003).

La résolution temporelle élevée de l'IRMf a tout de même permis de montrer les modifications de la localisation et de l'intensité de l'activité cérébrale secondaires à un AVC au repos et lors d'une tâche. Nous présenterons dans ce paragraphe le lien existant entre la fonction motrice et les activations cérébrales liées à la réalisation d'un mouvement volontaire de la main affectée.

Chez un sujet sain ou lors d'un mouvement de la main saine après AVC, les principales aires cérébrales activées lors d'un mouvement volontaire sont le cortex sensitivomoteur primaire controlatéral au mouvement, le cortex prémoteur controlatéral, le cervelet ipsilatéral et les AMS bilatérales. Après AVC, la réalisation d'un mouvement volontaire de la main affectée active ces mêmes aires mais également d'autres aires cérébrales

motrices ipsilatérales (contralésionnelles) et non motrices (cf. Figure 4-7A) (Calautti & Baron, 2003; Cramer et al., 1997; Feydy et al., 2002; Ward et al., 2003b). Autrement dit, le recrutement des aires cérébrales lors d'un mouvement volontaire de la main affectée est plus étendu et plus intense et signerait un effort accru chez les patients après AVC pour une même tâche motrice. Les études longitudinales indiquent que l'activation des aires motrices controlatérales (ipsilésionnelles) augmente au cours du temps chez les patients qui récupèrent (Feydy et al., 2002; Ward et al., 2003a).

L'index de latéralité (LI) mesure la latéralisation de l'activité cérébrale selon la formule suivante au sein d'une région prédéfinie au cours d'une tâche de la main affectée :

$$LI = \frac{(\text{activité ipsilésionnelle} - \text{activité contralésionnelle})}{(\text{activité ipsilésionnelle} + \text{activité contralésionnelle})}$$

Cet index varie entre -1 et +1 lorsque l'activation est entièrement localisée côté ipsilatéral au mouvement (contralésionnel) ou côté controlatéral au mouvement réalisé, respectivement (Cramer et al., 1997).

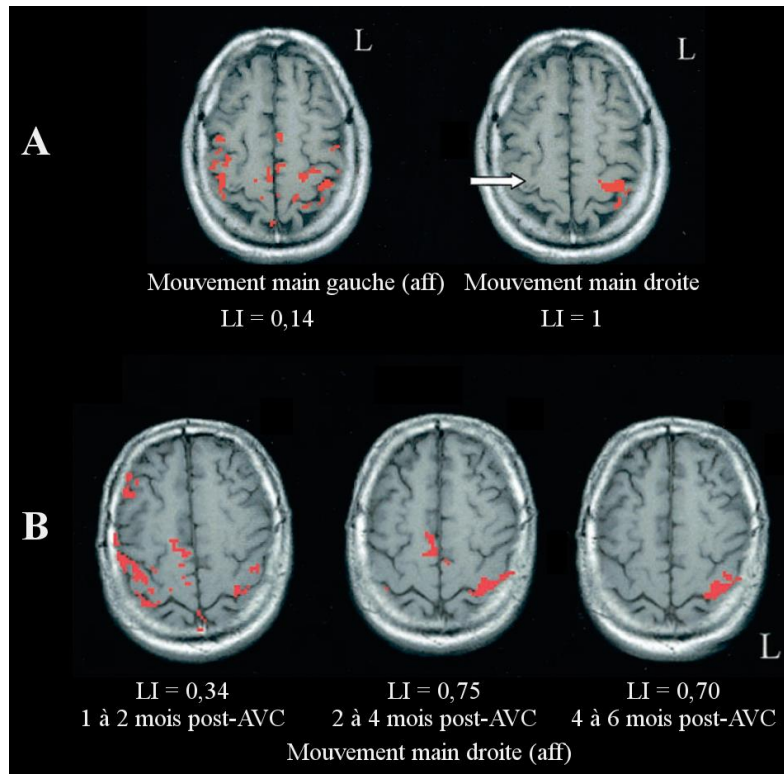


Figure 4-7 : Latéralisation de l'activation cérébrale au cours d'une tâche motrice.

A) Comparaison entre l'activation corticale au cours d'une tâche de la main droite et de la main gauche (affectée) 1 mois après l'AVC chez un sujet ayant une lésion droite (lésion fronto-insulaire et gyrus précentral). La flèche blanche indique la lésion. B) Evolution de l'activation corticale au cours du temps lors d'une tâche motrice de la main droite affectée chez un patient ayant une lésion gauche (corona radiata, noyaux caudé et lenticulaire). Les index de latéralité indiqués sur la figure sont mesurés au sein du cortex sensitivomoteur primaire. Adaptée de (Feydy et al., 2002)

Lors d'un mouvement de l'index affecté, les patients après AVC ont un index de latéralité significativement moins élevé que les sujets sains (Carey et al., 2002; Cramer et al., 1997; Stinear et al., 2007) dans le cortex sensitivomoteur primaire. Cela étant, la figure ci-dessous illustre la variabilité des index de latéralité chez les patients, certains d'entre eux (probablement ceux avec la meilleure fonction motrice) ayant un index de latéralité comparable aux sujets sains (Calautti & Baron, 2003)(cf. Figure 4-8).

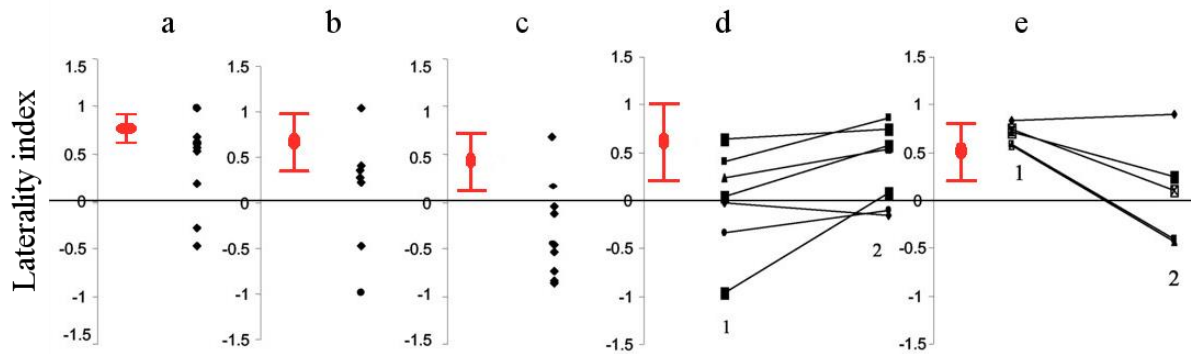


Figure 4-8: Index de latéralité dans le cortex sensitivomoteur primaire ou dans l'hémisphère entier chez des patients ayant eu un AVC.

Les index de latéralité calculés dans le cortex sensitivomoteur primaire (a, b, c et d) et dans l'hémisphère (e) sont issus des études transversales de (Cramer et al., 1997) (a), (Pineiro et al., 2001) (b), and (Carey et al., 2002) (c) et longitudinales de (Marshall et al., 2000) (évaluation quelques jours puis 3 à 6 mois après l'AVC) (d) et (Calautti et al., 2001) (évaluation en moyenne 2 mois puis 8 mois après AVC) (e).

Pour chaque étude, les données individuelles des patients sont présentées en noir et les valeurs des sujets sains sont présentées en rouge (moyenne ± 1 déviation standard). Adaptée de (Calautti & Baron, 2003).

La récupération motrice est d'autant plus importante que le transfert d'activation vers l'hémisphère contralésionnel est moindre (Calautti et al., 2001). Cela est en accord avec la corrélation négative qui existe entre la fonction motrice mesurée par l'ARAT et l'activation de M1 contralésionnel pendant une tâche visuomotrice de serrage isométrique de la main normalisée sur la force maximale (Ward et al., 2003b) : plus M1 contralésionnel est activé, moins la fonction motrice est préservée. Une tâche analogue sera utilisée dans l'étude présentée en deuxième partie sur les facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur post-AVC.

Johansen Berg et al.(2002) a mis en évidence une corrélation négative entre le déficit moteur évalué par un temps de réaction à une tâche de mouvements des doigts et l'index de latéralité de M1 ($r = -0,79$) chez 10 patients en phase subaiguë et chronique ayant eu une lésion sous corticale (Johansen-berg et al., 2002). De même, Calautti et al. (2007) a montré une corrélation significative entre l'index de latéralité pondéré dans M1 ($\rho = -0,61$) et S1 ($\rho = -0,42$) et la performance motrice mesurée avec un ratio de tapotement des doigts (Calautti et al., 2007). Plus l'activation était latéralisée côté contralésionnel, moins la performance motrice était bonne. Cette association significative est valable quel que soit le délai post-AVC (Calautti et al., 2010)

L'index de latéralité renseigne sur la balance entre les 2 hémisphères mais pas sur la quantité d'activation dans chaque hémisphère ni sur le niveau réel de significativité dans les clusters activés (Calautti & Baron, 2003). Ainsi, l'index de latéralité est souvent utilisé comme critère de jugement dans les études interventionnelles pour quantifier la récupération motrice (Boyd et al., 2017). Plus la récupération motrice est importante, plus l'index de latéralité se normalise. L'index de latéralité a été utilisé comme critère de jugement principal dans l'étude PAS_AVC dont les données pré interventionnelles sont présentées en deuxième partie de ce manuscrit.

En conclusion, la fonction motrice du membre supérieur est liée à différents paramètres acquis en imagerie. Même si les techniques d'analyse diffèrent, l'intégrité du faisceau cortico-spinal ipsilésionnel mesurée avec l'imagerie de diffusion est un facteur explicatif robuste du déficit moteur, retrouvé dans de nombreuses études. L'intégrité du corps calleux et la latéralisation de l'activation corticale au cours d'une tâche motrice semblent également être associées au déficit moteur. Peu d'études ayant combiné ces variables associées au déficit moteur, il est difficile de savoir si chacune d'elle explique indépendamment une part propre du déficit moteur.

3) L'évaluation multimodale

Seulement quelques études ont utilisé une évaluation multimodale combinant la neuroimagerie et la TMS pour étudier les facteurs explicatifs du déficit moteur. Une telle évaluation permet notamment de déterminer la part de variance du déficit moteur expliqué par les différentes variables.

Stinear et al. (2007) a montré l'intérêt de combiner la tractographie du faisceau cortico-spinal et la TMS pour expliquer le déficit moteur du membre supérieur chez 21 patients en phase chronique ayant un déficit sévère suite à un AVC touchant ou non le cortex moteur primaire. La TMS a permis de répartir les patients en deux groupes PEM+ et PEM-. La présence ou l'absence de PEM expliquait 58% de la variance du FM_MS. La part de variance expliquée par le modèle augmentait de façon statistiquement significative et atteignait 70% lorsque la FA du FCS était ajoutée (asymétrie dans le bras postérieur de la capsule interne). La localisation (cortex moteur primaire lésé ou non) et le côté de la lésion, le

délai post-AVC et l'âge n'expliquaient pas le déficit moteur (Stinear et al., 2007). Les mêmes résultats ont été obtenus dans une population en phase subaiguë avec un déficit moteur variable. Vingt patients (sur les 36 initialement inclus) ne présentaient pas de critères d'exclusion à la TMS et 5 d'entre eux n'avaient pas de PEM du côté ipsilésionnel. Sur les nombreux paramètres recueillis (données cliniques, électrophysiologiques, IRM anatomique et fonctionnelle), seules deux mesures ont été retenues par le modèle de régression multiple comme facteurs explicatifs indépendants du déficit moteur : la présence ou l'absence de PEM et l'intégrité du FCS ipsilésionnel. Ces deux mesures expliquent 71% de la variance du FM_MS (Burke et al., 2014). Aucune de ces deux études n'a évalué le pouvoir explicatif de mesures électrophysiologiques quantitatives telles que le seuil moteur ou l'amplitude des PEM sur le déficit moteur du membre supérieur.

Une étude a cherché à expliquer la dextérité manuelle chez des patients en phase chronique ayant un déficit moteur léger suite à un AVC en mesurant le seuil moteur et des données d'IRM anatomique : le volume de fibres transcallosales sensorimotrices et l'épaisseur du gyrus précentral. Le seuil moteur et l'épaisseur du gyrus précentral expliquent à eux deux et de façon indépendante 38% de la variance du box and blocks test (Borich et al., 2015). L'intégrité du faisceau cortico-spinal n'a pas été évaluée dans cette étude. La même équipe a montré que la fonction motrice était également expliquée par l'intégrité du faisceau cortico-spinal, l'intégrité des fibres transcallosales antérieures et une mesure d'inhibition transcallosale (du cortex contralésionnel vers M1 ipsilésionnel). Ces trois variables mesurées associées à l'âge, au délai post-AVC et au volume de la lésion expliquent 71% du WMFT et 84% du Fugl-Meyer (Mang et al., 2015).

Ces études démontrent l'utilité de combiner la neuroimagerie à la TMS ou aux données cliniques pour mieux comprendre les mécanismes liés à la persistance du déficit moteur du membre supérieur après AVC. Exceptée celle de Burke et al. (2014), les études citées dans ce paragraphe utilisent une régression linéaire multiple en forçant les variables désirées. Il serait intéressant d'évaluer la part de variance du déficit moteur sans a priori en combinant des variables électrophysiologiques quantitatives telles que le rMT et/ou l'amplitude des PEM à des données cliniques et d'imagerie structurelle et fonctionnelle.

~

Pour résumer, de nombreux paramètres sont liés au déficit moteur du membre supérieur post-AVC. Au sein des marqueurs neurophysiologiques, le seuil moteur, l'amplitude et la latence des PEM et certains paramètres de la courbe de recrutement sont corrélés à la fonction motrice. Des mesures structurelles et fonctionnelles acquises en IRM sont également associés à la fonction motrice. L'intégrité microstructurelle du faisceau cortico-spinal ipsilésionnel et du corps calleux sont aussi des facteurs explicatifs de la fonction motrice du membre supérieur. Les résultats plutôt homogènes varient tout de même en fonction de la sévérité du déficit moteur, de la localisation de la lésion et des délais auxquels les patients sont examinés.

Par ailleurs, peu d'études ont étudié le lien entre les différents paramètres associés à la fonction motrice. Une évaluation multimodale associée à une analyse statistique sans a priori permet de déterminer quels facteurs expliquent la variance de la fonction motrice résiduelle après AVC.

Deuxième partie: Travaux de thèse

Chapitre 5: Première étude :

Redondance entre les différents paramètres issus de la courbe de recrutement des potentiels évoqués moteurs chez les sujets sains et après AVC

Redundancy among parameters describing the input-output relation of motor evoked potentials in healthy subjects and stroke patients

A. Préambule à l'étude

La TMS est largement utilisée pour comparer l'excitabilité cortico-spinale entre différents groupes de sujets, entre différentes conditions ou bien avant/après une intervention. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, la réalisation d'une courbe de recrutement permet de caractériser le recrutement des motoneurons de façon plus riche, précise, globale que la mesure de l'amplitude des PEM recueillie à une seule intensité de stimulation. Dans les études ayant analysé les courbes de recrutement avec une fonction sigmoïde, les paramètres extraits des données fittées sont différents en fonction des études. Certaines études utilisent la pente maximale, d'autres la pente globale, d'autres l'aire sous la courbe, ou encore la S_{50} . La première étude de ma thèse vise à élucider les relations existant entre les différents paramètres extraits de la courbe de recrutement fittée par une fonction sigmoïde mais également la relation entre ces paramètres et l'amplitude des PEM recueillie à une seule intensité de stimulation.

Quelques notions de mathématiques sont nécessaires pour comprendre l'importance de l'étude présentée. Les 3 paramètres de la fonction sigmoïde : l'amplitude maximale des PEM, la S_{50} et la pente globale sont censés être parfaitement indépendants les uns des autres. En revanche, par leur définition et la formule mathématique qui en découle, il est logique que la pente maximale et le seuil théorique soient liés à certains des 3 paramètres de base. Par exemple, une augmentation de la pente globale et /ou de l'amplitude maximale des PEM résulte(nt) en une augmentation de la pente maximale. Une augmentation de la S_{50} (décalage vers la droite) et/ou de la pente globale résulte(nt) en une augmentation du seuil théorique ($X_{intercept}$).

La question de savoir si tous ces paramètres représentent le même processus ou différents aspects de l'excitabilité cortico-spinale n'a que peu été étudiée. Afin de clarifier les relations existant entre ces 5 paramètres mais également afin de savoir si ces paramètres apportent une valeur ajoutée à la mesure de l'amplitude des PEM recueillie à une seule intensité, une analyse en composante principale a été réalisée auprès de 2 populations.

L'analyse en composante principale (ACP) est une méthode de statistique descriptive multidimensionnelle visant notamment à réduire un nombre élevé de données initiales en un nombre moindre de composantes principales. C'est cette application de l'ACP que nous avons utilisé pour calculer le score moteur composite de la deuxième étude de ce manuscrit. Pour

cette première étude, nous avons également utilisé l'ACP mais pas de la même façon. Nous avons utilisé le graphique des variables élaboré par ACP. L'interprétation de ce graphique, guidée par un certain nombre d'indicateurs numériques permet de comprendre la structure des données initiales. Contrairement à la matrice de corrélation qui renseigne sur le lien existant entre des variables 2 à 2, l'ACP permet d'analyser simultanément le lien entre plus de 2 variables. La représentation graphique donne une vision instantanée du lien entre les différents paramètres extraits de la courbe de recrutement et l'amplitude des PEM recueillis à une intensité de stimulation.

Les analyses ont été faites dans un premier temps chez une population de sujets sains, seul l'hémisphère dominant ayant été analysé. Etudier une telle population permet d'obtenir des résultats non biaisés par une quelconque pathologie. Analyser dans un deuxième temps les résultats auprès d'une population de patients ayant été victimes d'un AVC permet d'étudier l'impact de la lésion cérébrale sur les liens existant entre les différentes variables électrophysiologiques recueillies.

Les données des patients inclus dans cette étude sont extraites d'une étude interventionnelle (PAS_AVC) et ont toutes été recueillies avant le début de l'intervention. Les données des sujets sains sont extraites d'une étude ancillaire à PAS_AVC visant à évaluer l'effet d'une seule session de différentes interventions sur l'excitabilité cortico-spinale et dont les résultats n'ont pas été publiés à ce jour.

B. Article publié dans *Frontiers in Neurology*

Redundancy among parameters describing the input-output relation of motor evoked potentials in healthy subjects and stroke patients

Claire Kemlin¹, Eric Moulton¹, Sara Leder², Marion Houot³, Sabine Meunier¹, Charlotte Rosso^{1,2}, Jean-Charles Lamy^{1*}

¹ Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris, France

² APHP, Urgences Cérébro-Vasculaires, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

³ AP-HP, Institute of Memory and Alzheimer's Disease (IM2A), Centre of excellence of neurodegenerative disease (CoEN), ICM, CIC Neurosciences, Department of Neurology, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Jean-Charles Lamy and Charlotte Rosso have made an equal contribution.

*** Correspondence:**

Jean-Charles Lamy : jeancharles.lamy@gmail.com

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation, input-output curve, corticospinal excitability, motor evoked potentials, stroke

Original Research Article

Word count = 2689 words

3 figures, 3 tables and 2 Supplementary Material (1 figure and 1 table)

ABSTRACT

Background: Transcranial magnetic stimulation (TMS) is widely used to probe corticospinal excitability through Motor Evoked Potential (MEP) amplitude measurements. The input-output (I/O) curve is a sigmoid-shaped relation between the MEP amplitude at incremented TMS intensities. The aim of this study was to examine the relationships between seven parameters derived from the sigmoid function.

Methods: Principal Component Analysis and Spearman's rank correlation matrices were used to determine if the seven I/O curve parameters capture similar or, conversely, different aspects of the corticospinal excitability in 24 healthy subjects and 40 stroke survivors with a hand motor impairment.

Results: Maximum amplitude (MEP_{max}), peak slope, area under the I/O curve (AUC), and MEP amplitude recorded at 140% of the resting motor threshold showed strong linear relationships with each other ($\rho > 0.72$, $p < 0.001$). Results were found to be similar in healthy subjects and in both hemispheres of stroke patients. Our results did not support an added benefit of sampling entire I/O curves in both healthy subjects and stroke patients, with the exception of S_{50} , the stimulus intensity needed to obtain half of MEP_{max} amplitude.

Conclusions: This demonstrates that MEP elicited at a single stimulus intensity allows to capture the same characteristics of the corticospinal excitability as measured by the AUC, MEP_{max} and the peak slope, which may be of interest in both clinical and research settings. However, it is still necessary to plot I/O curves if an effect or a difference is expected at S_{50} .

INTRODUCTION

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is widely used to probe corticospinal excitability in both healthy subjects and in a broad range of neuropsychiatric conditions. A common approach from basic research to pivotal clinical trials is to compare recruitment curves of TMS-induced motor evoked potentials (MEPs) between groups of subjects or before and after different types of interventions aimed at promoting brain plasticity (i.e., pharmacotherapy or non-invasive brain stimulation).

The input-output (I/O) relation in the corticospinal pathway is assessed by plotting MEP amplitude *vs.* stimulus intensity and fitting the data with the following sigmoid function equation (1–4): $MEP(s) = MEP_{max}/(1 + \exp^{m(S_{50}-s)})$, where $MEP(s)$ is the MEP amplitude at the stimulation intensity s , MEP_{max} is the maximum MEP amplitude, S_{50} is the stimulus intensity needed to obtain 50% of MEP_{max} amplitude, and m is the slope parameter of the sigmoid function, i.e., the global slope of the function (Figure 1). Three additional parameters can be derived from the I/O curve: (1) the peak slope (PS), i.e., the instantaneous slope of the ascending limb of the curve at S_{50} , which reflects the recruitment gain of motoneurons and is given by the formula: $PS = m \times MEP_{max}/4$, (2) the x-intercept (X_{int}) of the tangent at S_{50} , and (3) the area under the I/O curve (AUC) usually calculated using the trapezoidal area method (5).

To date, the inter-dependency between all these parameters are not fully understood. Indeed, although the PS depends on both m parameter and MEP_{max} , it does not mean these three parameters are correlated together. Same for X_{int} , which depends on m parameter and S_{50} . The question arises whether these variables capture similar or, conversely, different aspects of the corticospinal excitability and if so, how each of them relates to one other. To clarify the interdependency between these parameters, we estimated I/O curves from the dominant hemisphere of healthy volunteers and performed Principal Component Analyses (PCA) in addition to correlation matrices to summarize the most important linear relationships between variables. PCA is a tool capable of summarizing the most important linear relationships between variables and computing synthetic variables from the original variables named principal components (PCs). PCA provides a visual and geometric representation of the correlation matrix (6,7). In a second step, to test whether our results could be extrapolated to patients suffering from neurological conditions, we performed the same analyses on data collected in both the affected and unaffected hemispheres of stroke patients given that this

population represents the most frequent brain damaged disease worldwide. Indeed, the sigmoid function has been previously shown to be a reliable method to plot IO curve in stroke patients (4).

MATERIAL AND METHODS

Subjects

Data were extracted from a parallel study (Core protocol: NCT 02284087) and were collected before the intervention stage of the study. The study was approved by the appropriate legal and ethical authority (CPP Ile de France VI – Pitié-Salpêtrière) in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

Inclusion criteria for healthy participants were (1) no history of neurological or psychiatric disorders, (2) Mini-Mental State Examination ≥ 27 , (3) age older than 18 years, (4) no contraindications to TMS and, (5) no use of psychoactive medication or recreational drugs.

Patients were recruited according the following inclusion criteria: (1) ischemic stroke > 1 month old, (2) no history of psychiatric disorders as determined through an interview by a trained neurologist, (3) Mini-Mental Status Examination ≥ 27 , (4) age older than 18 years, (5) no contra-indications for TMS, and (6) presence of an upper-limb deficit (Fugl-Meyer assessment scale for upper extremity without reflex activity items < 60) with some preserved hand movement (maximum finger flexors voluntary contraction > 0 Newton).

All subjects were tested with the Edinburgh handedness inventory (EHI) with a cut-off of 0.2 to be considered as right-handed (8,9).

TMS evaluation

Subjects were comfortably seated. Surface EMGs were recorded from the first dorsal interosseous (FDI) muscles of both hands at rest, in a belly-tendon montage using Ag/AgCl surface electrodes (Kendall, Chicopee, MA). EMG signals were amplified ($\times 1000$), filtered with a band pass of 0.02 - 2kHz (Digitimer D360, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK), digitalized at 5kHz via a Power 1401 data acquisition interface (Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK) and stored for *offline* analysis with the Signal software (version 5.02a, Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK). Anatomical T1-weighted Magnetic

Resonance images were entered into a computerized frameless stereotaxic system (Brainsight2, Rogue Research, Inc., Montreal, Canada). MEPs were elicited using a MAGSTIM 200² stimulator (Magstim, Dyfed, UK) connected to a figure-of-eight-shaped coil with an internal wing diameter of 7 cm. The handle of the coil was held pointing posterolaterally in order to induce a current in the brain from the posterior-lateral to the anterior-medial (PA) orientation. The coil was first held tangentially to the scalp over the presumed hand knob area as determined by the anatomical 3D reconstruction of each participant's brain. The optimal coil position was then determined as the site where TMS at a suprathreshold intensity consistently produced the largest MEPs in the contralateral FDI muscle. The coil position was continuously monitored using a neuronavigation system to ensure its constant position over the “hotspot” tangentially to the head surface. TMS pulses were delivered at 0.2 Hz. The resting motor threshold (rMT) was defined in both hemispheres as the minimum stimulation intensity needed to elicit recordable MEPs in the relaxed FDI of >50 μ V in 5 out of 10 consecutive trials (10).

