



**HAL**  
open science

# Mécanismes centraux de contrôle de la motricité saine et altérée : rôle fonctionnel de la dynamique des couplages cortico-musculaires

Maxime Fauvet

## ► To cite this version:

Maxime Fauvet. Mécanismes centraux de contrôle de la motricité saine et altérée : rôle fonctionnel de la dynamique des couplages cortico-musculaires. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT : 2022TOU30065 . tel-03770189

**HAL Id: tel-03770189**

**<https://theses.hal.science/tel-03770189v1>**

Submitted on 6 Sep 2022

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

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



# THÈSE

En vue de l'obtention du  
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

---

Présentée et soutenue par  
**Maxime FAUVET**

Le 22 mars 2022

**Mécanismes centraux de contrôle de la motricité saine et altérée : rôle fonctionnel de la dynamique des couplages cortico-musculaires**

---

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

Spécialité : **Neurosciences**

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

Thèse dirigée par  
**David AMARANTINI et David GASQ**

Jury

Mme Agnès ROBY-BRAMI, Rapporteur  
M. Jean-Marc LINA, Rapporteur  
Mme Isabelle LOUBINOX, Examinatrice  
M. Mathieu BOURGUIGNON, Examinateur  
M. Jean-Michel GRACIÈS, Examinateur  
M. David AMARANTINI, Directeur de thèse  
M. David GASQ, Co-directeur de thèse

*A Claude,*

# Remerciements

Je remercie les membres de mon jury de soutenance pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse de doctorat et pour les échanges enrichissants qui ont eu lieu à la suite de la présentation des travaux.

Je réitère mes remerciements à mes directeurs de thèse, David Amarantini et David Gasq pour leur soutien indéfectible tout au long de ces années à travailler ensemble. Outre leurs compétences scientifiques complémentaires et édifiantes, ce sont leurs qualités humaines qui m'ont permis d'arriver au bout de ce travail.

Ces remerciements sont écrits en aval de la défense de thèse, je n'élaborerai donc pas autant que j'ai pu le faire le 22 mars mais je voudrais cependant en profiter pour remercier certaines personnes qui m'ont échappé le jour même :

Ainsi, je remercie Germain Garcia qui, grâce à des échanges précis et fondamentaux, m'a permis de faire des avancées très importantes dans la compréhension de la connectivité effective et des problèmes d'implémentation que je rencontrais.

Je remercie également les membres du Stade Toulousain Rugby Handisport pour leur accompagnement et leur patience tout au long de ces années de va-et-vient que j'ai pu faire entre mon travail et mon club.

Enfin, je ne peux pas finir sans remercier l'association InCOGnu et toutes les personnes incroyables que j'ai pu rencontrer dans le cadre des activités de vulgarisation scientifique auxquelles nous avons pu participer. J'ai beaucoup appris à vos côtés, au point de réaliser que je pouvais envisager de faire autre chose que de la recherche ou de l'enseignement dans ma vie.

# Résumé en français

Le contrôle de l'activité motrice volontaire est un point de discussion important pour les personnes intéressées par le mouvement des êtres humains et qui est partagé entre le domaine de la biomécanique et celui du contrôle moteur exercé au niveau central. Il existe des théories valides qui modélisent les mécanismes mis en jeu, que ce soit au niveau de l'encéphale, de la moelle épinière ou des muscles, pour les deux approches. Cependant, il manque encore à ce jour une théorie unificatrice qui relierait les différents niveaux d'observation en un modèle global du contrôle moteur. C'est dans l'objectif de contribuer à la construction d'une telle théorie que ce projet de thèse a été réalisé en s'appuyant sur l'analyse de la connectivité entre les différentes structures intervenant dans la réalisation d'un mouvement pour mettre en évidence les communications au sein du réseau moteur. Ainsi, les principaux objectifs de ce travail ont été i) de développer une méthode d'analyse de la dynamique de la connectivité, ii) d'appliquer cette méthode à l'étude de la connectivité fonctionnelle à partir de mouvements du coude chez le sujet sain et le patient AVC et iii) d'approfondir les données issues de la connectivité fonctionnelle par des analyses de la dynamique de la connectivité effective. Ce projet de thèse est donc pluridisciplinaire, en se situant au croisement des neurosciences, de la biomécanique et du traitement du signal. Nos résultats montrent que la méthode développée permet l'analyse de la dynamique de la connectivité dans un contexte de variabilité inter et intra-individuelle importante. L'étude comparée des sujets sains et des patients AVC révèle une altération de la connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur et les muscles antagonistes au mouvement chez les patients ainsi que des niveaux variables de connectivité au cours du mouvement. Enfin, le développement des méthodes de connectivité effective et la sélection des différents paramètres à appliquer laissent supposer que leur application permettra d'étudier les sens des différents échanges d'informations qui ont lieu pendant un mouvement. L'ensemble des résultats de ce travail révèle que l'inclusion des analyses de la dynamique de la connectivité peut représenter un apport majeur aux théories du contrôle moteur existantes et peut même servir de base à la constitution d'un modèle dynamique reflétant les communications qui relient les différentes structures impliquées dans la génération d'un mouvement.