To sample the I/O curve, eight MEPs were collected at each stimulus intensity ranging from 80% to 180% rMT (or until the maximum stimulator output was reached) in an incremental order with steps of 10% rMT according to the IFCN guidelines (10). Individual MEP trials were examined *offline* and those showing voluntary EMG activity in the 100 ms prior to stimulus artefact resulting in MEP amplitude facilitation (> 2 SD of mean MEP amplitude without EMG) were discarded and peak-to-peak MEP amplitudes were measured in the remaining trials (11).

This procedure was carried out in the dominant hemisphere of healthy subjects and in both the affected and unaffected hemispheres in stroke patients. The following seven electrophysiological parameters were computed *offline* using GraphPad Prism software (version 6.05) for subsequent statistical analysis: MEP_{max} , S_{50} , m , PS , X_{int} , AUC and MEP amplitude at 140% rMT derived from the I/O curve (IO140) according to the IFCN recommendations (12). The coefficients of fitting (R^2) of the I/O curve were also calculated.

Statistical analysis

To examine the relationships between the seven different electrophysiological variables, Principal Component Analysis (PCA) were performed separately for the dominant hemisphere of the healthy subjects and for each hemisphere of stroke patients with the seven electrophysiological variables (6,7). Additional PCAs were computed by including MEP amplitude sampled at five other stimulus intensities (110%, 120%, 130%, 150% and 160% rMT) to assess whether results obtained at IO140 could be extrapolated to other intensities.

Because of the non-normal distribution of the data, as assessed by Shapiro–Wilk’s tests, Spearman’s rank coefficient matrices were used to examine relationships between electrophysiological variables. Confidence intervals were obtained through bootstrapping with 5000 iterations (13).

Furthermore, we tested the absence/presence of multicollinearity to demonstrate equivalence. To that purpose, the variance inflation factor (VIF) was computed using JASP (Version 0.8.6, Amsterdam, The Netherlands). By convention, multicollinearity is considered present if the VIF of one variable is higher than 10 (14).

Wilcoxon paired signed-rank tests were employed to assess statistical differences in I/O curve parameters between hemispheres in stroke patients.

P-values for each correlation matrix were adjusted using the Benjamini-Hochberg method (15). Statistical analyses were performed using R software, (Version 3.5.0), package FactoMineR for the PCA (6).

RESULTS

Twenty-four healthy participants (10 females (41.7%)), median age: (29 years [Q1: 25th percentile -Q3: 75th percentile: 27-31], min-max: 22-65 years) and forty stroke patients (14 females (35%), median age: (63 years [57-71], min-max: 33-82), median time since stroke: 106 days [48 – 276], min-max: 31-1764) with upper limb motor impairment were enrolled in the study.

All subjects but two healthy participants and one patient, were right-handed. Table 1 summarized the characteristics of the patients.

Electrophysiological parameters in the 24 healthy subjects are summarized in Table 2 and in supplementary figure 1.

The first two principal components explained 79% of the total variance of the seven electrophysiological variables (Figure 2A) in healthy subjects. MEP_{max} , PS, AUC and IO140 showed strong positive correlations with each other. Figure 2A showed that the arrows of these 4 variables clustered together and the Spearman's rank coefficients in the correlation matrix were above 0.7 indicating high positive correlation (16). Nevertheless, all of these 4 variables were independent from S_{50} since (i) the arrow of the PCA was perpendicular to others and, (ii) the correlations were not significant. Because X_{int} and m were not well explained by the two first principal components, their relation with the other variables could not be interpreted from the correlation circle.

Electrophysiological parameters in 40 stroke patients are summarized in Table 3 and in supplementary figure 1. MEPs could not be elicited in the affected hemisphere of seven patients (11%). As expected, all electrophysiological parameters strongly differed between the unaffected and the affected hemispheres (Table 3).

The first two principal components of the PCA explained 86% of the total variance of the seven electrophysiological variables in the unaffected hemisphere and 84% in the affected hemisphere in stroke patients (Figure 2B and 2C). Despite striking differences between I/O parameters of the affected and unaffected hemispheres, MEP_{max} , PS, AUC and IO140 strongly intercorrelated, regardless of the hemisphere considered (Figure 2B and 2C). However, the correlations between these 4 parameters were even stronger when considering the affected

hemisphere ($\rho > 0.9$) than the unaffected one ($\rho > 0.7$). Moreover, S_{50} was independent from the four correlated variables. Only interpretable in the unaffected hemisphere, X_{int} was highly correlated with S_{50} . The slope, m , was not interpretable by the first two principal components in either hemisphere.

In addition, although the time post stroke ranged from 48 to 276 days, there was no correlation between this delay and the I/O parameters for both the affected and unaffected hemispheres. Similarly, the I/O parameters did not differ according to the stroke location (subcortical or cortico-subcortical location).

The variance inflation factor (VIF) is reported for each I/O parameter in the healthy subjects, unaffected and affected hemispheres of the stroke patients in Supplementary Table 1. For each population, the VIF was above 10, indicating multicollinearity for the same four variables as the PCA: IO140, MEP_{max} , PS and AUC. However, it confirmed that the S_{50} was independent and showed also that m and X_{int} were not highly correlated.

Interestingly, in healthy subjects and stroke patients (unaffected hemisphere), the relationships between the seven electrophysiological variables were similar for MEP amplitudes ranging from 120% to 160% rMT but not when MEP were collected at 110% rMT (Figure 3).

DISCUSSION

There are two new findings in our results. (1) Four I/O curve-derived parameters, namely MEP amplitude recorded at 140% rMT, MEP_{max} , PS and AUC, were clustered in healthy participants independently from S_{50} . (2) Despite brain damage, I/O curve-derived parameters were similarly clustered and thus intercorrelated in both hemispheres of stroke patients independently from the time post-stroke or the lesion location.

One could expect that adding parameters from the I/O curve (e.g., MEP_{max} , PS and AUC) to a single measure of MEP amplitude collected at a given intensity (140% rMT) would provide further information when assessing corticospinal excitability. However, this notion is challenged by the high degree of correlation found between MEP_{max} , PS and AUC from the I/O curve and MEP amplitude at 140% rMT. Additionally, this relationship exists when MEPs are collected between 120% and 160% rMT; this means that the AUC, MEP_{max} and PS can be dropped when measuring MEPs at those intensities.

It is worth noting that the four correlated variables, in fact, reflect the excitability of the entire corticomotoneuronal pathway, from the cortical cells to the motoneuron pool including spinal interneuronal relays (1,17). More specifically, MEP_{max} reflects the maximum corticospinal output from the TMS pulse whereas PS represents its gain (18). A good correlation between these two variables was expected since PS is proportional to MEP_{max} (see Introduction). This was also expected for AUC, which is seen as a surrogate marker of the overall corticospinal output and is derived from the gradual summation of outputs as inputs increase. Its value should therefore also strongly relate to the maximum output (i.e., MEP_{max}) (5,19–21).

In stroke patients, despite the striking differences between hemispheres (22), the four aforementioned variables also intercorrelated as in healthy subjects regardless of the hemisphere considered. This suggests that collecting few MEPs at a given stimulus intensity is sufficient to capture the characteristics of the corticospinal excitability measured by the AUC, MEP_{max} and the peak slope after stroke. Moreover, this method of assessing corticospinal excitability requires fewer pulses and is thus by far much faster than sampling the full I/O curve, which may be useful in a clinical setting or in research protocols when accounting for patient fatigue (23) or the short-lived aftereffects of an intervention.

Importantly, even if these four variables are highly intercorrelated, our results do not imply that interventions (i.e., pharmacotherapy, non-invasive brain stimulation, etc...) will affect all of these parameters similarly. For example, it has been shown that low and high frequency rTMS exerts a more complex influence on cortical network excitability, as assessed by an I/O curve, than simple inhibitory and facilitatory effects, usually assessed with MEP amplitudes collected at a single intensity (24). Similarly, GABA_A agonists selectively decreases MEP amplitude only in the high-intensity part of the I/O curve (25,26), suggesting that I/O curves can still be collected in interventional studies. Furthermore, we found that S_{50} is independent from the four other variables. This finding was foreseen since S_{50} is one parameter that reflects the intensity of the TMS output while others relate to amplitude. Indeed, the S_{50} parameter is necessary to induce a MEP amplitude equidistant between resting motor threshold and MEP_{max} . This amplitude is commonly used to assess the effect of an intervention on corticospinal excitability or to explore intracortical circuits using paired-pulses paradigms (i.e., short interval intracortical inhibition or intracortical facilitation).

Finally, using a single stimulus intensity does not allow the operator to know how large is the portion of the motoneuronal pool activated. However, as displayed in Figure 3, these relationships were identical with MEPs collected at other stimulation intensities ranging from 120% to 160% rMT (i.e., when late I-waves are recruited) but not at 110% rMT (i.e., when early I-waves are elicited) (27). Since late I-waves but not the I₁ wave show different sensitivity to several interventions (27), it may still be useful to collect I/O curve when early I-waves are thought to mediate the effects of a specific intervention.

Considering the short interstimuli interval (5 seconds), the incremental order of stimulus intensity may induce a hysteresis effect with a systematic rightward shift of the I/O curve (28). However, the effect of the stimulation intensity order is controversial (29). Indeed, we had chosen the incremental order to limit MEP amplitude variability.

Our study has several limitations. First, we did not study the test-retest reliability of each metric of the I/O curve, which can be another deciding factor beyond redundancy to determine which variable to drop. However, in previous studies, the intraclass coefficients of the IO parameters for the FDI muscle has been shown to be good to excellent (> 0.6), indicating a good reliability in healthy subjects (3,30) and in stroke patients (31). How our results obtained in healthy subjects and stroke patients can be extrapolated to other neurological conditions still need to be determined especially in diseases associated with

motoneuronal loss such as amyotrophic lateral sclerosis. Second, healthy controls were younger than stroke patients. Nevertheless, the goal of the study was not to compare them but to extrapolate the results from one population to another. Third, we only use the sigmoid function and not other equations for fitting the IO curve, as it has been shown to best fit the IO relationship (1,32). Indeed, our R^2 values were excellent in both healthy subjects and stroke patients. Finally, given that our parameters were collected at rest only, we cannot extrapolate our observations to data collected under an active condition.

CONCLUSION

We examined the relationship between I/O curve parameters and MEP amplitude recorded at a single intensity. Although I/O curve analysis can convey some additional information, our results did not overall support an added benefit of sampling entire recruitment curves in both healthy subjects and stroke patients, except if an effect or a difference is expected at S_{50} . However, to what extent our results rely on individual characteristics in neuronal function or anatomy such as the number or the coherence of corticospinal tract fibers is not clear and unknown. Nevertheless, this finding may raise doubts about the pertinence of systematically acquiring such measurements, especially in both clinical and research settings.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author Contributions

JCL and CR were involved in the conception and the design of the project. They also participated in the data collection with EM, SL and CK. CK has analysed the data with MH and drafted the manuscript with CR and JCL. SM was involved in the interpretation of the results and has revised it critically for important intellectual content. EM, native English speaker, has also proofread the text.

Funding

This work was supported by the ANR through the “Investissements d’avenir” program under reference ANR-10-IAIHU-06 and by Air Liquide. The Philips foundation granted part of the salary of EM. The funding sources were only involved in the financial support for the conduct of the research.

Acknowledgments

We thank Sophien Mehdi for technical assistance. We thank the Centre d’Investigation Clinique (CIC) for Neurosciences at the ICM (CHU Pitié-Salpêtrière Hospital).

REFERENCES

1. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* [Internet]. 1997;114(2):329–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/PL00005641>
2. Capaday C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. 1997;74:201–18.
3. Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Reliability of the input-output properties of the corticospinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods*. 2001;112(2):193–202.
4. Massie CL, Malcolm MP. Considerations for stimulus-response curves in stroke: an investigation comparing collection and analysis methods. *Int J Neurosci*. 2012;123(3):1–26.
5. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(2):333–42.
6. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *J Stat Softw* [Internet]. 2008;25(1):1–18. Available from: <http://www.jstatsoft.org/v25/i01>
7. Kassambara A. Practical Guide To Principal Component Methods in R: PCA, M (CA), FAMD, MFA, HCPC, factoextra. Vol. 2. STHDA; 2017.
8. Edlin JM, Leppanen ML, Fain RJ, Hackländer RP, Hanaver-Torrez SD, Lyle KB. On the use (and misuse?) of the Edinburgh Handedness Inventory. *Brain Cogn*. 2015;94:44–51.
9. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97–113.
10. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research

application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2015;126(6):1071–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>

11. Ward NS, Newton JM, Swayne OBC, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*. 2006;129(3):809–19.
12. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen L, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic TMS: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858–82.
13. Bishara AJ, Hittner JB. Confidence intervals for correlations when data are not normal. *Behav Res Methods*. 2017;49(1):294–309.
14. Draper NR, Smith H. *Applied regression analysis*. Vol. 326. John Wiley & Sons; 2014.
15. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* [Internet]. 1995;57(1):289–300. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2346101>
16. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied statistics for the behavioral sciences*. 1988;
17. Petersen NT, Pyndt HS, Nielsen JB. Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2003;152(1):1–16.
18. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: Neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(8):1641–59.
19. Talelli P, Waddingham W, Ewas A, Rothwell JC, Ward NS. The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res*. 2008;186(1):59–66.
20. Singh AM, Neva JL, Staines WR. Acute exercise enhances the response to paired associative stimulation-induced plasticity in the primary motor cortex. *Exp Brain Res*. 2014;232(11):3675–85.

21. Potter-Baker KA, Varnerin NM, Cunningham DA, Roelle SM, Sankarasubramanian V, Bonnett CE, et al. Influence of corticospinal tracts from higher order motor cortices on recruitment curve properties in stroke. *Front Neurosci.* 2016;10(MAR):1–17.
22. Buetefisch CM, Revill KP, Haut MW, Kowalski GM, Wischnewski M, Pifer M, et al. Abnormally reduced primary motor cortex output is related to impaired hand function in chronic stroke. *J Neurophysiol.* 2018;
23. Kukke SN, Paine RW, Chao C-C, de Campos AC, Hallett M. Efficient and reliable characterization of the corticospinal system using transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014;31(3):246–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24887609> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4744647>
24. Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res.* 2008;187(2):207–17.
25. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2000 May;111(5):794–9.
26. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol.* 2015 Oct;126(10):1847–68.
27. Di Lazzaro V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013;(7):1–9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2013.00018/abstract>
28. Möller C, Arai N, Lücke J, Ziemann U. Hysteresis effects on the input-output curve of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2009;120(5):1003–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.001>
29. Pitcher JB, Doeltgen SH, Goldsworthy MR, Schneider LA, Vallence A, Smith AE, et al. A comparison of two methods for estimating 50 % of the maximal motor evoked

- potential. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2015;126(12):2337–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.011>
30. Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Shechtman O, Khandekar G, Gonzalez Rothi LJ. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(5):1037–46.
 31. Liu H, Au-Yeung SSY. Reliability of transcranial magnetic stimulation induced corticomotor excitability measurements for a hand muscle in healthy and chronic stroke subjects. *J Neurol Sci* [Internet]. 2014;341(1–2):105–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.012>
 32. Klimstra M, Zehr EP. A sigmoid function is the best fit for the ascending limb of the Hoffmann reflex recruitment curve. *Exp brain Res*. 2008;186(1):93–105.

FIGURES

Figure 1: Electrophysiological parameters extracted from an example of an input output curve (I/O curve) fitted by a sigmoid function. Are shown the following variables: X_{int} : X intercept, IO140: Motor Evoked Potential amplitude recorded at 140% rMT, PS: peak slope, AUC: area under the I/O curve in grey, S_{50} : stimulus intensity needed to obtain 50% of the maximum response, MEP_{max} : maximum value of the sigmoid function.

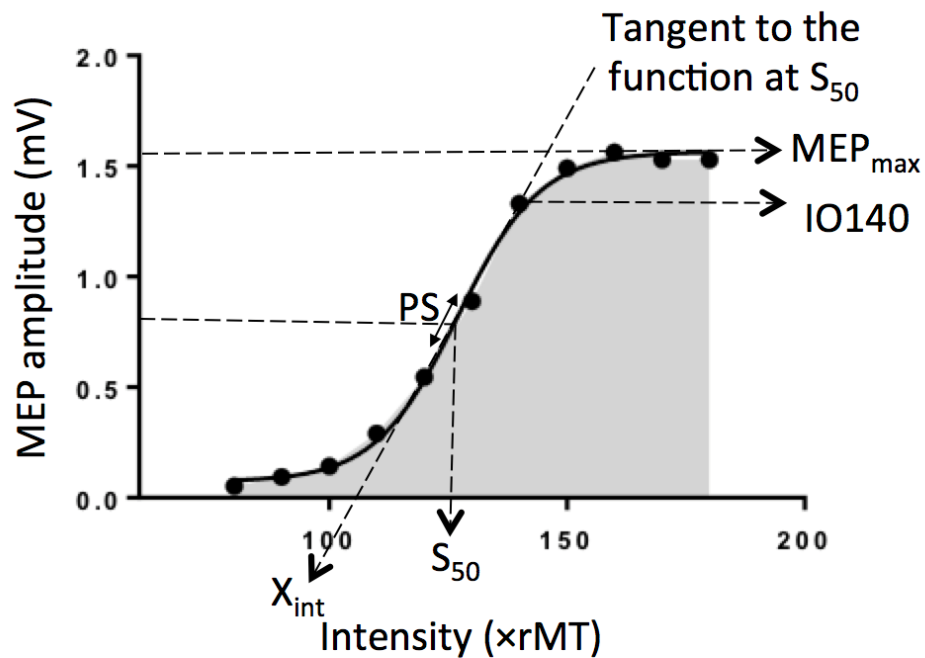
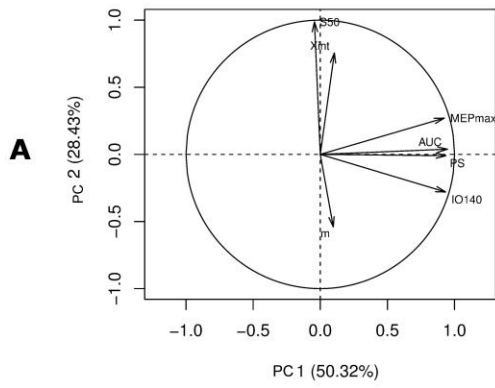
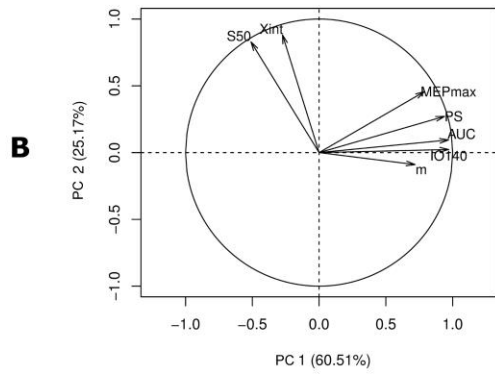


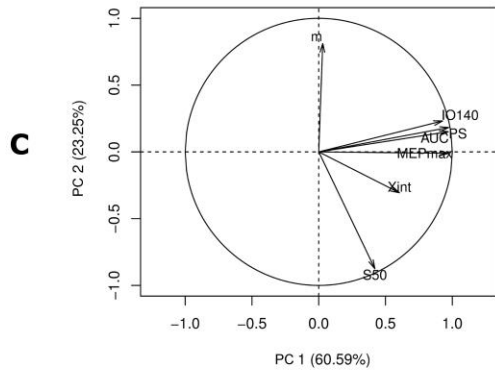
Figure 2: Correlation circle created with the first two components of the principal component analysis (PCA) (left column) and corresponding correlation matrices (right column) in the dominant hemisphere of (A) healthy subjects and (B) in the unaffected and (C) affected hemisphere of stroke patients. On PCA graphs are plotted the seven electrophysiological variables on a plane spanned by PC1 and PC2. In the correlation matrices are presented the spearman correlation coefficients with their 95% Confidence Interval. X_{int} : X intercept, IO140: Motor Evoked Potential amplitude recorded at 140% rMT, MEP_{max} : maximum value of the sigmoid function, PS: peak slope, AUC: area under the input output curve, m: slope, S_{50} : stimulus intensity needed to obtain 50% of the maximum response. *** : <0.001 , ** : <0.01 , * : <0.05 , NS: non-significant.



	IO140	MEPmax	PS	AUC	m	S50
Xint	NS	NS	NS	NS	NS	0.71*** (0.43-0.87)
IO140		0.73*** (0.42-0.91)	0.76*** (0.44-0.91)	0.78*** (0.51-0.91)	NS	NS
MEPmax			0.85*** (0.63-0.93)	0.96*** (0.87-0.99)	NS	NS
PS				0.83*** (0.59-0.94)	NS	NS
AUC					NS	NS
m						NS



	IO140	MEPmax	PS	AUC	m	S50
Xint	-0.48** (-0.69-0.19)	NS	NS	-0.34* (-0.58-0.04)	NS	0.78*** (0.58-0.90)
IO140		0.72*** (0.49-0.86)	0.73*** (0.49-0.88)	0.95*** (0.66-0.98)	0.43** (0.12-0.68)	-0.51** (-0.77-0.18)
MEPmax			0.85*** (0.71-0.93)	0.84*** (0.67-0.93)	NS	NS
PS				0.83*** (0.66-0.93)	0.60*** (0.32-0.78)	NS
AUC					0.44** (0.11-0.67)	-0.38* (-0.66-0.05)
m						-0.54*** (-0.75-0.26)



	IO140	MEPmax	PS	AUC	m	S50
Xint	0.52** (0.21-0.75)	0.56** (0.24-0.78)	0.60*** (0.30-0.79)	0.51** (0.17-0.74)	NS	0.61*** (0.30-0.81)
IO140		0.96*** (0.90-0.98)	0.96*** (0.90-0.98)	0.98*** (0.94-0.99)	NS	NS
MEPmax			0.93*** (0.82-0.97)	0.98*** (0.95-0.99)	NS	NS
PS				0.96*** (0.88-0.98)	NS	NS
AUC					NS	NS
m						-0.62*** (-0.80-0.32)

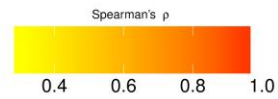
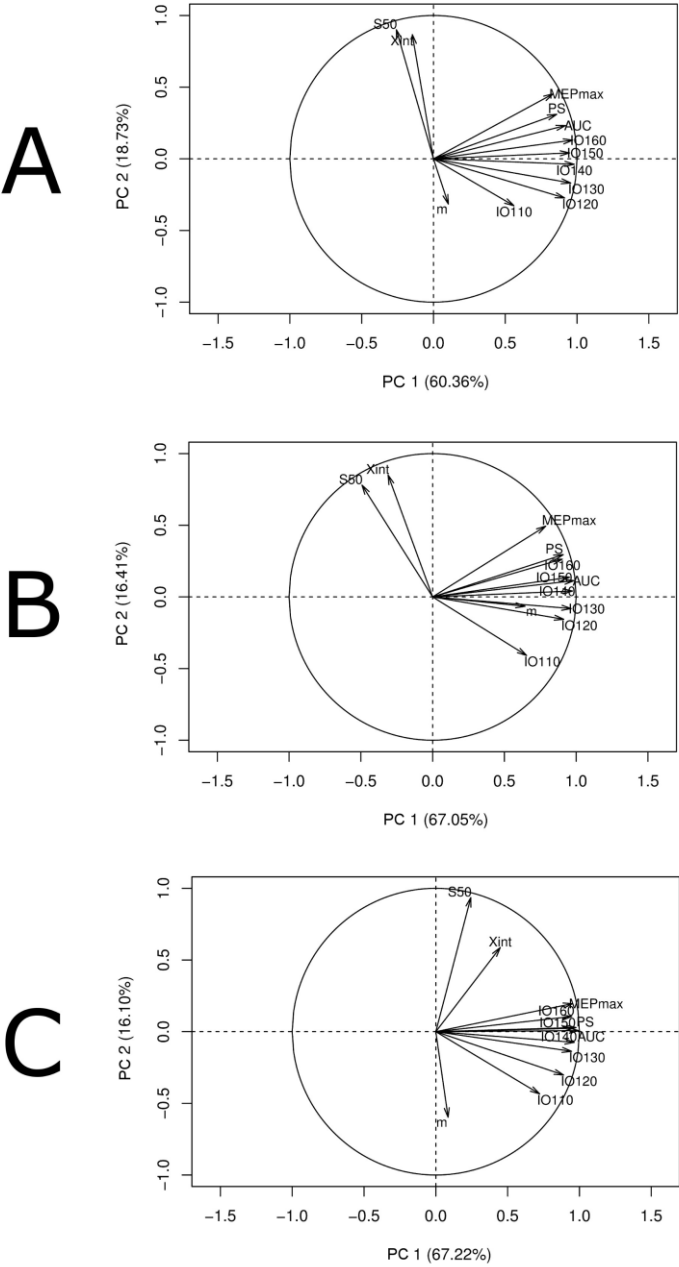


Figure 3: Correlation circles with the I/O curve parameters and the MEP amplitude at stimulation intensities ranging from 110% to 160% rMT. A: PCA graph in healthy subjects, B: PCA graph in stroke patients in the unaffected hemisphere, C: PCA graph in stroke patients in the affected hemisphere. PCA: principal component analysis, X_{int} : X intercept, IO110, IO120, IO130, IO140, IO150, IO160: Motor Evoked Potentials amplitude recorded at 110, 120, 130, 140, 150 and 160% rMT, respectively, MEP_{max} : maximum value of the sigmoid function, PS: peak slope, AUC: area under the input output curve, m: slope, S_{50} : stimulus intensity needed to obtain 50% of the maximum response



TABLES

Table 1: Characteristics of the 40 patients. Results are presented as median [Q1-Q3] (min-max) for the continuous variables and as number and percentage for binary variable. Q1 and Q3 represent the 25th and 75th percentile, SC: subcortical, CSC: cortico-subcortical, UE FM: Upper Extremity Fugl-Meyer, JTT: Jebsen Taylor Hand Function test, mGS: maximal grip strength.

Demographic characteristics	
Gender	26 males (65%)
Age (years)	63 [57 - 71] (33-82)
Stroke characteristics	
Time post stroke onset (months)	3.5 [1.6 – 9.1] (1.02-58.8)
Lesion side	20 left sided stroke (50%)
Lesion localization	24 SC (60%), 16 CSC (40%)
Lesion volume (cm ³)	5.7 [1.7 – 20.8] (0.8-209.0)
Upper limb motor function	
UE FM	52 [41 - 55] (5-58)
JTT ratio	2 [1.4 – 12.8] (0.9-26.4)
mGS ratio	0.5 [0.2 – 0.8] (0.05-0.9)

Table 2: Electrophysiological parameters in the dominant hemisphere of healthy subjects. Results are presented as median [Q1-Q3] (min-max). Q1 and Q3 represent the 25th and 75th percentile, rMT: resting motor threshold, MSO: maximal stimulator output, X_{int} : X intercept, IO140: Motor Evoked Potentials amplitude recorded at 140% rMT, MEP_{max} : maximum value of the sigmoid function, PS: peakslope, AUC: area under the input output curve, m: slope, S_{50} : stimulus intensity needed to obtain 50% of the maximum response, R^2 : coefficients of fitting.

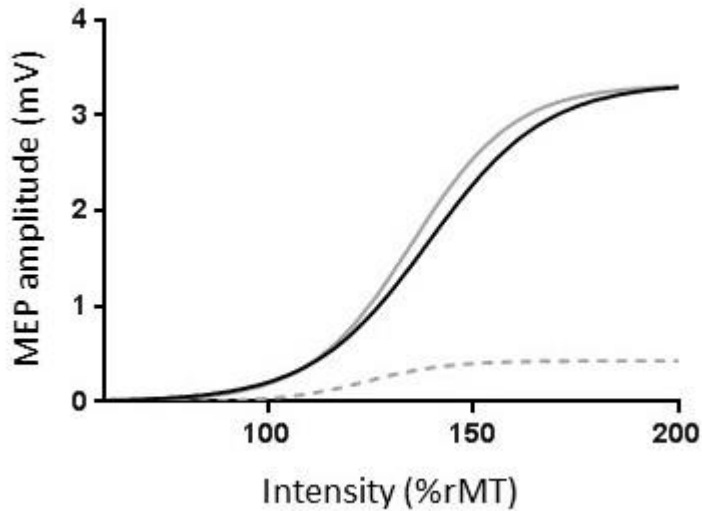
rMT (%MSO)	41 [34-47] (29-56)
X_{int} (%rMT)	110 [102-119] (82-142)
IO140 (mV)	1.34 [0.80-2.70] (0.35-6.93)
MEP_{max} (mV)	3.34 [1.63-5.90] (0.52-9.77)
PS (mV/%rMT)	0.062 [0.033-0.129] (0.010-0.320)
AUC (mVx%rMT)	205.3 [76.42-294.8] (22.7-607.3)
m (mV/%rMT)	0.070 [0.060-0.110] (0.040-0.250)
S_{50} (%rMT)	139 [125-148] (110-170)
R^2	0.98 [0.96-0.98] (86-99)

Table 3: Electrophysiological parameters in stroke patients. Results are presented as median [Q1-Q3] (min-max). Q1 and Q3 represent the 25th and 75th percentile. Wilcoxon signed-rank tests were computed between the affected and the unaffected hemispheres in 33 patients with recordable MEP in both hemispheres. *** = $p < .001$, ** = $p < .01$, * = $p < .05$, ns = not significant. MEP: motor evoked potential, rMT: resting motor threshold, MSO: maximal stimulator output, X_{int} : X intercept, IO140: Motor Evoked Potentials amplitude recorded at 140% rMT, MEP_{max} : maximum value of the sigmoid function, PS: peakslope, AUC: area under the input output curve, m: slope, S_{50} : stimulus intensity needed to obtain 50% of the maximum response.

	Unaffected Hemisphere	Affected Hemisphere	Adjusted p-value
rMT (%MSO)	42 [38-48] (26-65)	50 [42-60] (29-75)	**
X_{int} (%rMT)	110 [105-121] (84-146)	104 [91-108] (74-127)	*
IO140 (mV)	1.71 [0.90-2.77] (0.2-9.5)	0.32 [0.16-1.63] (0-10.2)	**
MEP_{max} (mV)	3.32 [1.80-5.03] (0.3-11.3)	0.43 [0.19-2.48] (0-10.7)	***
PS (mV/%rMT)	0.066 [0.035-0.124] (0.010-0.438)	0.014 [0.048-0.076] (0.001-0.383)	***
AUC (mVx%rMT)	142.20 [77.54-204.40] (18.2-630.9)	33.57 [13.07-138.50] (0-571)	***
m (mV/%rMT)	0.080 [0.060-0.110] (0.030-1.000)	0.10 [0.07-0.15] (0.040- 0.220)	ns
S_{50} (%rMT)	35 [123-150] (111-184)	124 [112-134] (94-154)	*
R^2	0.97 [0.95-0.99] (0.71- 0.99)	0.96 [0.94-0.98] (0.71- 0.99)	ns

Supplementary Material

Supplementary Figure 1: Averaged I/O curves of healthy volunteers (black line) and of both the unaffected (grey line) and the affected (grey dotted line) hemisphere of stroke patients.



Supplementary Table 1: Variation inflation factor of the seven electrophysiological parameters: IO140: Motor Evoked Potential amplitude recorded at 140% rMT, MEP_{max} : maximum value of the sigmoid function, PS: peak slope, AUC: area under the I/O curve, S_{50} : stimulus intensity needed to obtain 50% of the maximum response, X_{int} : X intercept, m: slope of the sigmoid function.

Population	Healthy subjects	Stroke Patients	
Hemisphere	Dominant hemisphere	Unaffected hemisphere	Affected hemisphere
IO140	16	27	43
MEP_{max}	12	11	62
PS	20	14	40
AUC	11	41	139
S_{50}	5	8	8
X_{int}	9	7	6
m	4	2	5

C. Conclusion

Cette étude souligne la forte corrélation existant entre les 4 paramètres suivants : l'amplitude des PEM recueillis entre 120 et 160% du seuil moteur, l'amplitude maximale des PEM, la pente maximale de la courbe sigmoïde et l'aire sous la courbe. Chez les sujets sains, le coefficient de corrélation entre ces 4 paramètres est supérieur à 0,73. Chez les patients, le coefficient est supérieur à 0,72 côté contralésionnel et 0,93 côté ipsilésionnel. Certes, ces 4 paramètres ne sont pas équivalents mais caractérisent de façon semblable la fonction de la voie cortico-spinale. Puisque les paramètres extraits de la courbe de recrutement n'ont pas de valeur ajoutée par rapport à la mesure de l'amplitude des PEM à une seule intensité de stimulation, il n'est pas essentiel de recueillir l'amplitude des PEM à différentes intensités de stimulation dans le but de tracer une courbe de recrutement, mis à part pour obtenir la S50. Recueillir l'amplitude des PEM à une seule intensité de stimulation est plus court et nécessite moins d'impulsions que recueillir la totalité d'une courbe de recrutement. Réduire la durée des évaluations et le nombre d'impulsions administrées permet de minimiser la pénibilité de l'évaluation pour le sujet et d'optimiser l'évaluation électrophysiologique pour l'opérateur (moindre coût et/ou temps disponible pour recueillir d'autres paramètres).

Cependant, la forte association retrouvée entre les 4 paramètres n'implique pas forcément que ces 4 paramètres vont varier de la même façon à la suite d'une intervention, d'un traitement.

Par ailleurs, l'intensité S₅₀ est indépendante de ces 4 paramètres. Il est indispensable de recueillir la totalité de la courbe de recrutement pour déterminer cette intensité aussi bien chez les sujets sains que chez des patients ayant eu un AVC. Par exemple, stimuler à l'intensité S₅₀ permet de maximiser les chances de voir un effet d'inhibition ou de potentiation d'un stimulus conditionnant sur l'amplitude des PEM.

De plus, les résultats obtenus soulignent également le manque de spécificité du paramètre m, associé ni aux 4 paramètres liés à la fonction de la voie cortico-spinale, ni à l'intensité S₅₀. La pente globale permet de calculer la pente maximale en tenant compte de l'amplitude MEP_{max}. Seule, la valeur de la pente globale ne renseigne pas sur l'excitabilité de la voie cortico-spinale. La figure ci-dessous (cf. Figure 5-1) représente deux courbes de recrutement dont la pente est similaire (0,073 et 0,076) obtenues chez deux patients différents.

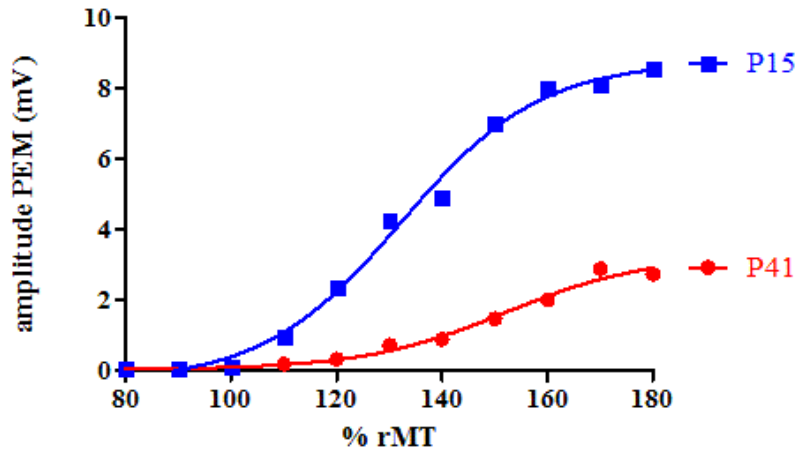


Figure 5-1 : Deux courbes de recrutement ayant une pente globale similaire obtenues chez deux patients différents.

Il est important de souligner que l'objectif de l'étude n'était pas de comparer les deux populations mais plutôt de décrire les relations existant entre les différents paramètres au sein de chacun des groupes. Il n'était pas possible de comparer les paramètres obtenus entre le groupe de sujets sains et le groupe de patients étant donné le non-appariement des sujets inclus (taille d'échantillon différente et groupe de patients plus âgé notamment).

Chapitre 6: Deuxième étude:

Elucidating the structural and functional correlates of upper limb motor impairment in subacute and chronic stroke with a multimodal evaluation

Clarifier les corrélats structurels et fonctionnels du déficit moteur du membre supérieur en phase subaiguë et chronique après AVC grâce à une évaluation multimodale

A. Préambule à l'étude

La seconde étude que j'ai réalisée pendant ma thèse a servi à déterminer les facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur après un AVC. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 4, de nombreuses variables sont corrélées à la fonction motrice des patients, notamment la présence ou l'absence de PEM, le seuil moteur, l'amplitude et la latence des PEM, l'intégrité du faisceau cortico-spinal ipsilésionnel et du corps calleux et la latéralisation de l'activation des aires motrices. Ces mesures sont issues de données d'imagerie ou d'enregistrements électrophysiologiques. Les études publiées ont inclus des patients variables en termes de délai post-AVC, de localisation de lésion et de sévérité du déficit moteur. La validité externe de la majorité de ces études est donc discutable. De plus, peu d'études ont étudié la relation entre ces différentes variables et la part de variance de la fonction motrice expliquée par chacune d'entre elles.

Afin de ne pas nous limiter à un groupe spécifique de patients et ainsi optimiser la généralisabilité de nos résultats, nous avons souhaité inclure une population hétérogène (délai post-AVC supérieur à 1 mois, sévérité légère à sévère du déficit moteur, cortex lésé ou non par la lésion).

Un score moteur composite comprenant une mesure de la récupération motrice globale (le Fugl-Meyer), une mesure de la dextérité (le Jebsen Taylor Test en ratio) et une mesure de la force maximale de serrage de la main (en ratio) a été calculé. Le score moteur ainsi obtenu représentait une estimation complète de la fonction motrice du membre supérieur des patients.

Nous avons réalisé une évaluation multimodale regroupant des données cliniques, des données acquises en TMS et des données d'imagerie structurale et fonctionnelle chez 40 patients ayant eu un AVC ischémique. L'analyse des données acquises sur une seule journée pour un même patient nous a permis de répondre à notre premier objectif, à savoir l'identification des facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur après AVC. L'identification de la contribution des différents facteurs s'est faite à l'aide d'une régression linéaire multiple dans laquelle le score moteur composite était la variable dépendante et les variables associées au déficit moteur les variables indépendantes. Cet objectif a été précédé par une analyse des relations existant entre les différentes variables associées au déficit moteur. Dans un deuxième temps, des analyses en sous-groupes nous ont permis de déterminer l'impact du délai et de la localisation de la lésion sur les résultats obtenus.

Les données de cette étude sont extraites d'une étude interventionnelle (PAS_AVC) et ont toutes été recueillies avant le début de l'intervention.

Mes contributions à cette étude ont été les suivantes :

- Aide au recrutement des patients (identification des patients incluables et prise de contact pour leur présenter l'étude) et à la logistique
- Recueil des données cliniques, TMS et imagerie
- Analyse des données électrophysiologiques
- Analyse, interprétation et publication des résultats

B. Article soumis (Major revision, Stroke)

Elucidating the structural and functional correlates of upper-limb post-stroke motor impairment with a multimodal evaluation

Author names and affiliations:

Claire Kemlin PhD St¹, Eric Moulton PhD¹, Jean-Charles Lamy PhD^{1,2}, Marion Houot³, Romain Valabregue PhD^{1,2}, Sara Leder MD^{4,5}, Mickael A. Obadia MD⁶, Elena Meseguer MD^{7,8}, Marion Yger MD⁹, Jean-Christophe Corvol^{1,10}, Yves Samson MD^{4,5}, Charlotte Rosso MD PhD^{1,4,5}

(1) Sorbonne Université, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, F-75013, Paris, France

(2) Centre de Neuro-Imagerie de Recherche, CENIR, ICM, F-75013, Paris, France

(3) Institute of Memory and Alzheimer's disease (IM2A), Centre of Excellence of Neurodegenerative Disease (CoEN), Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France

(4) AP-HP, Urgences Cérébro-Vasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France

(5) ICM infrastructure stroke network, STAR team, Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France

(6) Fondation Rothschild, Service de Neurologie, 75019, Paris, France

(7) AP-HP, Service de Neurologie, Hôpital Bichat, 75018, Paris, France

(8) INSERM UMRS1148, Laboratory for Vascular Translational Science, 75018, Paris, France

(9) APHP, Unité neurovasculaire, Hôpital Saint Antoine, 75012, Paris, France

(10) APHP, Département de neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France

Corresponding author:

Charlotte Rosso, MD PhD

Urgences Cérébro-Vasculaires, 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75013 Paris

Phone: +33 1 42161854 Fax: +33 1 42161839 E-mail: charlotte.rosso@gmail.com

Tables : 3

Figures : 3

Wordcount : 5472

Cover title: A TMS biomarker of motor stroke deficits

Keywords: motor, biomarker, stroke, magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation

ABSTRACT

Background and Purpose: Many studies have attempted to bring to light the neural mechanisms of post-stroke motor impairment but few have used multimodal neuroimaging techniques combined with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) to explain motor outcome. The aim of this study was to unravel the mechanisms underlying upper limb motor impairment with a multimodal approach combining electrophysiological, anatomical, and functional neuroimaging data.

Methods: Forty ischemic stroke patients (median[IQR] age: 63 [57 - 71] years, time post stroke: 3.5 [1.6 – 9.1] months) with unilateral upper limb weakness were included. The upper limb motor function was defined by a motor composite score. Simple linear analysis first and then multiple linear regression analysis were performed to find out which variables were the best explaining factors of the upper limb motor function in the whole sample of patients and subgroups of patients according to time post stroke onset ($<$ or \geq 6 months) and infarct location.

Results: Only the resting motor threshold was retained by the multiple regression model and explained half of the variance (49%, $p < 0.001$) of the upper limb motor function after stroke. Subgroup analyses revealed that time post stroke did not affect the results while infarct location impacted model outcome by retaining the integrity of the CST for lesions involving the cortex.

Conclusions: This study could pave the road toward the implementation of quantitative neurophysiological measurements such as the resting motor threshold as a stratification variable or as a marker of impairment in neurorehabilitation trials.

INTRODUCTION

Many studies have attempted to bring to light the neural mechanisms of post-stroke motor impairment with the hopes of designing adaptive rehabilitation trials.^{1,2} For instance, using Magnetic Resonance Imaging (MRI), especially Diffusion Tensor imaging (DTI), it has been demonstrated that the structural integrity of both the ipsilesional corticospinal tract (CST) and the transcallosal tract is strongly correlated with motor performance.³⁻⁵ Alternatively, with functional MRI, the activity of the ipsilesional primary motor cortex has been shown to be more similar to healthy controls in patients with better motor outcomes.⁶ In addition, the assessment of corticospinal excitability by the means of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) has proven useful in characterizing motor impairment with several parameters.⁷ Indeed, the absence of motor evoked potentials (MEP) or a higher ipsilesional resting motor threshold (rMT) are more frequent in patients with greater motor deficits.^{8,9} However, these candidate biomarkers are likely interrelated to a certain extent, and knowing if these parameters are associated or independent from each other has been poorly investigated. Indeed, very few studies have used multimodal neuroimaging techniques combined with TMS to explain motor outcome.² Some of them have assessed both DTI and TMS^{3,10,11} or fMRI and TMS^{12,13} but not the three combined.

In the current cross-sectional study, stroke patients with motor deficits were examined at the same time with DTI, motor-task fMRI, and quantitative TMS parameters in order to explain upper limb motor function and highlight the relationships between these different measures. Our aim was to unravel the mechanisms underlying upper limb motor impairment after stroke with a multimodal approach combining electrophysiological, anatomical, and functional measurements using a regression analysis. Moreover, we studied the impact of infarct location on these models as well as the impact of the time post stroke onset (within or

after 6 months) as structural and functional changes in the brain might differ according to the location of the infarct¹⁴ or time¹⁵.

METHODS

Participants

Patients suffering from a first-ever ischemic stroke causing unilateral upper limb weakness were recruited from the stroke unit in one of the following hospitals located in Paris, France: Pitié-Salpêtrière, Bichat, Saint Antoine, or Fondation Rothschild. Data were extracted from a parallel interventional study (Core protocol: NCT 02284087). All data presented in this report were collected before the intervention stage of the study.

Inclusion criteria were: 1) ischemic stroke as verified by MRI, 2) stroke onset more than 30 days prior to examination, 3) upper extremity Fugl-Meyer score < 60 for the motor domain after the removal of the reflex evaluation item as in¹⁶, 4) a spared precentral “hand knob” area as confirmed by MRI. As a precaution, patients with lesions involving this region were not included to avoid increasing the epileptogenic risk of TMS.

Exclusion criteria consisted of: 1) homonymous hemianopia (an alteration of the visual field could have impacted the visuomotor task used for the fMRI paradigm), 2) complete paralysis of the hand muscles, 3) age <18 or > 85 years, 4) contraindications for MRI (such as implanted electric and electronic devices) or TMS (such as history of epileptic seizures, metal implants near the head...).¹⁷

All subjects were tested with the Edinburgh handedness inventory (EHI) with a cut-off of 0.2 to be considered as right-handed.¹⁸ All subjects gave signed informed consent. The study was approved by the appropriate legal and ethical authority (CPP Ile de France VI – Pitié-Salpêtrière, Paris, France).

Behavioral upper extremity evaluation

Upper extremity (UE) motor performance was evaluated with the UE Fugl-Meyer (UE FM) score, the Jebsen-Taylor Hand Function Test (JTT)¹⁹, and maximum grip strength (see Supplemental Text at <http://stroke.ahajournals.org>). The JTT ratio and the mGS ratio were computed by dividing the score of the affected hand by that of the unaffected hand.²⁰ Based on the UE FM score, the JTT duration ratio, and the mGS ratio, a motor composite score (motor CS) was calculated using a principal component analysis.²¹ Explaining 88% of the variance, the first principal component was used as a dependent variable for further statistical analyses. In our study, better motor performance corresponded to a higher motor composite score.

TMS evaluation

The TMS evaluation was performed to provide two quantitative neurophysiological measures: the resting motor threshold and the MEP amplitude. Detailed description of the procedure is provided in Supplemental Text (<http://stroke.ahajournals.org>).

Briefly, surface EMG was recorded from the first dorsal interosseous (FDI) muscle of both hands at rest. MEPs were elicited using a MAGSTIM 200² stimulator (Magstim, Dyfed, UK) connected to a figure-of-eight-shaped coil in a postero-anterior orientation. Measures of corticospinal excitability comprised the resting motor threshold (rMT) measured with the relative frequency method²² and the peak-to-peak MEP amplitude (MEP_{AMP}) recorded at 140% rMT in the affected and unaffected hemispheres (AH and UH respectively). TMS measures were expressed as a ratio in which the affected side was divided by the unaffected one. In patients for whom a MEP was unable to be elicited in the ipsilesional side, the rMT and MEP amplitude in the AH were attributed values of 110% MSO and 0 mV (as in²³), respectively.

MRI

- **Image acquisition**

Whole brain MRI was performed at 3T (Magnetom VERIO, Siemens, Erlangen, Germany) with a 32-channel head coil. The MRI protocol included (i) 3D T1-weighted MPRAGE images (ii) a Fluid-Attenuated Inverse Recovery (FLAIR) sequence (iii) a multiband spin-echo echo-planar high-angular resolution diffusion imaging (HARDI) sequence and (iv) a fMRI acquired during a motor task. Infarct volumes were delineated on the FLAIR images by a trained neurologist in order to calculate the lesion volume (FSLview).

- **Diffusion MRI Image Processing and Tractography**

Diffusion MRI with probabilistic tractography (see Supplemental Text at <http://stroke.ahajournals.org>.) was performed to reconstruct bilateral corticospinal tracts (CST) and the transcallosal motor fibers (CC). Mean weighted FA values were obtained for the whole ipsilesional and contralesional CST, and the motor fibers of the CC connecting bilateral M1 (FA_{CC}). The ratio of the density-weighted FA of the ipsilesional CST to that of the contralesional CST was computed (FA_{CST} ratio).

- **Functional MRI paradigm and image processing**

Functional MRI was performed to compute laterality indices in the primary motor cortices (M1) during a visuomotor task described in Supplemental Text at <http://stroke.ahajournals.org>.²⁴

The functional images were processed using SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) following standard procedures described in Supplemental Text at <http://stroke.ahajournals.org>. Before pre-processing, images of patients with right-

sided lesions were flipped so the lesion was in the left hemisphere. A general linear model analysis was performed at the subject level using box-car conditions convoluted with the canonical hemodynamic response function in order to model average activation during all trials. Head movement parameters were included as nuisance variables. Activity in the motor cortex was determined by contrasting hand movement blocks *vs.* rest using a statistical threshold of $T=2.34$ ($p<0.01$, uncorrected).

Precentral gyrus regions of interest from the AAL atlas (MNI-space), were used to calculate the number of voxels weighted by the T statistics (above the significant threshold of $T > 2.34$, $p < 0.01$) in the motor cortices.²⁵ Laterality indices were calculated with the following formula: $LI = (T_{Aff} - T_{Unaff}) / (T_{Aff} + T_{Unaff})$

Statistical analysis

Continuous measures were described as the median and first and third quartiles (Q1, Q3) because of the non-normal distribution of the data. The comparison between the affected and unaffected sides was performed using the Wilcoxon signed-rank test.

First, to understand whether and how candidate variables were linked to each other, we computed Spearman's rank coefficients with their 95% Confidence Intervals (CI) between TMS measurements (rMT ratio, MEP_{AMP} ratio), DTI variables (FA_{CST} ratio, FA_{CC}), and laterality indices computed with fMRI. Multiple comparisons correction was applied using Bonferroni method.

Then, simple linear regressions were performed to investigate the relationship between the motor composite score as the dependent variable and each of the following variables as independent variables: rMT ratio, FA_{CST} ratio, MEP_{AMP} ratio, laterality index in M1, FA_{CC} , age, time post stroke onset, and lesion volume. The simple regression served as a feature

selection step for the subsequent stepwise multiple regression. Variables with a significant likelihood ratio test with $p < 0.05$ in the simple model were candidates for the stepwise multiple regression.

Finally, we divided our cohort into (i) patients with lesions involving the cortex and (ii) patients with strictly subcortical lesions. We repeated the stepwise regression analysis in these two subgroups. We also examined the impact on model outcome of the delay between stroke onset and examination by sorting patients into subacute (examined within 6 months) and chronic (after 6 months post stroke onset).

Statistical analyses were performed using the R software, version 3.5.0 and MedCalc (version 12.5.0, Belgium, 2013).

RESULTS

Patients

Forty patients were enrolled in this study. Figure 1 illustrates the multimodal assessment in one patient. Demographic, stroke, clinical characteristics, electrophysiological parameters, and brain imaging variables are reported in Table 1. Eighteen patients (45%) were treated with selective serotonin reuptake inhibitors. Five (12.5%) patients did not have any MEP in the affected side. The following analyses without these 5 patients can be found in Supplemental Text at <http://stroke.ahajournals.org>.

Comparison between affected and unaffected hemispheres

Significant differences were found between the two hemispheres for the rMT (rMT AH = 53 % MSO [43 – 72], rMT UH = 42 % MSO [38 - 48], $p < 0.001$) and the FA_{CST} (FA_{CST} AH = 0.45 [0.41 – 0.47], FA_{CST} UH = 0.51 [0.50 – 0.53], $p < 0.001$). The MEP_{AMP} was also significantly different between the affected and the unaffected hands (AH MEP_{AMP} = 0.25 mV [0.10 – 1.28], UH MEP_{AMP} = 2.18 mV [1.42 – 3.68], $p < 0.001$).

Correlation analysis to investigate the relationship between TMS, DTI, and fMRI measurements

There was a significant correlation between the rMT ratio and the DTI parameters ($\rho = -0.50$, 95%CI: - 0.70; - 0.22, $p < 0.001$ for FA_{CST} and - 0.34, 95%CI: - 0.59; - 0.03, $p < 0.05$ for FA_{CC}), as well as the MEP amplitude ($\rho = -0.73$, 95%CI: - 0.85; - 0.54, $p < 0.001$). However, the relation between rMT and FA_{CC} did not survive multiple comparisons correction ($p > 0.005$). Moreover, FA_{CST} correlated with the MEP amplitude ($\rho = 0.56$, 95%CI: 0.30; 0.74, $p < 0.001$). The LI was not correlated either with TMS measurements or DTI values in the CST and the CC. Time post stroke onset and infarct volume were not correlated with any of these variables ($p > 0.05$).

Regression analysis between candidate biomarkers and the motor composite score

The simple regression analysis retained three following variables as predictors of the motor composite score (Table 2, Figure 3). The motor composite score was significantly associated with FA_{CST} ratio, rMT ratio, and MEP_{AMP} ratio. There was a trend toward an association between the motor composite score and age.

Multiple regression analysis in the entire cohort

The final model retained only the rMT ratio as a significant predictor of the UE motor impairment explaining 49% of the variance in the motor composite score ($p < 0.0001$).

Subgroups analysis according to infarct location and time post stroke onset

Results of the multiple stepwise regressions are presented in Table 3 for each subgroup.

Infarct location

The model differed according to the infarct location. The rMT ratio was the only independent explaining variable for the subcortical stroke ($R^2 = 44\%$) whereas the FA_{CST} ratio was the only variable explaining the motor composite score for patients with cortical involvement ($R^2 = 60\%$).

Time post stroke onset

The rMT ratio was retained significant by the final model and explained 42% of the motor composite score for patients examined before 6 months and 45% of the motor composite score for those after 6 months.

DISCUSSION

Our results demonstrate that first, the upper limb motor impairment was associated with several factors such as the rMT ratio, the FA of the CST, and the MEP amplitude. However, only the rMT was the sole independent correlate of upper limb motor impairment with respect to other electrophysiological, clinical, and imaging variables, explaining about half of the variance in outcome. Second, infarct location but not time post stroke onset impacted model outcome with the FA_{CST} ratio being the sole independent explanatory variable of motor impairment for strokes involving the cortex.

Corticospinal excitability assessed by the rMT is the main explanatory factor of upper limb motor impairment

In our dataset, motor function was strongly and independently related to the corticospinal excitability reflected by the rMT. Several papers have already found an association between the rMT and the motor function, mainly at the chronic phase, with higher values of the rMT ratio implying worse motor function.^{9,26,27} The main novelty of this study is that we have shown that the rMT *independently* explained motor impairment. To the best of our knowledge, no study has included at the same time structural and functional imaging data, quantitative electrophysiological parameters, and clinical characteristics.

The fact that the rMT was the only explanatory factor for upper limb motor function could be explained by its reflection of the entire cortico-motoneuronal system. The rMT is simultaneously influenced by the cortico-cortical projections toward M1²⁸, corticospinal cell excitability, and the excitability of the spinal motoneurons to which they project²⁹. Indeed, we found that the rMT ratio correlated with the integrity of not only the corticospinal tract (FA_{CST} ratio) but also the corpus callosum. This could be explained by the fact that corticospinal excitability measured by the rMT was influenced by the interaction between bilateral primary

motor cortices. The contribution of other cortical areas to corticospinal excitability is also corroborated by a recently found correlation between the rMT and the functional connectivity between primary motor and premotor cortices in healthy subjects.²⁸ Using Dynamical Causal Modeling, Sarfeld et al. (2012) demonstrated that a higher excitability of left M1 was associated with a stronger coupling between supplementary motor area and M1.³⁰ In other words, the rMT reflects the integration of information from the vicinity of M1 (premotor cortices), the contralateral M1, and the integrity of the corticospinal pathway. These considerations may contribute to the independent nature of the rMT in explaining upper motor impairment.

Impact of infarct location and time since stroke on the models explaining the motor impairment

Time since stroke (i.e., subacute vs. chronic stroke) had no bearing on the independence of the rMT in explaining upper limb impairment. This result is in line with a recent systematic review⁹ in which the rMT was found to be frequently correlated with motor function or hand dexterity (n=15/22 studies), explaining on average 31 % of the variance in motor scores. Moreover, this finding did not depend on the phase at which patients were examined (i.e., early or chronic). What is still uncertain is whether the rMT is able to explain motor impairments before one month, which was the earliest inclusion time point of the patients in this study.

Concerning infarct location, the analysis revealed that the rMT was the only independent predictor in subcortical stroke but that the FA_{CST} ratio performed better in strokes that involved the cortex. In this study, all strokes involving the cortex were not purely cortical but rather cortico-subcortical and spared the hand knob area (to safely evoke MEPs). This is not the first time that rMT has been shown to not be correlated with motor impairment in cortical strokes.³¹ In this study, the authors explained this finding by the fact that the rMT was

significantly higher in subcortical lesions in their cohort. However, all strokes were purely cortical (and not cortico-subcortical like in ours). In our study, cortico-subcortical strokes have extensive damage to the motor system and are likely more severe than subcortical strokes alone. In this subgroup, the structure of the CST reflected by the FA_{CST} ratio is sufficient to explain motor impairment that is directly related to the spared CST fibers in a highly dysfunctional motor system.

Absence of association between the motor composite score and the other variables of interest

The relationship between the MEP amplitude and the upper limb motor function is quite controversial. Two studies have found a significant correlation between MEP amplitude and several motor scores in chronic and subacute stroke patients^{27,32} whereas another study did not find a similar association in a group of well-recovered patients³³. In the current study, although the relationship between the MEP amplitude ratio and the motor composite score was significant, it was not retained in the multiple regression analysis.

Age and lesion volume were not associated with upper limb motor impairment. Indeed, a global measure of lesion extent such as infarct volume does not provide any information about damaged structures and altered function specifically linked to the motor system.³⁴ Instead, age and lesion volume seem to be more associated with global deficits involving activities of daily living assessed with the Barthel index or the modified Rankin Scale, which take into account several functional domains and not only motor impairment. After stroke, older age is associated with greater disability and an increased risk of being dependent on external aid (modified Rankin scale ≥ 2)^{35,36}, and acute ischemic lesion volume (within 7 hours of stroke onset) has been shown to correlate with the initial National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score³⁶.

Evidence suggests that at the chronic phase of stroke, the integrity of the premotor and motor sections of the corpus callosum is related to upper limb motor function. An association between the Fugl Meyer and the FA_{CC} was shown in patients with UE motor impairment ranging from mild to severe.^{3,37} This association was reproduced by the same team a second time between kinematic parameters and the FA_{CC} in patients with mild impairment.³⁸ The significant difference between corpus callosum motor fiber integrity in healthy and stroke subjects may be linked to lesion-related focal Wallerian degeneration of the motor corpus callosum fibers.³⁹ However, as seen above, the FA_{CC} is correlated with the rMT and was not retained in our model.

Limitations

This study has several limitations. First, although previous studies have also imputed rMT values for patients in whom MEPs are unable to be evoked in the affected hemisphere^{23,40}, the consequences of this choice on the selection of this variable in the simple and multiple regressions remain unclear. However, for patients in whom MEPs could be evoked, results were similar to those for the whole cohort but the explained variance of the motor composite score was lower (See Supplementary Table I). We chose to not use an imputed value of 100% MSO in our study as one patient had a rMT value of the affected hemisphere equal to 100% MSO.

Second, one could argue that, overall, around fifty percent of the variance in the motor composite score remains unknown. Further research is needed to determine the factors explaining the unexplained part of the upper limb motor function.

CONCLUSION

The resting motor threshold measured by TMS was the sole independent correlate of upper limb motor impairment with respect to other electrophysiological, clinical, and imaging variables, explaining about half of the variance of upper limb function. Using the resting motor threshold instead of the MEP status might help better predict upper limb motor outcome in patients at the subacute and chronic phases. This study could pave the road toward the implementation of quantitative neurophysiological measurements such as the resting motor threshold as a stratification variable or as a marker of impairment in neurorehabilitation trials.

Acknowledgement: The research leading to these results has received funding from “Investissements d’avenir” ANR-10-IAIHU-06. We thank the Clinical Investigation Center for Neurosciences (CIC-1422, Inserm, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris) for providing logistics and data management with the patients (A. Chalancon). We thank P. Lindberg for his assistance with the fMRI paradigm and material.

Source of funding: EM was granted by the Fondation AVC, and CK by the SFNV

Disclosure: None

REFERENCES

1. Bernhardt J, Borschmann K, Boyd L, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC, et al. Moving rehabilitation research forward: Developing consensus statements for rehabilitation and recovery research. *Int J Stroke*. 2016; 11: 454–458.
2. Auriat AM, Neva JL, Peters S, Ferris JK, Boyd LA. A review of transcranial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity. *Front Neurol*. 2015; 6: 1–20.
3. Mang CS, Borich MR, Brodie SM, Brown KE, Snow NJ, Waden KP et al. Diffusion imaging and transcranial magnetic stimulation assessment of transcallosal pathways in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126: 1959–1971.
4. Qiu M, Darling WG, Morecraft RJ, Ni CC, Rajendra J, Butler AJ. White Matter Integrity Is a Stronger Predictor of Motor Function Than BOLD Response in Patients With Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25: 275–284.
5. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007; 130: 170–180.
6. Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: A review. *Stroke*. 2003; 34: 1553–1566.
7. McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul*. 2017; 10: 721–734.
8. Burke E, Dodakian L, See J, McKenzie A, Riley JD, Le V, et al. A multimodal approach to

- understanding motor impairment and disability after stroke. *J Neurol*. 2014; 261: 1178–1186.
9. Rosso C, Lamy JC. Does Resting Motor Threshold Predict Motor Hand Recovery After Stroke? *Front Neurol*. 2018; 9: 1–10.
 10. Cunningham DA, Machado A, Janini D, Varnerin N, Bonnett C, Yue G, et al. Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and non-invasive brain stimulation in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96: 94–103.
 11. Potter-Baker KA, Varnerin NM, Cunningham DA, Roelle SM, Sankarasubramanian V, Bonnett C, et al. Influence of corticospinal tracts from higher order motor cortices on recruitment curve properties in stroke. *Front Neurosci*. 2016; 10: 1–17.
 12. Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff CC, Teo J, Weiskopf N, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci*. 2010; 30: 11926–11937.
 13. Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Frackowiak RS, Thompson AJ, et al. The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke. *Eur J Neurosci*. 2007; 25: 1865–1873.
 14. Park CH, Kou N, Ward NS. The contribution of lesion location to upper limb deficit after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 1283–1286.
 15. Cramer SC. Repairing the Human Brain after Stroke: I . Mechanisms of Spontaneous Recovery. *Ann Neurol*. 2008; 63: 272–287.
 16. Yelnik AP, Quintaine V, Andriantsifanetra C, Wannepain M, Reiner P, Marnef H, et al.

AMOBES (Active Mobility Very Early After Stroke). *Stroke*. 2017; 48: 400–405.

17. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-leone A. The safety of TMS Consensus Group,. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120: 2008–2039.
18. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9: 97–113.
19. Hummel F, Cohen LG. Improvement of Motor Function with Noninvasive Cortical Stimulation in a Patient with Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005; 19: 14–19.
20. Rosso C, Valabregue R, Attal Y, Vargas P, Gaudron M, Baronnet F, et al. Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke. *PLoS One*. 2013; 8, e73164.
21. Rondina JM, Park C, Ward NS. Brain regions important for recovery after severe post-stroke upper limb paresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88: 737–743.
22. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic TMS: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012; 123: 858–882.
23. Simis M, Di Lazzaro V, Kirton A, Pennisi G, Bella R, Kim YH, et al Neurophysiological measurements of affected and unaffected motor cortex from a cross-sectional, multi-center individual stroke patient data analysis study. *Neurophysiol Clin*. 2016; 46: 53–61.

24. Moulton E, Galléa C, Kemlin C, Valabregue R, Maier MA, Lindberg P, et al. Cerebello-Cortical Differences in Effective Connectivity of the Dominant and Non-dominant Hand during a Visuomotor Paradigm of Grip Force Control. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11: 1–12.
25. Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging.* 2008; 26: 594–601.
26. Borich MR, Neva JL, Boyd LA. Evaluation of differences in brain neurophysiology and morphometry associated with hand function in individuals with chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2015; 33: 31–42.
37. Brouwer BJ, Schryburt-Brown K. Hand Function and Motor Cortical Output Poststroke: Are They Related? *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87: 627–634.
28. Rosso C, Perlberg V, Valabregue R, Obadia M, Kemlin-Méchin C, Moulton E, et al. Anatomical and functional correlates of cortical motor threshold of the dominant hand. *Brain Stimul.* 2017; 10: 952–958.
29. Petersen NT, Pyndt HS, Nielsen JB. Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 2003; 152: 1–16.
30. Sarfeld AS, Diekhoff S, Wang LE, Liuzzi G, Uludaq K, Eickhoff SB, et al. Convergence of human brain mapping tools: neuronavigated TMS parameters and fMRI activity in the hand motor area. *Hum Brain Mapp.* 2012; 33: 1107–1123.
31. Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C. Motor strokes: The lesion location determines motor excitability changes. *Stroke.* 2005; 36: 2648–2653.

32. Cakar E, Akyuz G, Durmus O, Bayman L, Yagci I, Karadag-Saygi E, et al. The relationships of motor-evoked potentials to hand dexterity, motor function, and spasticity in chronic stroke patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Belg.* 2016; 116: 481–487.
33. Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Mastaglia FL. Motor outcome after subcortical stroke: MEPs correlate with hand strength but not dexterity. *Clin Neurophysiol.* 2002; 113: 2025–2029.
34. Page SJ, Gauthier L, White S. Size Doesn't Matter: Cortical Stroke Lesion Volume is Not Associated with Upper Extremity Motor Impairment and Function in Mild, Chronic, Hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94: 817–821.
35. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: The Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003; 12: 119–126.
36. Beaulieu C, De Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: Evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol.* 2001; 46: 568–578.
37. Stewart JC, Dewanjee P, Tran G, Quinlan EB, Dodakian L, McKenzie A, et al. Role of corpus callosum integrity in arm function differs based on motor severity after stroke. *NeuroImage Clin* 2017; 14, 641–647
38. Stewart JC, O'Donnell M, Handlery K, Winstein CJ. Skilled Reach Performance Correlates With Corpus Callosum Structural Integrity in Individuals With Mild Motor

Impairment After Stroke: A Preliminary Investigation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017; 31: 657–665.

39. Radlinska BA, Blunk Y, Leppert IR, Minuk J, Pike GB, Thiel A. Changes in callosal motor fiber integrity after subcortical stroke of the pyramidal tract. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32: 1515–1524.

40. Huynh W, Vucic S, Krishnan AV, Lin CSY, Kiernan MC. Exploring the evolution of cortical excitability following acute stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016; 30: 244–257.

Table 1 : Characteristics of the 40 patients.

Demographic characteristics	
Gender	26 males (65%)
Age (years)	63 [57 - 71]
Stroke characteristics	
Time post stroke onset (months)	3.5 [1.6 – 9.1]
Lesion side	20 left sided stroke (50%)
Lesion localization	24 SC (60%), 16 CSC (40%)
Lesion volume (cm ³)	5.7 [1.7 – 20.8]
Upper limb motor function	
UE FM	52 [41 - 55]
JTT ratio	2 [1.4 – 12.8]
mGS ratio	0.5 [0.2 – 0.8]
Electrophysiological parameters	
rMT ratio	1.21 [1.07 - 1.60]
MEP _{AMP} ratio	0.14 [0.04 - 0.52]
Neuroimaging data	
FA _{CST} ratio	0.86 [0.80 – 0.92]
FA _{CC}	0.47 [0.44 – 0.49]
Laterality index in M1	0.32 [0.08 – 0.54]

SC: subcortical, CSC: cortico-subcortical, UE FM: Upper Extremity Fugl-Meyer, JTT: Jebsen Taylor Hand Function test, mGS: maximal grip strength, rMT: resting motor threshold, MEP: motor evoked potential, FA: fractional anisotropy, CST: corticospinal tract, CC: corpus callosum, M1: primary motor cortex

Table 2: Results of simple linear regression between the motor composite score and the eight variables of interest.

	Regression coefficient \pm sd	p-value	Adj. R2
rMT ratio	-2.06 \pm 0.33	<0.001***	0.49
FA_{CST} ratio	4.22 \pm 0.84	<0.001***	0.39
MEP_{AMP} ratio	0.97 \pm 0.36	0.007**	0.14
age	0.04 \pm 0.02	0.05	0.07
FA_{CC}	7.03 \pm 5.56	0.21	0.02
Time since stroke	-0.02 \pm 0.02	0.45	-0.01
Lesion volume	-3.37.10 ⁻⁶ \pm 6.01.10 ⁻⁶	0.58	-0.02
Laterality index in M1	0.26 \pm 0.60	0.67	-0.02

*rMT: resting motor threshold, MEP: motor evoked potential, FA: fractional anisotropy, CST: corticospinal tract, CC: corpus callosum, MEP: motor evoked potential. ** : <0.01, ***: <0.001.*

Table 3: Results of simple and multiple linear regressions in patients according to the infarct location and time post stroke.

	Cortical involvement (N=16)				Subcortical (N=24)			
	Simple		Multiple		Simple		Multiple	
	p-value	R ²	p-value	R ²	p-value	R ²	p-value	R ²
rMT ratio	***	0.59	ns		***	0.44	***	0.44
FA_{CST} ratio	***	0.60	***	0.60	**	0.21		
MEP_{AMP} ratio	*	0.25	ns		ns	0.08		
	Subacute phase (N=24)				Chronic phase (N=16)			
	Simple		Multiple		Simple		Multiple	
	p-value	R ²	p-value	R ²	p-value	R ²	p-value	R ²
rMT ratio	***	0.42	***	0.42	***	0.45	*	0.45
FA_{CST} ratio	**	0.30			***	0.43		
MEP_{AMP} ratio	ns				**	0.30		

*rMT: resting motor threshold, MEP: motor evoked potential, FA: fractional anisotropy, CST: corticospinal tract, CC: corpus callosum. *** : <0.001, ** : <0.01, * : <0.05, ns: non-significant.*

Fig.1: Multimodal assessment of a patient with a lesion in the left internal capsule. (A) Tractography of the corticospinal tracts. (B) Tractography of the portion of the corpus callosum between the two primary motor cortices. (C) Functional MRI activations during the visuomotor task with the right affected hand and (D) Motor evoked potential using TMS in FDI in the affected side.

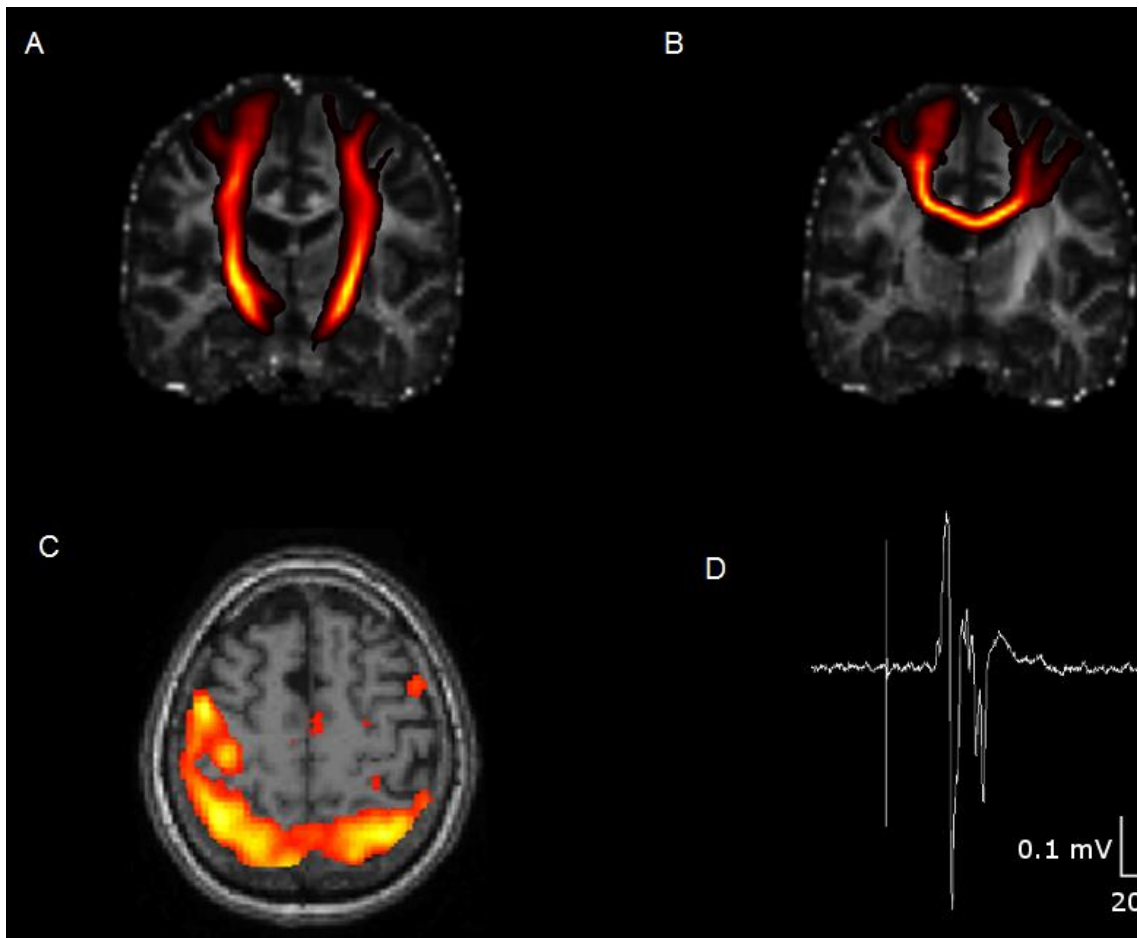


Fig.2: Lesion probability maps for the patients cohort overlaid on the T1 template. The color map reflects the percentage of lesioned voxels. All lesions are fixed to the left hemisphere. Axial slices positions are given on the sagittal T1.

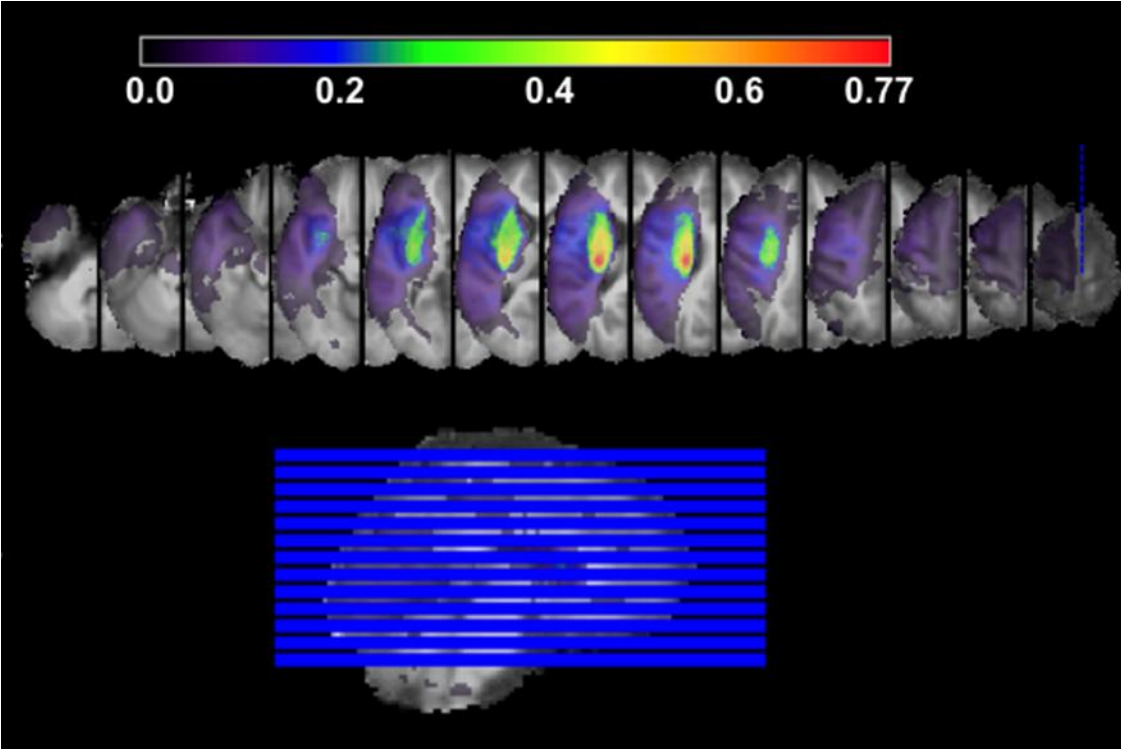
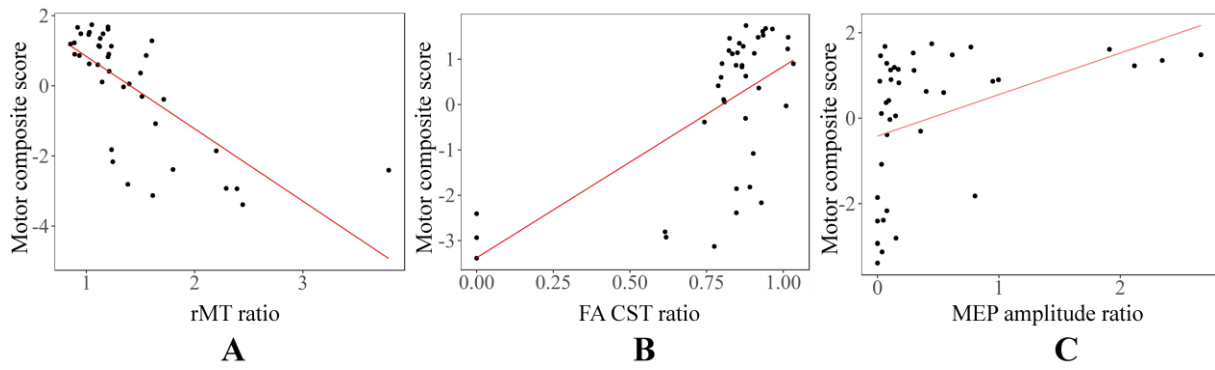


Fig.3: Scatterplots of motor composite score and (A) rMT ratio, (B) FA_{CST} ratio, and (C) MEP_{AMP} ratio. Simple linear regression lines are represented in red.



SUPPLEMENTAL MATERIAL

Elucidating the structural and functional correlates of upper-limb post-stroke motor impairment

Supplemental Methods

Behavioral upper extremity evaluation

As in^{1,2}, we included only six of the seven Jebsen Hand Taylor (JTT) subtests: turning cards, picking up small objects, picking up beans with a teaspoon, stacking checkers, and lifting light and heavy cans. For both hands, each subtest was performed three times and averaged. In the case of severe motor function impairment of the affected hand, each subtest was performed only once to reduce fatigue for subsequent subtests. The total JTT time was computed by adding the average duration of all subtests.

The second evaluation measured the maximal handgrip strength (mGS) using a dynamometer (MIE, Medical Research Ltd). For both hands, the mGS was performed three times and averaged.

TMS evaluation

The TMS evaluation was performed to provide two quantitative neurophysiological measures: the resting motor threshold and the MEP amplitude.

Subjects were seated comfortably in an armchair with a foam headrest. Surface EMG was recorded from the first dorsal interosseous (FDI) muscle of both hands at rest in a belly-tendon montage using Ag/AgCl surface electrodes (Kendall, Chicopee, MA). EMG signals

were amplified (x 1000), filtered with a band pass of 0.02 - 2 kHz (Digitimer D360, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK), digitalized at 5kHz via a Power 1401 data acquisition interface (Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK) and stored on a computer for off-line analysis with the Signal software (version 5.02a, Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK).

MEPs were elicited using a MAGSTIM 200² stimulator (Magstim, Dyfed, UK) connected to a figure-of-eight-shaped coil with an internal wing diameter of 7 cm with monophasic current. The handle of the coil was held pointing postero-laterally in order to induce a current in the brain from posterior-lateral to anterior-medial (PA) orientation. The coil was first held tangential to the scalp over the presumed hand knob area as determined by the anatomical 3D reconstruction of each participant's brain. The optimal coil position ("hotspot") was then determined as the site where TMS consistently produced the largest MEPs in the contralateral FDI muscle at a suprathreshold intensity. The coil position was continuously monitored using a neuronavigation system (Brainsight2, Rogue Research, Inc., Montreal, Canada) to ensure consistent placement.

Measures of corticospinal excitability comprised the resting motor threshold (rMT) and MEP amplitude (MEP_{AMP}) recorded at 140% rMT in the affected and unaffected hemispheres (AH and UH respectively). The TMS evaluation was performed at 0.2 Hz. The rMT was measured with the relative frequency method.³ In other words, the rMT was defined as the minimum stimulation intensity needed to elicit recordable MEPs in the relaxed FDI of amplitude >50 μ V in 5 out of 10 consecutive trials. Then, 15 stimuli were recorded at 140% rMT. Individual MEP trials were examined off-line and those showing voluntary EMG activity in the 100 ms prior to stimulus and resulting in MEP amplitude facilitation (> 2 standard deviation of the MEP amplitude without EMG) were discarded. Peak-to-peak MEP amplitudes were measured in both hemispheres in the remaining trials and averaged.

TMS measures were expressed as a ratio in which the affected side was divided by the unaffected one. In patients for whom a MEP was unable to be elicited in the ipsilesional side, the rMT and MEP amplitude in the AH were attributed values of 110% MSO and 0 mV (as in⁴), respectively.

MRI

MRI acquisition

Whole brain MRI was performed at 3T (Magnetom VERIO, Siemens, Erlangen, Germany) with a 32-channel head coil. The MRI protocol included (i) anatomical three-dimensional (3D) T1-weighted MPRAGE images (TR = 2.3 s; TE = 4.18 ms; flip angle = 9°; TI = 900 ms; voxel size = 1 x 1 x 1 mm³; 176 slices), (ii) a Fluid-Attenuated Inverse Recovery (FLAIR) sequence (TR=9s, TE=128ms, TI=2.5s, flip angle=150°, voxel size=0.75x0.75x5.5mm³), (iii) a multiband spin-echo echo-planar high angular resolution diffusion imaging (HARDI) sequence acquired with reversed phase-encode blips (TR = 4 s, TE = 87 ms, flip angle = 90°, voxel size = 2 x 2 x 2 mm³, 60 non-collinear diffusion encoding gradients at b=1500s/mm², 30 at b=700s/mm², and 8 at b=300s/mm², with 11 non-diffusion-weighted volumes for each) and (iv) a gradient-echo echo-planar functional images sensitive to BOLD contrast (TR = 2.1s; TE = 25ms; flip angle = 78°; voxel size 3x3x3.15mm³; 110 volumes with anterior to posterior phase encoding + 4 volumes with posterior to anterior phase encoding, acquired in ascending order) acquired during a motor task.

MRI processing

Diffusion image pre-processing was carried out using the FSL software (version 3.3; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Diffusion images were corrected for susceptibility distortions using FSL's TOPUP and EDDY. Then, Fractional Anisotropy (FA) maps were generated using FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox).

The probabilistic distributions of the fiber orientations were calculated for each voxel using a constrained spherical deconvolution model with the MRtrix3 software. The regions of interest (ROIs) manually delineated in native space on the FA maps were then used to reconstruct the tracts of interest for each patient. For the CST, these ROIs included the hand knob area of the primary motor cortex (defined as in⁵), the anterior part of the mesencephalon, and the medulla. The midsagittal plane served as an exclusion mask. To reconstruct the transcallosal motor fibers, the ROIs were the hand knob areas of both hemispheres. Each tract was thresholded at 5 % of the maximum fiber density to obtain anatomically plausible tracts without aberrant fibers as verified with visual inspection. Mean weighted FA values were

obtained for the whole ipsilesional and contralesional CST, and the motor fibers of the CC connecting bilateral M1 (FA_{CC}). The ratio of the density-weighted FA of the ipsilesional CST to that of the contralesional CST was computed (FA_{CST} ratio).

Functional MRI paradigm and image processing

An fMRI experiment involving a visually guided, unilateral power grip ramp-and-hold force-tracking task was performed. Participants were instructed to follow a target force trajectory on a screen with a cursor controlled by a manipulandum held in each participant's hand as previously described in^{6,7}. The peak (hold) force was set at 5%MVC or 10%MVC. The task duration was around 4 minutes and was performed twice with both hands. All subjects were trained until they felt comfortable with the task.

The functional images were slice-time corrected and realigned to the first volume of the sequence to correct for head movements throughout the exercise. The functional images with posterior-anterior phase encoding were used to correct susceptibility distortions in the functional images using FSL's TOPUP.^{8,9} The corrected volumes were normalized in MNI space by coregistering them onto the T1 and then applying the deformation field from the anatomical images with the lesion masked. To that purpose, FLAIR images and the lesion mask were coregistered onto the anatomical T1 images. Finally, the functional images were smoothed using an isotropic 8-mm full width at half-maximum Gaussian kernel.

Supplementary analysis: Analysis restricted to patients with evocable MEPs in the affected side (MEP+ patients)

Supplementary Table I: Results of simple and multiple linear regressions between the motor composite score and the eight variables in MEP+ patients. Coefficients \pm their standard deviation (sd) were shown as well as p-values from the likelihood ratio test and adjusted coefficients of determination R^2 . rMT: resting motor threshold, FA: fractional anisotropy, CST: corticospinal tract, CC: corpus callosum. * : <0.001, ** : <0.01, * : <0.05, ns: non-significant.**

	MEP+ (N=35)			
	Simple		Multiple	
	p-value	R^2	p-value	R^2
rMT ratio	***	0.34	***	0.34
FA_{CST} ratio	**	0.15		
MEP_{AMP} ratio	*	0.08		
Time since stroke	ns	-0.01		
Laterality index	ns	-0.01		
Age	ns	0.01		
Lesion volume	ns	-0.03		
FA_{CC}	ns	0.02		

rMT ratio, FA_{CST} ratio and MEP amplitude were retained by the simple regression, and only **rMT ratio** was significantly retained by the final model using the forward procedure which explained 34% of the motor composite score ($p < 0.001$).

Supplementary references

1. Hummel F, Cohen LG. Improvement of Motor Function with Noninvasive Cortical Stimulation in a Patient with Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19: 14–19.
2. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 123–129.
3. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic TMS: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 858–882.
4. Simis M, Di Lazzaro V, Kirton A, et al. Neurophysiological measurements of affected and unaffected motor cortex from a cross-sectional, multi-center individual stroke patient data analysis study. *Neurophysiol Clin* 2016; 46: 53–61.
5. Newton JM, Ward NS, Parker GJM, et al. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas - Relevance to stroke recovery. *Brain* 2006; 129: 1844–1858.
6. Lindberg, PG, Roche N, Robertson J, Roby-Brami A, Bussel B, Maier MA. Affected and unaffected quantitative aspects of grip force control in hemiparetic patients after stroke. *Brain Res* 2012; 1452: 96–107.
7. Moulton E, Galléa C, Kemlin C, et al. Cerebello-Cortical Differences in Effective Connectivity of the Dominant and Non-dominant Hand during a Visuomotor Paradigm of Grip Force Control. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 1–12.
8. Andersson JLR, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 2003; 20: 870–888.
9. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004; 23 Suppl 1: S208-19.

C. Conclusion

Notre étude a montré que le déficit moteur du membre supérieur résultant d'un AVC est associé aux facteurs suivants: le ratio du seuil moteur, le ratio de la fraction d'anisotropie (FA) du faisceau cortico-spinal et le ratio de l'amplitude des PEM recueillis au repos. Notre résultat principal est l'identification du seuil moteur comme seule variable indépendante explicative du déficit moteur du membre supérieur. Le seuil moteur explique environ 50% de la variance de la fonction motrice indépendamment des caractéristiques cliniques, des paramètres électrophysiologiques et des données d'imagerie. Ce résultat est valable aussi bien en phase subaiguë qu'en phase chronique. Le seuil moteur est donc un paramètre particulièrement intéressant à considérer lorsque la fonction motrice est évaluée. En effet, le seuil moteur reflète la fonction de l'ensemble de la voie cortico-motoneuronale. Cette voie va du cortex moteur primaire jusqu'au motoneurone et est sous l'influence de l'excitabilité d'interneurones cortico-corticaux projetant sur les neurones cortico-spinaux.

En revanche, le modèle diffère chez le groupe de 16 patients ayant une lésion cérébrale impliquant au moins en partie le cortex. Chez ces patients, le lobe frontal était atteint dans 69% des cas (aucun patient n'avait de lésion du cortex moteur primaire mais 44% des patients avaient une lésion du cortex prémoteur), le lobe pariétal dans 56% des cas, le lobe temporal dans 50% des cas, et le lobe occipital dans 6% des cas. Il est probable que chez ces patients, l'atteinte corticale, notamment frontale, modifie l'excitabilité des interneurones cortico-corticaux et ainsi affecte le seuil moteur ipsilésionnel. En effet, chez ces patients, seul le ratio de la FA du faisceau cortico-spinal est retenu et explique 60% de la variance du score moteur.

Trois critères de sélection limitent la validité externe de l'étude réalisée. L'atteinte du cortex moteur primaire était un critère de non-inclusion de l'étude interventionnelle PAS_AVC à laquelle les 40 patients ont participé. En effet, l'intervention consistant en cinq sessions de TMS répétitive appliquée sur M1 (et couplée à une autre stimulation cérébrale), ne pas inclure les patients avec une lésion de M1 visait à minimiser le risque épiléptogène de la TMS répétitive. Les résultats obtenus ne nous permettent donc pas de conclure quant à la sélection ou non du seuil moteur comme facteur explicatif du déficit moteur chez les patients ayant une lésion de M1. Par ailleurs, les patients avec une hémianopsie latérale homonyme

n'étaient pas retenus car un tel symptôme aurait pu gêner la réalisation de la tâche motrice utilisée dans le paradigme d'IRM fonctionnelle qui était visuellement guidée. Enfin, seuls les patients ayant eu une lésion ischémique étaient retenus. Hormis ces trois critères, la sélection des patients était peu restreinte concernant la sévérité du déficit moteur et le délai post-AVC maximisant ainsi la validité externe des résultats obtenus dans cette étude.

Cette étude souligne donc l'impact prépondérant de l'excitabilité de la voie cortico-spinale dans la persistance du déficit moteur du membre supérieur. En plus d'éclairer la communauté neuroscientifique sur les mécanismes impliqués dans la persistance de ce déficit, nos résultats pourraient servir à optimiser les essais cliniques visant à promouvoir la récupération motrice à distance d'un AVC.

Troisième partie: Perspectives, limitations et conclusion de ce travail

L'objectif de ce travail a été de déterminer quelles variables acquises en TMS permettent de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le déficit moteur du membre supérieur résultant d'un AVC à partir de l'étude d'une cohorte de 40 patients.

Dans la première étude, les liens entre les différents paramètres extraits de la courbe de recrutement et l'amplitude des PEM recueillis à une seule intensité de stimulation ont été analysés. Etant donné la forte corrélation existant entre l'amplitude des PEM recueillis à 140% du seuil moteur et la pente maximale de la courbe de recrutement, l'aire sous la courbe et l'amplitude maximale des PEM, il ne semble pas indispensable d'acquérir la totalité de la courbe de recrutement pour évaluer la fonction de la voie cortico-spinale chez des sujets sains et chez des patients ayant eu un AVC.

Dans la seconde étude, les facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur ont été investigués à partir de données multimodales. Les résultats obtenus montrent que le seuil moteur est l'unique variable retenue et explique environ 50% de la variance de la fonction motrice.

Dans cette dernière section, je présenterai d'une part les perspectives d'utilisation du seuil moteur comme biomarqueur potentiel de récupération motrice et d'autre part les avantages et inconvénients de l'utilisation d'un score composite pour représenter la fonction motrice. Enfin, je terminerai par exposer certaines limitations des travaux présentés.

A. Le seuil moteur est un biomarqueur potentiel de récupération motrice du membre supérieur après AVC

En plus d'éclairer la communauté neuroscientifique sur les processus impliqués dans le déficit moteur, les résultats de la seconde étude pourraient servir à optimiser les essais cliniques visant à promouvoir la récupération motrice à distance d'un AVC.

Le seuil moteur reflète la fonction de l'ensemble du système moteur allant des aires motrices corticales jusqu'au muscle cible affecté. Ainsi, il serait envisageable d'utiliser le

seuil moteur comme **critère de jugement secondaire** dans les **études cliniques interventionnelles** ayant pour but d'optimiser les capacités motrices du membre supérieur après AVC. Afin d'évaluer le bénéfice d'une intervention, il est primordial que le critère de jugement principal reste une mesure de la fonction motrice. Utiliser le seuil moteur en tant que critère de jugement secondaire permettrait deux choses : d'une part évaluer les effets neurophysiologiques de l'intervention. Il est envisageable que des effets neurophysiologiques « apparaissent » en amont d'effets comportementaux. D'autre part, déterminer si la variation de la fonction motrice se fait en parallèle de la variation du seuil moteur. Ce dernier point est une étape indispensable pour pouvoir considérer le seuil moteur comme **critère de substitution**.

Jusqu'à ce jour, la présence ou l'absence de PEM constituait le paramètre électrophysiologique reconnu pour ses capacités à discriminer la sévérité du déficit moteur et constituait ainsi un facteur de stratification utilisé dans **les études interventionnelles**. Nos résultats concourent à démontrer la validité et la pertinence de la mesure du seuil moteur pour estimer la fonction motrice résiduelle après AVC. Chez les patients chez lesquels un PEM est évoqué côté ipsilésionnel (PEM+), le seuil moteur pourrait donc constituer un **facteur de stratification** supplémentaire. Trois groupes seraient définis : un groupe de patients PEM-, un groupe de patient PEM+ ayant un ratio d'excitabilité cortico-spinale inférieur à une certaine valeur seuil et un groupe de patients PEM+ ayant un ratio d'excitabilité cortico-spinale supérieur à cette valeur seuil. Cependant, avant de considérer le seuil moteur comme facteur de stratification, d'autres études sont nécessaires pour déterminer cette valeur seuil discriminante.

Un biomarqueur de récupération est défini comme un indicateur de l'état de la maladie qui reflète les processus cellulaires et/ou moléculaires sous-jacents difficilement mesurables directement chez l'humain (Boyd et al., 2017). Un tel biomarqueur permet de comprendre l'état/la condition du sujet mais également de prédire la récupération et/ou la réponse attendue à un traitement. Nous ne pouvons évaluer si le seuil moteur est **un facteur prédictif de récupération** valide. En effet, pour cela, il aurait fallu mesurer le seuil moteur en phase aiguë et déterminer si cette mesure permettait de prédire la fonction motrice future grâce à **un algorithme de prédiction**. Or, dans cette thèse, le seuil moteur et la fonction motrice étaient évalués le même jour, à distance de l'AVC (au-delà de 1 mois).

En revanche, le seuil moteur mesuré en phase subaiguë ou chronique pourrait être considéré comme un **biomarqueur de la réponse attendue à un traitement** à utiliser dans une **étude interventionnelle** (Koch & Hummel, 2017). Il est envisageable de considérer que les patients ayant une excitabilité cortico-spinale préservée répondront de façon plus importante à un traitement que ceux ayant une excitabilité cortico-spinale davantage altérée. Les résultats de l'étude PAS_AVC nous renseigneront sur l'effet de l'intervention et sur la pertinence de considérer le seuil moteur comme biomarqueur de réponse à l'intervention prodiguée.

Ainsi, la deuxième étude présentée constitue une première étape vers la reconnaissance du seuil moteur comme biomarqueur de la fonction motrice du membre supérieur après un AVC.

B. Le score moteur composite est une mesure complète de la fonction motrice

Dans ce travail, la fonction motrice a été évaluée à l'aide de 3 échelles motrices : le Fugl-Meyer, le ratio des scores obtenus au Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT) et le ratio des mesures de force maximale de flexion des doigts. Un score moteur composé de ces 3 échelles a été utilisé pour quantifier la fonction motrice globale. Il est pertinent d'envisager les limites et les avantages de l'utilisation d'un tel score.

La principale limite est la difficulté d'interprétation du score composite. Dans la deuxième étude, les valeurs du score moteur composite allaient de -3,39 à 1,74. Ces valeurs sont peu intuitives pour un clinicien. Autrement dit, il est impossible de se faire une idée de la fonction motrice d'un patient uniquement avec la valeur du score moteur composite. De la même façon, dans le cas d'évaluations longitudinales, il est impossible de se représenter les progrès faits par le patient à l'aide de la seule évolution du score moteur composite.

Cependant, la fonction motrice ne saurait être évaluée de façon exhaustive à l'aide d'une seule échelle motrice. La combinaison de plusieurs échelles à l'aide d'un score composite permet donc de capturer l'ensemble de la fonction motrice. Ce regroupement de plusieurs variables en une seule constitue donc un atout mais également une limite. En effet, le score composite ne fournit pas d'informations sur les différents paramètres de la fonction motrice (évalués spécifiquement par les différentes échelles). Il n'est pas possible de savoir si

une différence observée entre deux patients (ou bien entre deux évaluations d'un même patient) vient d'une différence (ou d'une évolution) de force et/ou de dextérité par exemple.

Trois autres avantages existent à l'utilisation d'un score moteur composite :

- Certaines études choisissent d'évaluer la fonction motrice avec plusieurs échelles motrices et réalisent de nombreux tests statistiques (Cakar et al., 2016). Par exemple, la corrélation entre un facteur explicatif et la fonction motrice est analysée avec la mesure de la force puis le score de Fugl-Meyer, puis l'échelle de dextérité. Ce qui occasionne une multiplicité de tests statistiques et majore ainsi le risque d'erreur de type 1 (risque de première espèce), à moins de corriger le seuil de significativité. L'utilisation du score composite évite ainsi la multiplicité des tests.
- La figure ci-dessous illustre que l'interprétation de certaines échelles - pour lesquelles une valeur moindre signifie une meilleure fonction motrice - est source de confusion. Les échelles évaluant le temps mis pour réaliser une tâche, telles que le JTT ou la section temporelle du WMFT sont ainsi construites. Le score moteur composite tient compte de ces différences d'interprétation entre échelles. Dans l'étude présentée, un score moteur composite élevé est associé à un score de Fugl-Meyer élevé, un ratio de force maximale élevé et un ratio de JTT **faible** (cf. Figure 6-1). Dans notre étude, le ratio de force maximale est compris entre 0,05 (quasi absence de force côté affecté) et 0,97 (force quasi symétrique entre les deux côtés). Le ratio de JTT est compris entre 0,97 (durée équivalente entre les deux côtés) et 27 (durée largement supérieure avec le côté affecté). Les patients ayant un score moteur composite faible (en lien avec un déficit moteur sévère) ont un score de Fugl-Meyer faible, un ratio de force faible et un ratio de JTT élevé. Le patient 35 représenté sur la figure ci-dessous était le patient avec la fonction motrice la plus déficitaire.

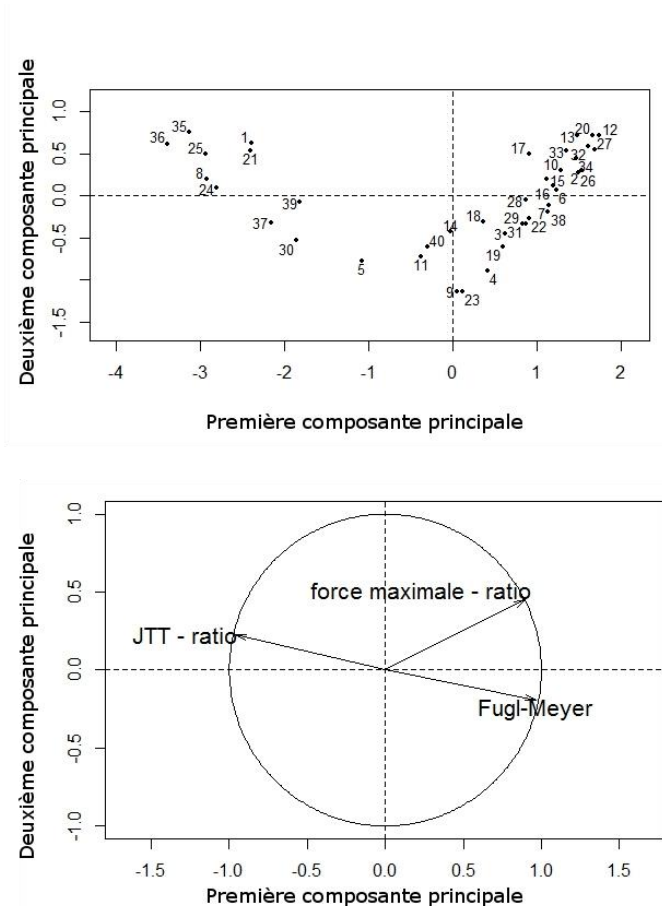


Figure 6-1 : Graphiques résultant de l'Analyse en Composantes Principales. En haut, le graphique des individus, en bas le graphique des variables.

- Enfin, la plupart des échelles évaluant la fonction motrice du membre supérieur ont des effets seuils, négligeables/minimes pour certaines mais avérés tout de même (cf. Tableau 6-1). Un effet seuil se mesure par la proportion de patients obtenant la cotation minimale (effet plancher) ou bien la cotation maximale (effet plafond). Assurément, les effets seuils dépendent de la population étudiée. Dans notre population, les patients devaient être capable de serrer activement les doigts (afin de pouvoir réaliser la tâche motrice du paradigme d'IRMf) donc la mesure de la force maximale ne présente pas d'effets plancher dans notre population (aucun patient avec une absence de serrage des doigts côté affecté). Cette mesure n'a par ailleurs pas de cotation maximale. De la même façon, aucun patient n'a obtenu un score de 0 à l'échelle de Fugl-Meyer. Aucun patient n'avait la cotation maximale car cela était un critère de non-inclusion. En revanche, le JTT présentait un effet plafond car 6 patients (15%) ont obtenu la valeur maximale (720 secondes) lors de

la réalisation du test côté affecté. En combinant des échelles ayant des effets plancher et plafond différents, les effets seuils du score composite sont minimisés.

	Atteinte sévère	Atteinte modérée	Atteinte discrète
FM_MS	x	x	Effet plafond
ARAT	Effet plancher	x	x
WMFT	Effet plancher	x	x
CAHAI	x	x	x
Force max	x	x	x
BBT	Effet plancher	x	Effet plafond
9HPT	Effet plancher	x	x
MAL	Effet plancher	x	x

Tableau 6-1 : Effets seuils des principales échelles utilisées pour évaluer la fonction du membre supérieur après AVC.

Adapté de (Bürge & Kupper, 2013).

Le score composite enfin pourrait combiner des échelles évaluant la fonction motrice à des échelles évaluant la spasticité, parésie et spasticité étant intimement liées à distance de l'AVC. Une des limitations de notre évaluation clinique est l'absence de mesure de la spasticité ou de la sensibilité, deux déficiences pouvant entraîner une limitation des capacités du membre supérieur. Cependant, comme précisé dans le chapitre 2, la parésie et les syncinésies sont les déficiences qui expliquent la plus grande part de variance du mouvement d'approche chez des sujets hémiparétiques.

C. Limitations

1) Mesure non normalisée de l'amplitude des PEM

L'étude de la méthodologie du recueil de l'amplitude des PEM se concentre davantage sur l'intensité à laquelle stimuler (à la S_{50} , à 130 ou 140% du rMT, à l'intensité évoquant une réponse de 1mV, ou considérer stimuler à une ou plusieurs intensités de stimulation) que sur la pertinence ou non de normaliser les amplitudes obtenues. Il est pertinent de normaliser le signal EMG pour tenir compte des caractéristiques anatomiques et physiologiques individuelles, facteurs de variabilité du signal EMG (Halaki & Ginn, 2012). Dans le cas d'une réponse EMG générée par une stimulation électrique, le placement des électrodes de

stimulation (localisation, orientation et pression) ainsi que l'épaisseur des tissus mous (graisse notamment) entre l'électrode et le nerf sont également à considérer.

Normaliser le signal EMG à l'amplitude maximale de la réponse motrice obtenue en stimulant électriquement le nerf périphérique à une intensité supramaximale (Mmax) est une des méthodes de normalisation employée. La réponse motrice maximale est générée lorsque l'ensemble des motoneurones du muscle cible est activé. Mmax est supposée constante chez un même individu si tous les paramètres de stimulation sont inchangés. Chez les sujets sains, Mmax est variable en fonction du nombre d'unités motrices constituant le nerf moteur et du type de fibres musculaires. Chez les patients, une neuropathie ou une atrophie musculaire engendre une diminution de Mmax.

Si on suppose Mmax constante chez un sujet, il n'est pas nécessaire de normaliser l'amplitude des PEM dans le cas d'évaluations intra-individuelles multiples peu espacées dans le temps (pré/post traitement par exemple). En effet, pour une même intensité de stimulation (140% rMT), une amplitude augmentée des PEM (entre 2 sessions chez un même sujet) sera la conséquence d'une levée d'inhibition corticale (diminution de l'inhibition intracorticale et/ou augmentation de facilitation intracorticale) et/ou d'un recrutement plus important de motoneurones (plasticité spinale).

Par ailleurs, dans le cas de comparaisons interindividuelles, normaliser l'amplitude des PEM à Mmax permet de prendre en compte les caractéristiques anatomiques et physiologiques individuelles qui influencent le signal EMG. L'amplitude d'un PEM dépend de la constitution des volées descendantes cortico-spinales, de la fréquence d'excitation du motoneurone, du nombre d'unités motrices **recrutées** et de leur taille. Normaliser l'amplitude des PEM par Mmax permet de déterminer la proportion de motoneurones activés par une impulsion de TMS.

2) Absence de validation externe du modèle de régression obtenu dans la deuxième étude

La régression multiple faite dans la deuxième étude a sélectionné un modèle et généré une équation de régression. Différentes méthodes existent pour évaluer la pertinence d'un modèle généré.

Une des méthodes est l'application du modèle généré à une population autre que celle des 40 patients inclus. Ajouter cette étape de **validation externe** aurait permis de valider le modèle obtenu, ce modèle ne retenant que le seuil moteur comme variable explicative de la fonction motrice. Cette étape aurait consisté à prédire, c'est-à-dire à calculer à partir de l'équation de régression la fonction motrice de « nouveaux » patients ayant des caractéristiques similaires ou bien différentes de la population initiale. Cette nouvelle population aurait par exemple pu inclure des patients ayant une lésion hémorragique ou touchant le cortex moteur primaire. En appliquant le modèle sélectionné dans notre étude, la fonction motrice prédite aurait été calculée à partir du ratio du seuil moteur. La comparaison de la fonction motrice prédite et de la fonction motrice réelle aurait permis de valider ou non la sélection du seuil moteur comme unique variable explicative de la fonction motrice du membre supérieur après AVC. En cas de trop gros écart entre les valeurs prédites et réelles, un nouveau modèle aurait été proposé.

Une autre méthode utilisée pour évaluer la force de prédiction du modèle est la **validation croisée**. Cette méthode peut se faire en séparant l'échantillon de patients inclus en deux parties pas forcément égales. Dans notre cas, la méthode de validation croisée « leave one out » aurait consisté à générer un modèle avec 39 patients et à prédire la variable dépendante du 40^{ème} patient. Cette méthode, particulièrement utile pour évaluer la force d'un modèle dans le cas d'échantillon de petite taille n'a pas été appliquée dans notre étude.

D. Conclusion

La réalisation de ces deux études a permis de mieux comprendre la place de l'évaluation électrophysiologique par TMS chez des patients ayant un déficit moteur du membre supérieur résultant d'un AVC. La première étude précise les liens existant entre différents paramètres liés à l'amplitude des PEM. La seconde étude souligne l'importance du seuil moteur pour expliquer la fonction motrice résiduelle du membre supérieur. La TMS est essentielle pour comprendre le fonctionnement résiduel du système moteur. Moins coûteuse que l'imagerie cérébrale et simple à analyser, cette méthode d'investigation devrait davantage être considérée par les cliniciens comme une aide pour mieux comprendre les mécanismes impactant la récupération motrice et mieux choisir les stratégies thérapeutiques optimales.

Références bibliographiques

- Allart, E. (2017). *Implication du cortex pariétal postérieur dans le contrôle de la fonction du membre supérieur et de l'attention spatiale post-AVC : étude et modulation de la connectivité du cortex pariétal postérieur controlésionnel*. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II.
- Amassian, V. E., Stewart, M., Quirk, G. J., & Rosenthal, J. L. (1987). Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*, 20(1), 74–93.
- 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(OCT), 1–20.
- Awiszus, F. (2003). TMS and threshold hunting. In *Supplements to Clinical neurophysiology* (Vol. 56, pp. 13–23). Elsevier.
- Awiszus, F. (2011). Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold: is it safe? *Brain Stimulation*, 4(1), 58–59.
- Awiszus, F., & Borckardt, J. (2019). *TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0)*. <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>.
- Aymard, C., Giboin, L.-S., Lackmy-Vallee, A., & Marchand-Pauvert, V. (2013). Spinal plasticity in stroke patients after botulinum neurotoxin A injection in ankle plantar flexors. *Physiological Reports*, 1(6).
- Baillieux, H., De Smet, H. J., Paquier, P. F., De Deyn, P. P., & Marien, P. (2008). Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110(8), 763–773.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Bawa, P. N. S., Jones, K. E., & Stein, R. B. (2014). Assessment of size ordered recruitment. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.
- Beebe, J. A., & Lang, C. E. (2008). Absence of a proximal to distal gradient of motor deficits in the upper extremity early after stroke. *Clinical Neurophysiology*, 119(9), 2074–2085.
- Beebe, J. A., & Lang, C. E. (2009). Relationships and responsiveness of six upper extremity function tests during the first six months of recovery after stroke. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 33(2), 96–103.
- Bertrand, A. M., Fournier, K., Brasey, M.-G. W., Kaiser, M.-L., Frischknecht, R., & Diserens, K. (2015). Reliability of maximal grip strength measurements and grip strength recovery following a stroke. *Journal of Hand Therapy*, 28(4), 356–363.

- Bhandari, A., Radhu, N., Farzan, F., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2016). A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *127*(8), 2834–2845.
- Bobath, B. (1990). *Adult hemiplegia: evaluation and treatment*. Elsevier Health Sciences.
- Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, D. E., Manto, M., ... van Dun, K. (2016). Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum*, *15*(3), 369–391.
- Boissy, P., Bourbonnais, D., Carlotti, M. M., Gravel, D., & Arsenault, B. A. (1999). Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. *Clinical Rehabilitation*, *13*, 354–362.
- Borich, M. R., Mang, C., & Boyd, L. A. (2012a). Both projection and commissural pathways are disrupted in individuals with chronic stroke: investigating microstructural white matter correlates of motor recovery. *BMC Neuroscience*, *13*(107).
- Borich, M. R., Neva, J. L., & Boyd, L. A. (2015). Evaluation of differences in brain neurophysiology and morphometry associated with hand function in individuals with chronic stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *33*(1), 31–42.
- Borich, M. R., Wadden, K. P., & Boyd, L. A. (2012b). Establishing the reproducibility of two approaches to quantify white matter tract integrity in stroke. *NeuroImage*, *59*(3), 2393–2400.
- Boyd, L. A., Hayward, K. S., Ward, N. S., Stinear, C. M., Rosso, C., Fisher, R. J., ... Cramer, S. C. (2017). Biomarkers of Stroke Recovery: Consensus-Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable*. *International Journal of Stroke*, *31*(10–11), 864–876.
- Brouwer, B. J., & Schryburt-Brown, K. (2006). Hand Function and Motor Cortical Output Poststroke: Are They Related? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *87*(5), 627–634.
- Brunnstrom, S. (1966). Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Physical Therapy*, *46*(4), 357–375.
- Bürge, E., & Kupper, D. (2013). *Evaluation de la fonction motrice du membre supérieur parétique à la suite d'un accident vasculaire cérébral*. De Boeck Supérieur.
- Burke, D., Wissel, J., & Donnan, G. (2013). Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*, *80*(Suppl.3, n°2), S20–S26.
- Burke, E., Dodakian, L., See, J., McKenzie, A., Riley, J. D., Le, V., & Cramer, S. C. (2014). A multimodal approach to understanding motor impairment and disability after stroke. *Journal of Neurology*, *261*(6), 1178–1186.
- Butler, A. J., Kahn, S., Wolf, S. L., & Weiss, P. (2005). Finger extensor variability in TMS

- parameters among chronic stroke patients. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 2(10).
- Cakar, E., Akyuz, G., Durmus, O., Bayman, L., Yagci, I., Karadag-Saygi, E., & Gunduz, O. H. (2016). The relationships of motor-evoked potentials to hand dexterity, motor function, and spasticity in chronic stroke patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurologica Belgica*, 116(4), 481–487.
- Calautti, C., & Baron, J. C. (2003). Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: A review. *Stroke*, 34(6), 1553–1566.
- Calautti, C., Jones, P. S., Naccarato, M., Sharma, N., Day, D. J., Bullmore, E. T., ... Baron, J.-C. (2010). The relationship between motor deficit and primary motor cortex hemispheric activation balance after stroke: longitudinal fMRI study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81, 788–792.
- Calautti, C., Leroy, F., Guincestre, J.-Y., Marie, R.-M., & Baron, J.-C. (2001). Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *Neuroreport*, 12(18), 3883–3886.
- Calautti, C., Naccarato, M., Jones, P. S., Sharma, N., Day, D. D., Carpenter, A. T., ... Baron, J.-C. (2007). The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. *NeuroImage*, 34, 322–331.
- Capaday, C. (1997). Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *Journal of Neuroscience Methods*, 74, 201–218.
- Carey, J. R., Kimberley, T. J., Lewis, S. M., Auerbach, E. J., Dorsey, L., Rundquist, P., & Ugurbil, K. (2002). Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain*, 125, 773–788.
- Carr, J. H., & Shepherd, R. B. (1989). A motor learning model for stroke rehabilitation. *Physiotherapy*, 75(7), 372–380.
- Carroll, T. J., Riek, S., & Carson, R. G. (2001). Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 112(2), 193–202.
- Catani, M. (2017). A little man of some importance. *Brain*, 140(11), 3055–3061.
- Celnik, P., Hummel, F., Harris-Love, M., Wolk, R., & Cohen, L. G. (2007). Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(11), 1369–1376.
- Chang, W. H., Fried, P. J., Saxena, S., Jannati, A., Gomes-Osman, J., Kim, Y., & Pascual-Leone, A. (2016). Optimal number of pulses as outcome measures of neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2892–2897.
- Chen, R., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1997). Role of the ipsilateral motor cortex in voluntary movement. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des*

Sciences Neurologiques, 24(4), 284–291.

- Chipchase, L., Schabrun, S., Cohen, L., Hodges, P., Ridding, M., Rothwell, J., ... Ziemann, U. (2012). A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 123, pp. 1698–1704. International Federation of Clinical Neurophysiology.
- Cho, S.-H., Kim, D. G., Kim, D.-S., Kim, Y.-H., Lee, C.-H., & Jang, S. H. (2007). Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct. *Neuroscience Letters*, 426(2), 123–127.
- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2010). What have We Learned from “Perturbing” the Human Cortical Motor System with Transcranial Magnetic Stimulation? *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(October), 1–14.
- Chu, N.-S. (1989). Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 74(6), 481–485.
- Cohen, L. G., Roth, B. J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., ... Hallett, M. (1990). Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(4), 350–357.
- Cramer, S. C., Nelles, G., Benson, R. R., Kaplan, J. D., Parker, R. A., Kwong, K. K., ... Rosen, B. R. (1997). A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 28(12), 2518–2527.
- Crossman, A. R., & Neary, D. (2014). *Neuroanatomy E-Book: An Illustrated Colour Text*. Elsevier Health Sciences.
- Darling, W. G., Wolf, S. L., & Butler, A. J. (2006). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Experimental Brain Research*, 174, 376–385.
- Davare, M., Andres, M., Cosnard, G., Thonnard, J.-L., & Oliver, E. (2006). Dissociating the Role of Ventral and Dorsal Premotor Cortex in Precision Grasping. *Journal of Neuroscience*, 26(8), 2260–2268.
- Davare, M., Kraskov, A., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2011). Interactions between areas of the cortical grasping network. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(4), 565–570.
- Davila-Pérez, P., Jannati, A., Fried, P. J., Cudeiro, J., & Pascual-Leone, A. (2018). The Effects of Waveform and Current Direction on the Efficacy and Test-Retest Reliability of Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuroscience*, 393, 97–109.
- Day, B. L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C. D., Nakashima, K., Rothwell, J. C., & Thompson, P. D. (1989). Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *The Journal of Physiology*,

412(1), 449–473.

- Delvaux, V., Alagona, G., Gérard, P., Pasqua, V. De, Pennisi, G., & Maertens De Noordhout, A. (2003). Post-stroke reorganization of hand motor area : a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *114*, 1217–1225.
- Deng, Z.-D., Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, *6*(1), 1–13.
- Devanne, H., Lavoie, B. A., & Capaday, C. (1997). Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, *114*(2), 329–338.
- Dewald, J. P. A., Pope, P. S., Given, J. D., Buchanan, T. S., & Rymer, W. Z. (1995). *Abnormal muscle coactivation patterns during isometric torque generation at t ...* 495–510.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., ... Rothwell, J. C. (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology*, *115*(2), 255–266.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., & Rothwell, J. C. (1999). Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, *124*(4), 520–524.
- Di Lazzaro, V., & Rothwell, J. C. (2014). Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. *Journal of Physiology*, *592*(19), 4115–4128.
- Dodds, R. M., Syddall, H. E., Cooper, R., Benzeval, M., Deary, I. J., Dennison, E. M., ... Sayer, A. (2014). Grip Strength across the Life Course : Normative Data from Twelve British Studies. *PloS One*, *9*(12).
- Dubois, J.-M., Ouanounou, G., & Rouzair-Dubois, B. (2009). The Boltzmann equation in molecular biology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *99*(2–3), 87–93.
- Duncan, P. W., Wallace, D., Lai, S. M., Johnson, D., & Embretson, S. (1999). The Stroke Impact Scale Version 2.0: Evaluation of Reliability, Validity, and Sensitivity to Change. *Stroke*, *30*, 2131–2140.
- Dunnewold, R. J. W., van der Kamp, W., van den Brink, A. M., Stijl, M., & van Dijk, J. G. (1998). Influence of electrode site and size on variability of magnetic evoked potentials. *Muscle & Nerve*, *21*(12), 1779–1782.
- 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.
- Ellis, M. D., Schut, I., & Dewald, J. P. A. (2017). Flexion synergy overshadows flexor spasticity during reaching in chronic moderate to severe hemiparetic stroke. *Clinical*

- Neurophysiology*, 128(7), 1308–1314.
- Enoka, R. M., & Fuglevand, A. J. (2001). Motor unit physiology: Some unresolved issues. *Muscle and Nerve*, 24(1), 4–17.
- Evarts, E. V. (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *Journal of Neurophysiology*, 31(1), 14–27.
- Feistein, B., Lindegard, B., Nyman, E., & Wohlfart, G. (1955). Morphologic studies of motor units in normal human muscles. *Acta Anatomica*, 23(2), 127–142.
- Ferreiro, K. N., Santos, R. L. dos, & Conforto, A. B. (2010). Psychometric properties of the Portuguese version of the Jebsen-Taylor test for adults with mild hemiparesis. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 14(5), 377–382.
- Fess, E. E., & Moran, C. A. (1992). Grip Strength. In *Clinical Assessment Recommendations* (pp. 41–46). American Society of Hand Therapists.
- Feydy, A., Carlier, R., Roby-Brami, A., Bussel, B., Cazalis, F., Pierot, L., ... Maier, M. A. (2002). Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 33(6), 1610–1617.
- Fougeyrollas, P., Noreau, L., & St-Michel, G. (1997). Guide de l'utilisateur «Instrument de mesure des habitudes de vie»(MHAVIE 2.1) et «Instrument de mesure de la qualité de l'environnement». *Réseau International CIDIH*, 9(1), 6–19.
- Franceschini, M., La, F. P., Agosti, M., & Massucci, M. (2010). Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 46(3), 389–399.
- Freundlieb, N., Philipp, S., Drabik, A., Gerloff, C., Forkert, N. D., & Hummel, F. C. (2015). Ipsilesional motor area size correlates with functional recovery after stroke: A 6-month follow-up longitudinal TMS motor mapping study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 33(2), 221–231.
- 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.
- Galletti, C., Kutz, D. F., Gamberini, M., Breveglieri, R., & Fattori, P. (2003). Role of the medial parieto-occipital cortex in the control of reaching and grasping movements. *Experimental Brain Research*, 153(2), 158–170.
- Gerardin, E. (2000). Partially Overlapping Neural Networks for Real and Imagined Hand Movements. *Cerebral Cortex*, 10(11), 1093–1104.
- Gladstone, D. J., Danells, C. J., & Black, S. E. (2002). The Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke: A Critical Review of Its Measurement Properties. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 16, 232–240.

- Glickstein, M., & Doron, K. (2008). Cerebellum: Connections and functions. *Cerebellum*, 7(4), 589–594.
- Gracies, J. M. (2005). Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle and Nerve*, 31(5), 535–551.
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., ... Siebner, H. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 858–882.
- Grosse, P., Khatami, R., Salih, F., Kühn, A., & Meyer, B.-U. (2002). Corticospinal excitability in human sleep as assessed by transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 59(12), 1988–1991.
- Gupta, R. K., Saksena, S., Hasan, K. M., Agarwal, A., Haris, M., Pandey, C. M., & Narayana, P. A. (2006). Focal Wallerian degeneration of the corpus callosum in large middle cerebral artery stroke: Serial diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24(3), 549–555.
- Guye, M., Parker, G. J. M., Symms, M., Boulby, P., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Salek-Haddadi, A., ... Duncan, J. S. (2003). Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *NeuroImage*, 19(4), 1349–1360.
- Halaki, M., & Ginn, K. (2012). Normalization of EMG signals: To normalize or not to normalize and what to normalize to? In *Computational intelligence in electromyography analysis-a perspective on current applications and future challenges*. IntechOpen.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147.
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
- Hamada, M., Murase, N., Hasan, A., Balaratnam, M., & Rothwell, J. C. (2013). The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral Cortex*, 23(7), 1593–1605.
- Haute Autorité de la Santé. (2017). *Prise en charge initiale de l'Accident Vasculaire Cérébral. Campagne 2017 - Données 2016*.
- Hayward, K. S., Schmidt, J., Lohse, K. R., Peters, S., Bernhardt, J., Lannin, N. A., & Boyd, L. A. (2017). Are we armed with the right data? Pooled individual data review of biomarkers in people with severe upper limb impairment after stroke. *NeuroImage: Clinical*, 15, 53–55.
- Heller, A., Wade, D. T., Wood, V. A., Sunderland, A., Hewer, R. L., & Ward, E. (1987). Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 50(August 1986), 714–719.
- Henneman, E. (1985). The size-principle: a deterministic output emerges from a set of

- probabilistic connections. *Journal of Experimental Biology*, *115*(1), 105–112.
- Herbsman, T., Forster, L., Molnar, C., Dougherty, R., Christie, D., Koola, J., ... Nahas, Z. (2009). Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation: The Impact of White Matter Fiber Orientation and Skull-to-Cortex Distance. *Human Brain Mapping*, *30*(7), 2044–2055.
- Herzfeld, D. J., Pastor, D., Haith, A. M., Rossetti, Y., Shadmehr, R., & O’Shea, J. (2014). Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories. *NeuroImage*, *98*, 147–158.
- Hoffmann, P. (1918). Ueber die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. 1918. *Zeitschr. f. Biol*, *68*, 351–370.
- Hsueh, I.-P., & Hsieh, C.-L. (2002). Responsiveness of two upper extremity function instruments for stroke inpatients receiving rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, *16*(6), 617–624.
- Hultborn, H., Illert, M., Nielsen, J., Paul, A., Ballegaard, M., & Wiese, H. (1996). On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. *Experimental Brain Research*, *108*(3), 450–462.
- Hultborn, H., Lindström, S., & Wigström, H. (1979). On the function of recurrent inhibition in the spinal cord. *Experimental Brain Research*, *37*(2), 399–403.
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, *128*(3), 490–499.
- Jang, S. H. (2014). The corticospinal tract from the viewpoint of brain rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *46*(3), 193–199.
- Jang, S. H., Kim, K., Kim, S. H., Son, S. M., Jang, W. H., & Kwon, H. G. (2014). The relation between motor function of stroke patients and diffusion tensor imaging findings for the corticospinal tract. *Neuroscience Letters*, *572*, 1–6.
- Jeannerod, M., & Joseph, J. (1988). Le codage des mouvements volontaires par le cortex cérébral. *Médecine/Sciences*, *4*(8), 484.
- Jebsen, R. H., Taylor, N., Trieschmann, R. B., Trotter, M. J., & Howard, L. A. (1969). An objective and standardized test of hand function. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *50*(6), 311–319.
- Johansen-berg, H., Rushworth, M. F. S., Bogdanovic, M. D., Kischka, U., Wimalaratna, S., & Matthews, P. M. (2002). *The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke*.
- Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Awiszus, F., & Könönen, M. (2012). Within-subject effect of coil-to-cortex distance on cortical electric field threshold and motor evoked potentials in transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*,

206(2), 158–164.

- Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E., & Könönen, M. (2009). NeuroImage Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *NeuroImage*, 44(3), 790–795.
- Jung, N. H., Delvendahl, I., Kuhnke, N. G., Hauschke, D., Stolle, S., & Mall, V. (2010). Navigated transcranial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. *Brain Stimulation*, 3(2), 87–94.
- Takei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (1999). Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 285(5436), 2136–2139.
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., & Topka, H. (2001). Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 250–258.
- Kantak, S. S., Stinear, J. W., Buch, E. R., Cohen, L. G., Burgess, A., Shah, K., ... Hynynen, K. (2012). Rewiring the Brain: Potential Role of the Premotor Cortex in Motor Control, Learning, and Recovery of Function Following Brain Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(3), 282–292.
- Kelly, K. M., Borstad, A. L., Kline, D., & Gauthier, L. V. (2018). Improved quality of life following constraint-induced movement therapy is associated with gains in arm use, but not motor improvement. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 25(7), 1–8.
- Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K. H., & Fang, J. (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89, 415–423.
- Klöppel, S., Bäumer, T., Kroeger, J., Koch, M. A., Büchel, C., Münchau, A., & Siebner, H. R. (2008). The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *NeuroImage*, 40, 1782–1791.
- Koch, P. J., & Hummel, F. C. (2017). Toward precision medicine. *Current Opinion in Neurology*, 30(4), 1.
- Koski, L., Lin, J. C. H., Wu, A. D., & Winstein, C. J. (2007). Reliability of intracortical and corticomotor excitability estimates obtained from the upper extremities in chronic stroke. *Neuroscience Research*, 58(1), 19–31.
- Koton, S., Schneider, A. L. C., Rosamond, W. D., Shahar, E., Sang, Y., Gottesman, R. F., & Coresh, J. (2014). Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 312(3), 259–268.
- Krakauer, J. W., & Carmichael, S. T. (2017). *Broken Movement: the neurobiology of Motor Recovery after Stroke* (The MIT Pr). Cambridge, MA.

- Kuypers, H. (1964). The Descending Pathways to the Spinal Cord, their Anatomy and Function. In J. C. Eccles & J. P. Schadé (Eds.), *Organization of the Spinal Cord* (Vol. 11, pp. 178–202). Elsevier.
- Kwakkel, G., Lannin, N. A., Borschmann, K., English, C., Ali, M., Churilov, L., ... Wolf, S. L. (2017). Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *31*(9), 784–792.
- Lamy, J. C. (2005). *Contrôle présynaptique de l'activité des afférences proprioceptives chez l'homme sain et chez des patients médullo ou cérébrólésés*. Neurosciences. Université Paris 6.
- Lance, J. (1980). *Spasticity: Disordered Motor Control* (R. Feldman, R. Young, & W. Koella, Eds.). Miami: Year Book Medical Publishers.
- Lang, C. E., Bland, M. D., Bailey, R. R., Schaefer, S. Y., & Birkenmeier, R. L. (2013). Assessment of upper extremity impairment, function, and activity after stroke: foundations for clinical decision making. *Journal of Hand Therapy*, *26*(2), 104–115.
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. J. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. *Brain*, *91*(1), 15–36.
- Lemon, R. N. (2008). Descending Pathways in Motor Control. *Annual Review of Neuroscience*, *31*(1), 195–218.
- Lev-Tov, A., & Pinco, M. (1992). In vitro studies of prolonged synaptic depression in the neonatal rat spinal cord. *The Journal of Physiology*, *447*(1), 149–169.
- Levin, M. F., Kleim, J. A., & Wolf, S. L. (2009). What do motor “recovery” and “compensation” mean in patients following stroke? *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *23*(4), 313–319.
- Liang, Z., Zeng, J., Liu, S., Ling, X., Xu, A., Yu, J., & Ling, L. (2007). A prospective study of secondary degeneration following subcortical infarction using diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(6), 581–586.
- Liepert, J., Restemeyer, C., Kucinski, T., Zittel, S., & Weiller, C. (2005). Motor strokes: The lesion location determines motor excitability changes. *Stroke*, *36*(12), 2648–2653.
- Lin, J., Hsu, M., Sheu, C., Wu, T., Lin, R., Chen, C., & Hsieh, C. (2009). Psychometric Comparisons of 4 Measures for Assessing Upper-Extremity Function in People With Stroke. *Physical Therapy*, *89*, 840–850.
- Lin, L. Y., Ramsey, L., Metcalf, N. V., Rengachary, J., Shulman, G. L., Shimony, J. S., & Corbetta, M. (2018). Stronger prediction of motor recovery and outcome post-stroke by cortico-spinal tract integrity than functional connectivity. *PLoS ONE*, *13*(8), 1–13.
- Lindberg, P. G., Skejød, P. H. B., Rounis, E., Nagy, Z., Schmitz, C., Wernegren, H., ... Borg, J. (2007). Wallerian degeneration of the corticofugal tracts in chronic stroke: a pilot

- study relating diffusion tensor imaging, transcranial magnetic stimulation, and hand function. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 21(6), 551–560.
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Betzler, F., Alsop, D., & Schlaug, G. (2010). Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*, 74, 280–287.
- Lindenberg, R., Zhu, L. L., Ru, T., Schlaug, G., Rüber, T., & Schlaug, G. (2012). Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping*, 33(5), 1040–1051.
- Livingston, S. C., Friedlander, D. L., Gibson, B. C., & Melvin, J. R. (2013). Motor Evoked Potential Response Latencies Demonstrate Moderate Correlations with Height and Limb Length in Healthy Young Adults. *The Neurodiagnostic Journal*, 53(1), 63–78.
- Luscher, H. R., Ruenzel, P., & Henneman, E. (1979). How the size of motoneurons determines their susceptibility to discharge. *Nature*, 282(5741), 859–861.
- Lyle, R. C. (1981). A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *International Journal of Rehabilitation Research*, 4(4), 483–492.
- Magistris, M. R., Rösler, K. M., Truffert, A., & Myers, J. P. (1998). Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain: A Journal of Neurology*, 121(3), 437–450.
- Mang, C. S., Borich, M. R., Brodie, S. M., Brown, K. E., Snow, N. J., Wadden, K. P., & Boyd, L. A. (2015). Diffusion imaging and transcranial magnetic stimulation assessment of transcallosal pathways in chronic stroke. *Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1959–1971.
- Marshall, R. S., Perera, G. M., Lazar, R. M., Krakauer, J. W., Constantine, R. C., & DeLaPaz, R. L. (2000). Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*, 31(3), 656–661.
- Massie, C. L., & Malcolm, M. P. (2012). Considerations for stimulus-response curves in stroke: an investigation comparing collection and analysis methods. *International Journal of Neuroscience*, 123(3), 1–26.
- Mathiowetz, V., Kashman, N., Volland, G., Weber, K., Dowe, M., & Rogers, S. (1985). Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*, 66(2), 69–74.
- McConnell, K. A., Nahas, Z., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Kozel, F. A., Bohning, D. E., & George, M. S. (2001). The Transcranial Magnetic Stimulation Motor Threshold Depends on the Distance from Coil to Underlying Cortex : A Replication in Healthy Adults Comparing Two Methods of Assessing the Distance to Cortex. *Biological Psychiatry*, 49, 454–459.
- McDonnell, M. N., & Stinear, C. M. (2017). TMS measures of motor cortex function after

- stroke: A meta-analysis. *Brain Stimulation*, 10(4), 721–734.
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227.
- Meunier, S., & Pierrot-Deseilligny, E. (1998). Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. *Experimental Brain Research*, 119(4), 415–426.
- Mills, K. R., & Nithi, K. A. (1997). Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle & Nerve*, 20(5), 570–576.
- Morin, C., Pierrot-Deseilligny, E., & Hultborn, H. (1984). Evidence for presynaptic inhibition of muscle spindle Ia afferents in man. *Neuroscience Letters*, 44(2), 137–142.
- Moulton, E. (2019). *Methodological Considerations and Clinical Relevance of Diffusion Tensor Imaging in Acute Stroke Prognosis*. Neurosciences. Sorbonne Université.
- Nakayama, H., Jorgensen, H. S., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1994). Recovery of Upper Extremity Function in Stroke Patients: The Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 75(April), 394–398.
- 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.
- Netter, F. H., & Colacino, S. (1989). *Atlas of human anatomy*. Ciba-Geigy Corporation.
- Nijland, R., van Wegen, E., Verbunt, J., van Wijk, R., van Kordelaar, J., & Kwakkel, G. (2010). A comparison of two validated tests for upper limb function after stroke: The Wolf Motor Function Test and the Action Research Arm Test. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 42(7), 694–696.
- Nyberg-Hansen, R., & Rinvik, E. (1963). Some comments on the pyramidal tract with special reference to its individual variations in man. *Acta Neurologica Scandinavica*, (39), 1–30.
- Page, S. J., Fulk, G. D., & Boyne, P. (2012). Clinically important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer Scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. *Physical Therapy*, 92(6), 791–798.
- Page, S. J., Gauthier, L., & White, S. (2013). Size Doesn't Matter: Cortical Stroke Lesion Volume is Not Associated with Upper Extremity Motor Impairment and Function in Mild, Chronic, Hemiparesis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(5), 817–821.
- Park, C. H., Kou, N., Boudrias, M. H., Playford, E. D., & Ward, N. S. (2013). Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 521–533.
- Park, C. H., Kou, N., & Ward, N. S. (2016). The contribution of lesion location to upper limb deficit after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(12), 1283–1286.

- Parker, V. M., Wade, D. T., & Hewer, R. L. (1986). Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. *International Rehabilitation Medicine*, 8(2), 69–73.
- Patton, H. D., & Amassian, V. E. (1954). Single-and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, 17(4), 345–363.
- Paulus, W., Classen, J., Cohen, L. G., Large, C. H., Lazzaro, V. Di, Nitsche, M., ... Ziemann, U. (2008). State of the art : Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*, 1, 151–163.
- Pavlidis, C., Miyashita, E., & Asanuma, H. (1993). Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 70(2), 733–741.
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, 60, 389–443.
- Pennisi, G., Alagona, G., Rapisarda, G., Nicoletti, F., Costanzo, E., Ferri, R., ... Bella, R. (2002). Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke. *Clinical Neurophysiology*, 113(10), 1536–1543.
- Petersen, N. T., Pyndt, H. S., & Nielsen, J. B. (2003). Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 152(1), 1–16.
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(6), 663–672.
- Pierpaoli, C., Barnett, A., Pajevic, S., Chen, R., Penix, L., Virta, A., & Basser, P. (2001). Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*, 13(6), 1174–1185.
- Pierrot-Deseilligny, E., & Burke, D. (2012). *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement*. Cambridge University Press.
- Pineiro, R., Pendlebury, S., Johansen-Berg, H., & Matthews, P. M. (2001). Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization? *Stroke*, 32(5), 1134–1139.
- Pitcher, J. B., Doeltgen, S. H., Goldsworthy, M. R., Schneider, L. A., Vallence, A., Smith, A. E., ... Ridding, M. C. (2015). A comparison of two methods for estimating 50 % of the maximal motor evoked potential. *Clinical Neurophysiology*, 126(12), 2337–2341.
- Pitcher, J. B., Ogston, K. M., & Miles, T. S. (2003). Age and sex differences in human motor cortex input-output characteristics. *Journal of Physiology*, 546(2), 605–613.
- Platz, T., Pinkowski, C., van Wijck, F., Kim, I.-H., Di Bella, P., & Johnson, G. (2005). Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre

- study. *Clinical Rehabilitation*, 19(4), 404–411.
- Pollock, A., Farmer, S. E., Brady, M. C., Langhorne, P., Mead, G. E., Mehrholz, J., & van Wijck, F. (2014). Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11).
- Porro, C. A., Francescato, M. P., Cettolo, V., Diamond, M. E., Baraldi, P., Zuiani, C., ... di Prampero, P. E. (1996). Primary Motor and Sensory Cortex Activation during Motor Performance and Motor Imagery: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 16(23), 7688–7698.
- Porter, R., & Lemon, R. N. (1993). *Corticospinal function and voluntary movement* (Clarendon). Oxford: Physiological Society Monograph.
- Poulin, V., & Desrosiers, J. (2010). Validation of the French translation of the Impact on Participation and Autonomy questionnaire (IPAQ). *Canadian Journal of Occupational Therapy. Revue Canadienne d'ergotherapie*, 77(3), 159–166.
- Puig, J., Pedraza, S., Blasco, G., Daunis-i-Estadella, J., Prats, A., Prados, F., ... Serena, J. (2010). Wallerian Degeneration in the Corticospinal Tract Evaluated by Diffusion Tensor Imaging Correlates with Motor Deficit 30 Days after Middle Cerebral. *American Journal of Neuroradiology*, 31, 1324–1330.
- Rabadi, M. H., & Rabadi, F. M. (2006). Comparison of the action research arm test and the Fugl-Meyer assessment as measures of upper-extremity motor weakness after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(7), 962–966.
- Radlinska, B., Ghinani, S., Leppert, I. R., Minuk, J., Pike, G. B., & Thiel, A. (2010). Diffusion tensor imaging , permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology*, 75, 1048–1054.
- Rehme, A. K., & Grefkes, C. (2013). Cerebral network disorders after stroke : evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *The Journal of Physiology*, 591(1), 17–31.
- Richard, D., & Orsal, D. (2007). *Neurophysiologie: organisation et fonctionnement du système nerveux*. Dunod.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 661–670.
- Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N. A., & Skinhoj, E. (1980). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of Neurophysiology*, 43(1), 118–136.
- Rösler, K. M., Roth, D. M., & Magistris, M. R. (2008). Trial-to-trial size variability of motor-evoked potentials . A study using the triple stimulation technique. *Experimental Brain Research*, 187, 51–59.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-leone, A., & The safety of TMS Consensus

- Group. (2009). Safety , ethical considerations , and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039.
- Rossini, P., Barker, A., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R., ... Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain , spinal cord and roots : basic principles and procedures for routine clinical application . Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *91*, 79–92.
- Rossini, P. M. P., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., ... Tomberg, C. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1071–1107.
- Rossini, P. M., & Rossi, S. (2007). Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*, *68*(7), 484–488.
- Rosso, C., & Lamy, J.-C. (2018). Does Resting Motor Threshold Predict Motor Hand Recovery After Stroke? *Frontiers in Neurology*, *9*(November), 1–10.
- Rosso, C., Perlberg, V., Valabregue, R., Obadia, M., Kemlin-Méchin, C., Moulton, E., ... Lamy, J. C. (2017). Anatomical and functional correlates of cortical motor threshold of the dominant hand. *Brain Stimulation*, *10*(5), 952–958.
- Rosso, C., Valabregue, R., Attal, Y., Vargas, P., & Gaudron, M. (2013). Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke. *Plos One*, *8*(9), 1–11.
- Rothwell, J. C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., & Paulus, W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *52*, 97–103.
- Rudomin, P. (1990). Presynaptic inhibition of muscle spindle and tendon organ afferents in the mammalian spinal cord. *Trends in Neurosciences*, *13*(12), 499–505.
- Ruohonen, J., & Karhu, J. (2010). Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*, *40*(1), 7–17.
- Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furubayashi, T., & Kanazawa, I. (1997). Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Experimental Brain Research*, *113*(1), 24–32.
- Sarfeld, A.-S., Diekhoff, S., Wang, L. E., Liuzzi, G., Uludag, K., Eickhoff, S. B., ... Grefkes, C. (2012). Convergence of human brain mapping tools: neuronavigated TMS parameters and fMRI activity in the hand motor area. *Human Brain Mapping*, *33*(5), 1107–1123.
- Schaechter, J. D., Fricker, Z. P., Perdue, K. L., Helmer, K. G., Vangel, M. G., Greve, D. N., & Makris, N. (2009). Microstructural Status of Ipsilesional and Contralateral Corticospinal Tract Correlates with Motor Skill in Chronic Stroke Patients. *Human Brain*

Mapping, 30(11), 3461–3474.

- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 4), 561–579.
- Schmidt, S., Cichy, R. M., Kraft, A., Brocke, J., Irlbacher, K., & Brandt, S. A. (2009). An initial transient-state and reliable measures of corticospinal excitability in TMS studies. *Clinical Neurophysiology*, 120(5), 987–993.
- Schulz, R., Park, C., Boudrias, M.-H., Gerloff, C., Hummel, F. C., & Ward, N. S. (2012). Assessing the Integrity of Corticospinal Pathways From Primary and Secondary Cortical Motor Areas After Stroke. *Stroke*, 43, 2248–2251.
- See, J., Dodakian, L., & Cramer, S. C. (2013). A Standardized Approach to the Fugl-Meyer Assessment and Its Implications for Clinical Trials. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(8).
- Seo, J. P., & Jang, S. H. (2013). Different Characteristics of the Corticospinal Tract According to the Cerebral Origin: DTI Study. *American Journal of Neuroradiology*, 34(March), 1359–1363.
- Shaw, L., Rodgers, H., Price, C., Van Wijck, F., Shackley, P., Steen, N., ... Graham, L. (2010). BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technology Assessment*, 14(26).
- Sheean, G. L. (2001). Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit? *Current Opinion in Neurology*, 14(6).
- Silbert, B. I., Patterson, H. I., Pevcic, D. D., Windnagel, K. A., & Thickbroom, G. W. (2013). A comparison of relative-frequency and threshold-hunting methods to determine stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 124(4), 708–712.
- Simis, M., Di Lazzaro, V., Kirton, A., Pennisi, G., Bella, R., Kim, Y. H., ... Fregni, F. (2016). Neurophysiological measurements of affected and unaffected motor cortex from a cross-sectional, multi-center individual stroke patient data analysis study. *Neurophysiologie Clinique*, 46(1), 53–61.
- Smith, A. E., Ridding, M. C., Higgins, R. D., Wittert, G. A., & Pitcher, J. B. (2009). Age-related changes in short-latency motor cortex inhibition. *Experimental Brain Research*, 198(4), 489–500.
- Sommerfeld, D. K., Gripenstedt, U., & Welmer, A.-K. (2012). Spasticity After Stroke: An Overview of Prevalence, Test Instruments, and Treatments. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 91(9).
- Song, F., Zhang, F., Yin, D. Z., Hu, Y. S., Fan, M. X., Ni, H. H., ... Huang, C. S. (2012). Diffusion tensor imaging for predicting hand motor outcome in chronic stroke patients. *Journal of International Medical Research*, 40(1), 126–133.

- Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., & Fink, G. R. (2008). Transcranial Magnetic Stimulation and the Challenge of Coil Placement: A Comparison of Conventional and Stereotaxic Neuronavigational Strategies. *Human Brain Mapping, 29*, 82–96.
- Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno Moreno, L., Allman, C., Mекle, R., ... Rothwell, J. C. (2011). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *The Journal of Physiology, 589*(23), 5845–5855.
- Sterr, A., Dean, P. J. A., Szameitat, A. J., Conforto, A. B., & Shen, S. (2014). Corticospinal tract integrity and lesion volume play different roles in chronic hemiparesis and its improvement through motor practice. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 28*(4), 335–343.
- Sterr, A., Shen, S., Szameitat, A. J., & Herron, K. A. (2010). The Role of Corticospinal Tract Damage in Chronic Motor Recovery and Neurorehabilitation: A Pilot Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 24*(5), 413–419.
- Stewart, J. C., Dewanjee, P., Tran, G., Burke, E., Dodakian, L., Mckenzie, A., ... Cramer, S. C. (2017a). Role of corpus callosum integrity in arm function differs based on motor severity after stroke. *NeuroImage: Clinical, 14*, 641–647.
- Stewart, J. C., O'Donnell, M., Handlery, K., & Winstein, C. J. (2017b). Skilled Reach Performance Correlates With Corpus Callosum Structural Integrity in Individuals With Mild Motor Impairment After Stroke: A Preliminary Investigation. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 31*(7), 657–665.
- Stinear, C. M., Barber, P. A., Smale, P. R., Coxon, J. P., Fleming, M. K., & Byblow, W. D. (2007). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain, 130*, 170–180.
- Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., English, T., McNaught, E., McDonald, O., & Mattingley, J. B. (2007). Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology, 118*(7), 1617–1625.
- Sukal, T. M., Ellis, M. D., & Dewald, J. P. A. (2007). Shoulder abduction-induced reductions in reaching work area following hemiparetic stroke: Neuroscientific implications. *Experimental Brain Research, 183*(2), 215–223.
- Sunderland, A., Tinson, D., Bradley, L., & Hewer, R. L. (1989). Arm function after stroke. An evaluation of grip strength as a measure of recovery and a prognostic indicator. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 52*(11), 1267–1272.
- Sunnerhagen, K. S., Olver, J., & Francisco, G. E. (2013). Assessing and treating functional impairment in poststroke spasticity. *Neurology, 80*(Issue 3, Supplement 2), S35–S44.
- Swayne, O. B. C., Rothwell, J. C., Ward, N. S., & Greenwood, R. J. (2008). Stages of Motor Output Reorganization after Hemispheric Stroke Suggested by Longitudinal Studies of Cortical Physiology. *Cerebral Cortex, 18*, 1909–1922.

- Szameitat, A. J., Shen, S., Conforto, A., & Sterr, A. (2012). Cortical activation during executed, imagined, observed, and passive wrist movements in healthy volunteers and stroke patients. *NeuroImage*, *62*(1), 266–280.
- 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.
- 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*, 962–966.
- Talenti, P., Greenwood, R. J., & Rothwell, J. C. (2006). Arm function after stroke: Neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *117*(8), 1641–1659.
- Thibaut, A., Simis, M., Battistella, L. R. L. R., Fanciullacci, C., Bertolucci, F., Huerta-Gutierrez, R., ... Fregni, F. (2017). Using brain oscillations and corticospinal excitability to understand and predict post-stroke motor function. *Frontiers in Neurology*, *8*(MAY), 1–8.
- Thickbroom, G. W., Byrnes, M. L., Archer, S. A., & Mastaglia, F. L. (2002). Motor outcome after subcortical stroke: MEPs correlate with hand strength but not dexterity. *Clinical Neurophysiology*, *113*(12), 2025–2029.
- Thomalla, G., Glauche, V., Koch, M. A., Beaulieu, C., Weiller, C., & Röthler, J. (2004). Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *NeuroImage*, *22*, 1767–1774.
- Tower, S. S. (1940). Pyramidal lesion in the monkey. *Brain*, *63*(1), 36–90.
- Twitchell, T. E. (1951). The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain*, *74*(4), 443–480.
- Vargas, M. E., & Barres, B. A. (2007). Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Annu. Rev. Neurosci.*, *30*, 153–179.
- Vargas, P., Gaudron, M., Valabregue, R., Bertasi, E., Humbert, F., Lehericy, S., ... Rosso, C. (2013). Assessment of Corticospinal Tract (CST) Damage in Acute Stroke Patients: Comparison of Tract-Specific Analysis Versus Segmentation of a CST Template. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *37*, 836–845.
- Veerbeek, J. M., van Wegen, E., van Peppen, R., van der Wees, P. J., Hendriks, E., Rietberg, M., & Kwakkel, G. (2014). What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *9*(2), e87987.
- Veldema, J., Bösl, K., & Nowak, D. A. (2018). Cortico-spinal excitability and hand motor recovery in stroke: a longitudinal study. *Journal of Neurology*, *265*(5), 1071–1078.
- Wade, D., R, L.-H., VA, W., CE, S., & HM, I. (1983). The hemiplegic arm after stroke:

- measurement and recovery. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 46, 521–524.
- Wagenaar, R. C., Meijer, O. G., Kuik, D. J., Hazenberg, G. J., Lindeboom, J., Wichers, F., & Rijswijk, H. (1990). The functional recovery of stroke: a comparison between neuro-developmental treatment and the Brunnstrom method. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 22(1), 1–8.
- Wagner, J. M., Lang, C. E., Sahrman, S. A., Hu, Q., Bastian, A. J., Edwards, D. F., & Dromerick, A. W. (2006). Relationships between sensorimotor impairments and reaching deficits in acute hemiparesis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 20(3), 406–416.
- Walker, M. F., Hoffmann, T. C., Brady, M. C., Dean, C. M., Eng, J. J., Farrin, A. J., ... Watkins, C. L. (2017). Improving the Development, Monitoring and Reporting of Stroke Rehabilitation Research: Consensus-Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable*. *International Journal of Stroke*, 31(10–11), 877–884.
- Waller, A. V. (1850). Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *Philos. Trans. R. Soc. London*, 140, 423–478.
- Wang, L. E., Tittgemeyer, M., Imperati, D., Diekhoff, S., Ameli, M., Fink, G. R., & Grefkes, C. (2012). Degeneration of Corpus Callosum and Recovery of Motor Function After Stroke : A Multimodal Magnetic Resonance Imaging Study. *Human Brain Mapping*, 33, 2941–2956.
- Ward, N. S., Brown, M. M., Thompson, A. J., & Frackowiak, R. S. J. (2003a). Neural correlates of motor recovery after stroke : a longitudinal fMRI study. *Brain*, 126(November), 2476–2496.
- Ward, N. S., Brown, M. M., Thompson, A. J., & Frackowiak, R. S. J. (2003b). Neural correlates of outcome after stroke : a cross-sectional fMRI study. *Brain*, 126, 1430–1448.
- Ward, N. S., Newton, J. M., Swayne, O. B. C., Lee, L., Frackowiak, R. S. J., Thompson, A. J., ... Rothwell, J. C. (2007). The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke. *European Journal of Neuroscience*, 25(6), 1865–1873.
- Ward, N. S., Newton, J. M., Swayne, O. B. C., Lee, L., Thompson, A. J., Greenwood, R. J., ... Frackowiak, R. S. J. (2006). Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*, 129(3), 809–819.
- Wassermann, E. M. (2002). Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1165–1171.
- Welniarz, Q., Dusart, I., & Roze, E. (2017). The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders. *Developmental Neurobiology*, 77(7), 810–829.

- Werhahn, K. J., Fong, J. K. Y., Meyer, B.-U., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., & Thompson, P. D. (1994). The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 93(2), 138–146.
- Werring, D. J., Toosy, A. T., Clark, C. A., Parker, G. J. M., Barker, G. J., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2000). Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(2), 269–272.
- Wissel, J., Manack, A., & Brainin, M. (2013). Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*, 80(Issue 3, Supplement 2), S13–S19.
- Wolf, S. L., Butler, A. J., Campana, G. I., Parris, T. A., Struys, D. M., Weinstein, S. R., & Weiss, P. (2004). Intra-subject reliability of parameters contributing to maps generated by transcranial magnetic stimulation in able-bodied adults. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1740–1747.
- World Health Organization. (2001). *Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. Geneva.
- 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.
- Yang, H. S., Kwon, H. G., Hong, J. H., Hong, C. P., & Jang, S. H. (2011). The rubrospinal tract in the human brain: Diffusion tensor imaging study. *Neuroscience Letters*, 504(1), 45–48.
- Yong Jo, J., Lee, A., Su Kim, M., Park, E., Hyuk Chang, W., Shin, Y.-I., & Kim, Y.-H. (2016). Prediction of Motor Recovery Using Quantitative Parameters of Motor Evoked Potential in Patients With Stroke. *Annals of Rehabilitation Medicine Original Article Ann Rehabil Med*, 40(5), 806–815.
- Yozbatiran, N., Der-Yeghiaian, L., & Cramer, S. C. (2008). A standardized approach to performing the action research arm test. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(1), 78–90.
- Yu, C., Zhu, C., Zhang, Y., Chen, H., Qin, W., Wang, M., & Li, K. (2009). A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. *NeuroImage*, 47(2), 451–458.
- Yu, F., Jiang, Q., Sun, X., & Zhang, R. (2015). A new case of complete primary cerebellar agenesis: clinical and imaging findings in a living patient. *Brain*, 138(6), e353–e353.
- Zackowski, K. M., Dromerick, A. W., Sahrman, S. A., Thach, W. T., & Bastian, A. J. (2004). How do strength, sensation, spasticity and joint individuation relate to the reaching deficits of people with chronic hemiparesis? *Brain*, 127(5), 1035–1046.

- Zhu, L. L., Lindenberg, R., Alexander, M. P., & Schlaug, G. (2010). Lesion Load of the Corticospinal Tract Predicts Motor Impairment in Chronic Stroke. *Stroke*, *41*, 910–915.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. J., & Paulus, W. (1996). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *40*(3), 367–378.

Annexes

Annexe 1: Echelle de Fugl-Meyer, section motrice du membre supérieur (hors items évaluant les réflexes)

A. Epaule/ Coude/ Avant-bras en position assise

I. Motricité volontaire en synergie

a. Synergie en flexion : porter la main à l'oreille ipsi-latérale avec l'avant-bras en supination, le coude en flexion, et l'épaule en abduction à 90°, rotation externe, rétropulsion et élévation.

Epaule	Rétropulsion	_____
	Elévation	_____
	Abduction	_____
	Rotation externe	_____
Coude	Flexion	_____
Avant-bras	Supination	_____

b. Synergie en extension de la position ci-dessus, porter la main en direction du genou coté sain avec l'épaule en rotation interne et adduction, le coude en extension, l'avant-bras en pronation.

Epaule	Adduction/rotation int	_____
Coude	Extension	_____
Avant-bras	Pronation	_____

- 0 = non effectué
- 1 = partiellement effectué
- 2 = complètement effectué

Total (max = 18) : _____

II. Motricité volontaire associant des synergies en flexion et en extension

a. Main/lombes _____
 0 = non effectué
 1 = dépasse l'épine iliaque
 2 = complètement effectué

b. Flexion de l'épaule de 0° à 90° _____
 (coude en extension complète et avant-bras en pronation/supination neutre)
 0 = bras en abduction et coude fléchi dès le début du mouvement
 1 = bras en abduction et coude fléchi en cours de mouvement
 2 = complètement effectué

c. Prono-supination de l'avant-bras _____
 (épaule à 0° de flexion et coude en flexion à 90°)

- 0 = position d'épaule et de coude incorrecte et/ou aucune prono-supination
- 1 = position d'épaule et de coude correcte mais prono-supination limitée
- 2 = complètement effectué

Total (max = 6) : _____

III. Motricité volontaire avec peu ou pas de synergies

- a. Abduction d'épaule de 0° à 90° _____
 (coude en extension complète, avant bras en pronation)
 0 = flexion du coude ou perte de la pronation dès le début du mouvement
 1 = abduction partielle, ou perte de l'extension du coude, ou de la pronation en cours de mouvement
 2 = complètement effectué
- b. Flexion de l'épaule de 90° à 180° _____
 (coude en extension complète et avant bras en position neutre)
 0 = bras en abduction ou coude fléchi dès le début du mouvement
 1 = bras en abduction ou coude fléchi en cours de mouvement
 2 = complètement effectué
- c. Prono-supination de l'avant-bras _____
 (épaule entre 30° et 90° de flexion et coude en extension complète)
 0 = position d'épaule et de coude incorrecte et/ou aucun prono-supination
 1 = position d'épaule et de coude correcte mais prono-supination limitée
 2 = complètement effectué

Total (max = 6) : _____

B. Poignet

- I. Stabilité du poignet : _____
 Maintenir le poignet en dorsiflexion à 15°
 (épaule à 0° de flexion, coude à 90° de flexion et avant-bras en pronation)
 0 = ne peut amener le poignet à 15° de dorsiflexion
 1 = atteint 15° de dorsiflexion mais ne peut maintenir cette position contre résistance
 2 = atteint 15° de dorsiflexion et peut maintenir cette position contre certaine résistance (légère)
- II. Flexion/extension de poignet : _____
 Mouvements répétés de flexion/extension dans toute l'amplitude avec la position d'épaule et de coude décrite en I (l'avant-bras peut être soutenu)
 0 = pas de mouvement volontaire
 1 = mouvement possible mais pas dans toute l'amplitude
 2 = mouvement complètement effectué

III. Stabilité du poignet : _____

Maintenir le poignet en dorsiflexion à 15° (épaule en flexion et/ou abduction, coude en extension complète et avant-bras en pronation ; le bras peut être soutenu)

0 = ne peut pas amener le poignet à 15° de dorsiflexion

1 = atteint 15° de dorsiflexion mais ne peut maintenir cette position contre résistance

2 = atteint 15° de dorsiflexion et peut maintenir cette position contre une certaine (légère) résistance.

IV. Flexion/extension de poignet : _____

Mouvements répétés de flexion/extension dans toute l'amplitude avec la position d'épaule et de coude décrite en III.

0 = pas de mouvement volontaire

1 = mouvement possible mais pas dans toute l'amplitude

2 = mouvement complètement effectué

V. Circumduction (position épaule-coude non précisée) _____

0 = aucune circumduction

1 = circumduction incomplète ou avec des ressauts

2 = circumduction complète

Total (max = 10) : _____

C. Main

I. Flexion globale _____

(L'examineur peut aider en soutenant le coude à 90°, sans toucher le poignet)

Flexion de tous les doigts

0 = aucune flexion volontaire

1 = flexion volontaire partielle

2 = flexion volontaire complète (par rapport au côté sain)

II. Extension globale _____

De la position de flexion active ou passive complète, extension de tous les doigts

0 = aucune extension volontaire

1 = peut relâcher une position de flexion globale active

2 = extension volontaire complète par rapport au côté opposé

III. Préhension A (préhension en crochet) _____

Extension des articulations métacarpo-phalangiennes et flexion des articulations interphalangiennes proximales et distales des doigts II à V ; tester la préhension contre résistance

0 = la position ne peut être atteinte

1 = la préhension est faible

2 = la position est maintenue contre une résistance importante

IV. Préhension B _____

Pouce contre la face latérale du 2ème métacarpe
0 = non effectuée
1 = un papier placé entre le pouce et le 2ème métacarpe peut être tenu mais pas contre résistance
2 = le papier est tenu correctement contre résistance

V. Préhension C (pince pouce/index) _____
Opposition de la pulpe du pouce contre la pulpe de l'index et un crayon est interposé
0 = non effectuée
1 = le crayon peut être tenu, mais pas contre résistance
2 = le crayon est tenu correctement contre résistance

VI. Préhension D (tenir un cylindre) _____
Le pouce contre l'index
0 = non effectuée
1 = le cylindre peut être tenu, mais pas contre résistance
2 = le cylindre est tenu correctement contre résistance

VII. Préhension E (préhension sphérique : balle de tennis) _____
0 = non effectuée
1 = l'objet peut être tenu, mais pas contre résistance
2 = l'objet est tenu correctement contre résistance

Total (max = 14) : _____

D. Coordination/Vitesse

Doigt/nez rapidement, 5 fois, les yeux fermés. Mesurer le temps de réalisation et comparer au côté opposé.

I. Tremblement _____
0 = tremblement marqué
1 = léger tremblement
2 = pas de tremblement

II. Dismétrie _____
0 = dysmétrie prononcée ou non systématisée
1 = dysmétrie légère ou systématisée
2 = pas de dysmétrie

III. Vitesse (par rapport au coté sain) _____
0 = au moins 6 secondes de plus
1 = 2 à 5 secondes de plus
2 = moins de 2 secondes de différence

Total (max = 6) _____

Total membre supérieur (max = 60) _____

Annexe 2: Description succincte des échelles cliniques citées dans ce manuscrit

- **L'échelle du Medical Research Council (MRC)**

L'échelle du MRC évalue la commande d'un groupe musculaire au moyen d'une échelle à 6 catégories allant de 0 à 5.

0	Pas de contraction visible
1	Contraction visible mais absence de mouvement
2	Mouvement actif possible sans pesanteur
3	Mouvement actif possible contre pesanteur
4	Mouvement actif possible contre résistance, force inférieure au côté sain
5	Force équivalente au côté sain

- **Echelle de Fugl-Meyer, section motrice du membre supérieur (FM_MS)**

Echelle spécifique à l'AVC évaluant la récupération motrice avec 33 items. L'échelle inclut des items évaluant le mouvement, la coordination et les réflexes de l'épaule, du coude, de l'avant-bras, du poignet et de la main. La cotation est basée sur l'observation directe de la performance. Les 33 items de l'échelle sont cotés sur la base de la capacité à réaliser le mouvement en utilisant une échelle ordinale à 3 points où 0 = ne peut accomplir, 1 = accompli partiellement et 2 = accompli complètement le mouvement demandé. Le score maximal est de 66 points si la sous-section évaluant les réflexes ostéo-tendineux (sur 6 points) est considérée. Plus le score est élevé, meilleure est la récupération motrice.

- **La mesure de la force maximale de flexion des doigts**

Mesure évaluant la force maximale de préhension à l'aide d'un dynamomètre (maximal grip strength en anglais). Il existe différents protocoles de passation, avec 1, 2 ou 3 essais par côté. La moyenne des mesures ou bien la mesure maximale est considérée si plusieurs essais sont réalisés.

Certaines études utilisent la force maximale de la prise pouce-index (maximal pinch strength en anglais)

- **Le Jebsen Taylor Hand Function test (JTT)**

Echelle évaluant la dextérité avec 7 items correspondant à 7 tâches fonctionnelles. Les deux côtés sont évalués en commençant par le côté non-affecté pour chaque item. Le score obtenu à chaque item est le temps mis par côté pour réaliser la tâche demandée : écrire une courte phrase, retourner 5 feuilles posées sur une table, saisir et déplacer 2 trombones, 2 pièces et 2 capsules, attraper 5 haricots avec une petite cuillère et les déplacer, empiler 4 jetons, déplacer 5 cannettes vides et 5 cannettes remplies. La passation du JTT nécessite un matériel standardisé fait d'objets de la vie quotidienne, visible sur la figure ci-dessous. Les scores obtenus à chaque item sont ensuite sommés pour obtenir un score unique par côté. Le score attribué à un item qui ne peut être réalisé faute de capacités motrices est de 120 secondes. De même, la durée maximale pour réaliser une tâche est de 120 secondes. Plus le score est **faible**, meilleure est la dextérité.



- **L'Action Research Arm Test (ARAT)**

Outil d'évaluation composé de 4 sous-échelles "saisir", "tenir", "pincer" et "mouvements globaux" avec un total de 19 items. Le matériel nécessaire est visible sur la photo ci-dessous. Chaque item est coté sur une échelle de 0 à 3 : Le sujet obtient 3 points, le maximum s'il exécute correctement le mouvement en moins de 5 secondes, 2 points s'il exécute complètement le mouvement mais avec difficulté ou lentement, 1 point s'il exécute partiellement le mouvement en moins de 60 secondes et 0 point s'il est incapable d'exécuter le mouvement. Des consignes précises détaillent les modalités de cotation pour chaque item.

Le score maximal de l'ARAT est de 57 points. Plus le score est élevé, meilleure est la fonction de préhension.



Dans la sous-échelle « saisir » (6 items), le sujet doit saisir chaque objet, le déplacer verticalement d'environ 20 cm et le poser. Les 6 objets sont des cubes de différentes tailles, une balle et une pierre.

Dans la sous-échelle « tenir » (4 items), le sujet doit transvaser de l'eau ou bien déplacer horizontalement deux tubes vides de différente taille et une rondelle percée.

Dans la sous-échelle « pincer » (6 items), le sujet doit saisir entre le pouce et l'index, le majeur ou l'annulaire une bille de 6 mm ou 1,5 cm, la déplacer verticalement d'environ 20 cm et la poser dans un réceptacle.

Dans la sous-échelle « mouvements globaux » (3 items), le sujet doit toucher avec la paume de sa main l'arrière de la tête, le haut de sa tête et sa bouche.

- **Le Box and Block Test (BBT)**

Outil évaluant la dextérité manuelle globale à l'aide d'une caisse de deux compartiments séparés par une cloison et de 150 cubes de bois de 2,5cm de côté. Le sujet doit transférer, un à un, le plus de cubes possible, en une minute, d'un compartiment (côté main à tester) à l'autre. Le score obtenu est le nombre de cubes déplacés en une minute. Plus le score est élevé, meilleure est la dextérité.



- **Le Nine Hole Peg Test (9HPT)**

Test évaluant la dextérité manuelle fine à l'aide d'une planche percée de 9 trous et de 9 bâtonnets. Le sujet doit prendre un bâtonnet contenu dans un récipient, le placer dans un trou, faire de même avec les 8 autres bâtonnets puis les remettre un par un dans le récipient. Le score obtenu est le temps (en secondes) mis pour accomplir le test. Le temps maximal autorisé est de 120 secondes. Plus le score est **faible**, meilleure est la dextérité fine.



- **Le Wolf Motor Function Test (WMFT)**

Outil composé de 15 tâches de complexité croissante évaluant la vitesse d'exécution et la qualité du mouvement et de 2 tâches évaluant la force musculaire du membre supérieur. Les 15 tâches motrices comprennent 6 mouvements analytiques et 9 mouvements fonctionnels nécessitant le déplacement d'un objet. La passation du WMFT prend environ 45 minutes et nécessite une formation préalable du thérapeute. Une partie du matériel nécessaire est visible sur la photo ci-dessous.

La qualité du mouvement est évaluée pour les 15 items sur une échelle allant de 0 à 5. Le sujet obtient 5 points à l'item si le mouvement est normal, 4 si le mouvement est normal mais ralenti, moins fluide ou moins précis, 3 si le mouvement est associé à des syncinésies ou

L'inventaire des déficiences a 6 dimensions : stade de récupération du bras, de la main, de la jambe, du pied, du contrôle postural et de la douleur d'épaule. Chaque dimension est mesurée sur une échelle de 7 points correspondant aux 7 stades de récupération décrits par Twitchell pour les 4 dimensions motrices.

L'inventaire des activités évalue les capacités posturales (10 items) et la marche (5 items). Chaque item est évalué avec un score de 1 à 7 (1 = assistance totale à 7 = indépendance complète). Le score total de la section évaluant les activités est obtenu en additionnant le score obtenu aux 15 items.

- **Le Rivermaid Motor Function Test (RFMT), section du membre supérieur**

La section du membre supérieur du RMFT évalue la performance motrice à l'aide de 15 items, organisés hiérarchiquement. Les items sont cotés comme réussi (1 point) ou échoué (0 point) selon si le patient effectue l'activité selon des instructions spécifiques. Le score total de la section est obtenu en additionnant le score obtenu aux 15 items.

- **Le Purdue Pegboard Test (PPT)**

Le Purdue Pegboard Test est utilisé comme une mesure des mouvements grossiers du bras, de la main et des doigts et de la dextérité des doigts.

Le patient est assis avec le Purdue Pegboard devant lui sur la table. La planche de test consiste en une planche avec 4 récipients dans la partie supérieure et deux rangées verticales de 25 petits trous situées dans le centre. Les deux récipients à l'extérieur des rangées contiennent 25 tiges chaque; le récipient à la gauche immédiate contient 40 rondelles et le récipient à la droite immédiate contient 20 colliers.



Le clinicien fait une démonstration et il administre par la suite les 5 sous-tests suivants :

- Main droite (30 secondes) : Les clients utilisent leur main droite pour placer le plus de tiges possibles dans la rangée en 30 secondes. Le score est le nombre total de tiges placées dans la colonne de la main droite en utilisant la main droite en 30 secondes.
- Main gauche (30 secondes) : Les clients utilisent leur main gauche pour placer le plus de tiges possibles dans la rangée en 30 secondes. Le score est le nombre total de tiges placées dans la colonne de la main gauche en utilisant la main gauche en 30 secondes.
- Deux mains (30 secondes) : Les clients utilisent leurs deux mains simultanément pour placer le plus de tiges possibles dans les deux rangées. Le score est le nombre total de tiges placées dans les deux colonnes en utilisant les deux mains en 30 secondes.
- Le 4^{ème} score est la sommation des scores des trois tâches précédentes (main droite + main gauche + deux mains).
- Assemblage (60 secondes) : Les clients utilisent leurs deux mains simultanément pour assembler les tiges, les rondelles et les colliers. Le score est le nombre total de tiges, rondelles et colliers assemblés en 60 secondes.

Le clinicien compile les 5 scores de façon distincte.

- **Le score McCarron**

Le score McCarron comprend 5 tests uni ou bimanuels chronométrés. Les 3 tests unimanuels sont les suivants :

- Le nombre de billes transférées en 30 secondes entre 2 boîtes de 7,5cm séparées de 15cm,
- Le nombre de tapotements de l'index en 10 secondes. Un score qualitatif sur 16 points est associé.
- Le temps mis pour faire glisser une cheville le long d'une tige de 30 cm. Un score qualitatif sur 16 points est associé.

Le score pour chaque main est obtenu en additionnant le score quantitatif obtenu aux 3 items.

- **Le tâche de tapotement des doigts**

Une tâche de tapotement des doigts est utilisée par certains auteurs pour évaluer la performance motrice de la main. Les détails de la réalisation de la tâche varient en fonction des études.

Certains auteurs utilisent un mouvement de l'index. Le nombre de fois que le sujet a tapé avec son index sur une touche de clavier ou sur le bouton de la souris pendant une durée définie est relevé. La durée est de 10, 15 ou 60 secondes selon les études.

D'autres auteurs comptent le nombre de fois que le sujet a réalisé un mouvement de pince pouce-index pendant 15 secondes.

- **Le Motor Activity Log (MAL)**

Echelle d'auto-évaluation basée sur une interview semi-structurée pendant laquelle le sujet cote entre 0 et 5 la quantité (fréquence d'utilisation) et la qualité d'utilisation du membre supérieur affecté lors de plusieurs tâches de la vie quotidienne significatives pour le patient. Le MAL existe en différentes version avec 12, 14 (tâches unilatérales et simple), 26 (14 tâches simples unilatérales et 12 tâches bimanuelles) ou 28 (7 tâches simples unilatérales et 21 tâches fonctionnelles) items. Les items quantitatifs sont évalués avec un score allant de 0 (= je n'utilise jamais le bras atteint dans cette activité) à 5 (= j'utilise toujours mon bras atteint pour réaliser cette activité). Les items qualitatifs sont évalués avec un score allant de 0 (= incapacité d'utiliser le bras atteint dans cette activité) à 5 (= le bras a la même capacité qu'avant pour réaliser cette activité).

Le score total correspond est obtenu en additionnant les scores obtenus à chaque échelle et en divisant ce score par le nombre d'activités significatives.

- **L'Index de Motricité de Demeurisse, partie membre supérieur**

Index évaluant la commande volontaire et la force musculaire au cours de 3 mouvements : abduction d'épaule, flexion de coude et pince pouce-index. La cotation se fait selon 6 niveaux pour chaque mouvement :

Flexion de coude et abduction d'épaule	Pince pouce-index (cube de 2,5 cm)
0 = pas de mouvement	0 = pas de mouvement
9 = contraction palpable mais pas de mouvement	11 = début de préhension (quelconque mouvement de l'index ou du pouce)
14 = mouvement possible mais pas dans toute l'amplitude ou contre gravité	19 = Prise du cube, mais incapable de tenir contre la pesanteur
19 = mouvement possible dans toute l'amplitude et contre gravité mais pas contre résistance	22 = Prise du cube, mais incapable de tenir contre une faible résistance
25 = mouvement possible contre résistance mais force inférieure au côté contralatéral	26 = Prise du cube contre résistance, mais plus faible que de l'autre côté
33 = Force équivalente au côté contralatéral	33 = Prise en pince normale

Le score total est obtenu en additionnant le score obtenu à chaque mouvement et en y ajoutant 1 point. Le score maximal est de 100 points. Plus le score est élevé, meilleure est la commande volontaire.

- **Le Stroke Impact Scale (SIS)**

Mesure par auto-évaluation de l'état de santé des patients ayant eu un AVC. La SIS version 2.0 évalue avec 64 items les répercussions de l'AVC dans 8 domaines : la force, la fonction manuelle, les activités de la vie quotidienne, la mobilité, la communication, les émotions, la mémoire et les pensées et la participation. La version actuelle 3.0 comporte 59 items. Chaque item est évalué en utilisant une échelle de Likert à 5 points. Une question supplémentaire sur la récupération demande que le sujet évalue sur une échelle allant de 0 à 100 dans quelle mesure il sent qu'il a récupéré de son AVC. Les scores sont interprétés en générant un score sommatif pour chacun des 8 domaines grâce à un algorithme de calcul.

Annexe 3: Aspects techniques de la TMS

Pour stimuler un muscle de la main, la sonde doit être placée à l'aplomb de l'aire motrice de la main et plus précisément cibler le « hotspot », *i.e.* le point qui lorsque stimulé évoque une réponse maximale dans le muscle cible (pour une intensité de stimulation fixée). M1 est organisé somatotopiquement. Autrement dit chaque muscle y a une représentation corticale. Le repérage de l'aire motrice de la main (hand knob area en anglais) peut se faire en utilisant un système de neuronavigation ou bien des repères anatomiques placés manuellement sur le crâne (Ruohonen & Karhu, 2010; Sparing et al., 2008). La neuronavigation est un système de localisation en 3 dimensions permet de déterminer précisément la zone corticale stimulée par TMS à partir d'images anatomiques ou fonctionnelles obtenues en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (cf. Figure7-1) (Sparing et al., 2008). Le système de neuronavigation permet d'une part d'utiliser le même hotspot pour plusieurs sessions d'évaluation chez un même sujet, d'autre part de contrôler (et ajuster si besoin) la position et l'orientation de la sonde au cours d'une même session d'évaluation (Rossini et al., 2015). En revanche, utiliser un système de neuronavigation ne modifie pas les paramètres d'excitabilité cortico-spinale tels que le seuil moteur et l'amplitude des PEM (Julkunen et al., 2009; Jung et al., 2010).

Des électrodes de surface sont utilisées pour recueillir le signal EMG (cf. Figure7-1). L'impédance des électrodes de surface doit être vérifiée afin de garantir un enregistrement de qualité suffisante. Une impédance inférieure à 5kOhm est recommandée. Le signal EMG est pré-amplifié, filtré selon une bande passante définie à l'aide d'une valeur de filtre passe-haut et d'une valeur de filtre passe-bas et numérisé à l'aide de l'interface d'acquisition de données, lui-même reliée au stimulateur. La fréquence d'échantillonnage doit être au moins deux fois supérieure au contenu fréquentiel maximal du signal. Si le filtre passe-bas (limite supérieure de la bande passante) est égal à 2000 Hz alors la fréquence d'échantillonnage doit être supérieure à 4000 Hz (Groppa et al., 2012).

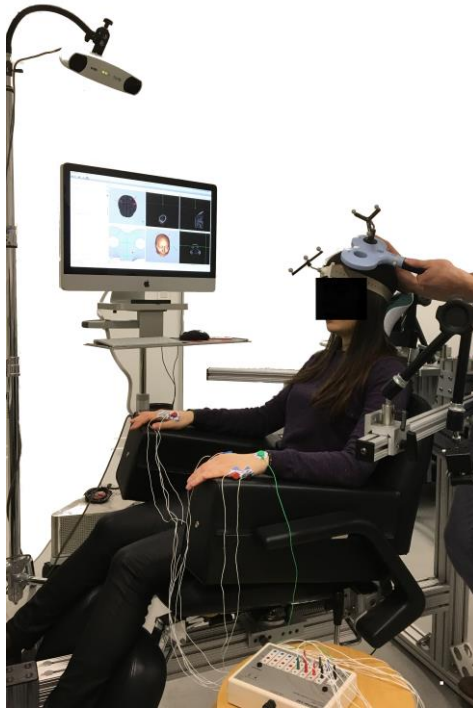


Figure 7-1 : Système de neuronavigation en TMS et électrodes de surface posées sur le FDI et l'ADM.

Résumé

Evaluation de l'excitabilité cortico-spinale après AVC : l'apport de la stimulation magnétique transcrânienne dans la compréhension des mécanismes associés au déficit moteur du membre supérieur

Le déficit moteur du membre supérieur résultant d'un accident vasculaire cérébral (AVC) limite certaines activités fonctionnelles, notamment la préhension. Associer une évaluation clinique précise à des données d'imagerie cérébrale et/ou d'électrophysiologie permet de déterminer quels mécanismes sont impliqués dans la persistance et la sévérité de ce déficit. L'objectif de cette thèse est de déterminer quels paramètres acquis en Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) permettent de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le déficit moteur du membre supérieur après un AVC. Les deux études présentées reposent sur une cohorte de 40 patients présentant un déficit moteur du membre supérieur suite à un AVC ischémique en phases subaiguë et chronique.

La première étude vise à déterminer les corrélations existant entre les différents paramètres électrophysiologiques extraits de la courbe de recrutement qui reflètent la fonction de la voie cortico-spinale. La mesure de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM) recueillis à une seule intensité de stimulation semble suffisante pour appréhender la fonction de cette voie motrice chez des sujets sains et des patients victimes d'un AVC.

La seconde étude vise à identifier les facteurs explicatifs du déficit moteur du membre supérieur persistant après un AVC à partir d'une évaluation multimodale regroupant des données cliniques, des données acquises en TMS et des données d'imagerie structurale et fonctionnelle. Les résultats montrent que le seuil moteur est la seule variable indépendante retenue et explique environ 50% de la variance de la fonction motrice. Le seuil moteur représente l'excitabilité de l'ensemble de la voie cortico-motoneuronale sous l'influence d'aires corticales liées au cortex moteur primaire.

Les travaux présentés dans cette thèse soulignent l'importance de l'acquisition de deux paramètres couramment recueillis en TMS : l'amplitude des PEM et le seuil moteur. Davantage que l'intégrité structurale du faisceau cortico-spinal, le seuil moteur explique la fonction motrice résiduelle. Ainsi, le seuil moteur pourrait être utilisé comme facteur de stratification ou bien comme critère de jugement secondaire dans les études interventionnelles visant à optimiser la récupération motrice après AVC.