**Mots-clés** : cohérence corticomusculaire, analyse temps-fréquence, communication neuronale, connectivité fonctionnelle, connectivité effective

# Productions scientifiques

## Articles scientifiques

**Fauvet, M.,** Gasq, D., Chalard, A., Tisseyre, J., & Amarantini, D. (2021). *Temporal Dynamics of Corticomuscular Coherence Reflects Alteration of the Central Mechanisms of Neural Motor Control in Post-Stroke Patients*. *Frontiers in Human Neuroscience*, 395.

**Fauvet, M.,** Cremoux, S., Chalard, A., Tisseyre, J., Gasq, D., & Amarantini, D. (2019). *A novel method to generalize time-frequency coherence analysis between EEG or EMG signals during repetitive trials with high intra-subject variability in duration*, IEEE NER19 Conference

## Communications orales

**Fauvet, M.,** Gasq, D., Chalard, A., Tisseyre, J., & Amarantini, D. (2021). *La cohérence corticomusculaire comme marqueur potentiel de l'altération de la sélectivité motrice chez le sujet hemiparétique post-AVC*. Sofmer 2021. Présentation orale

**Fauvet, M.,** Chalard, A., Gasq, D. & Amarantini, D. (2020). *Phasic alteration of corticomuscular coupling in post-stroke subjects is associated with decreased motor function during active elbow extensions*. WCNR 20202. E-poster

**Fauvet, M.,** Cremoux, S., Chalard, A., Tisseyre, J., Gasq, D., & Amarantini, D. (2019). *Généralisation des analyses temps-fréquence à des essais présentant une forte variabilité de durée*. Sofamea 2020. Présentation orale

**Fauvet, M.,** Cremoux, S., Chalard, A., Tisseyre, J., Gasq, D., & Amarantini, D. (2019). *A novel method to generalize time-frequency coherence analysis between EEG or EMG signals during repetitive trials with high intra-subject variability in duration*, IEEE NER19 Conference. Poster

# Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>vii</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Introduction théorique.....</b>	<b>6</b>
1.1. Le contrôle moteur vu par la neuro-biomécanique .....	6
1.1.1. Définition du cadre du contrôle moteur .....	6
1.1.2. Différentes théories et modèles du contrôle moteur.....	14
1.1.3. Les principales structures du système nerveux central impliquées dans le contrôle moteur .....	17
1.1.4. Apport de l'étude de patients avec fonctions motrices altérées : le cas de l'AVC.....	23
1.1.5. Des manques des modèles du contrôle moteur .....	25
1.2. La connectivité comme complément à la biomécanique pour expliquer le contrôle moteur.....	29
1.2.1. Connectivité fonctionnelle et contrôle moteur .....	31
1.2.2. Connectivité effective et contrôle moteur .....	43
<b>2. Problématique et hypothèses.....</b>	<b>58</b>
<b>3. Contributions expérimentales .....</b>	<b>69</b>
3.1. Présentation du protocole expérimental .....	69
3.1.1. Participants .....	69
3.1.2. Tâche motrice .....	70
3.1.3. Paradigme expérimental .....	71
3.1.4. Enregistrement des données .....	72
3.1.5. Prétraitement des données .....	74
3.2. Première contribution .....	77
3.2.1. Introduction .....	78
3.2.2. Methods .....	79
3.2.3. Results and discussion.....	83
3.2.4. Conclusion.....	85
3.3. Deuxième contribution .....	89
3.3.1. Introduction .....	90

3.3.2.	Material and Methods.....	94
3.3.3.	Results .....	102
3.3.4.	Discussion .....	106
3.3.5.	Limits and Perspectives.....	111
3.4.	Troisième contribution .....	114
3.4.1.	Sélection des mesures de la connectivité effective adaptées à l'étude.....	115
3.4.2.	Présentation des différents modèles de signaux simulés employés .....	121
3.4.3.	Sélection de l'ordre du modèle pour les approches paramétriques .....	125
3.4.4.	Orientation du calcul de la connectivité effective vers le domaine temps- fréquence. ....	136
3.4.5.	Etablissement de la méthode statistique pour les analyses de premier niveau.....	143
3.4.6.	Premiers résultats de l'analyse de second niveau.....	146
<b>4.</b>	<b>Discussion générale et perspectives .....</b>	<b>154</b>
4.1.	Synthèse des principaux résultats et apports méthodologiques .....	154
4.2.	Intégration des résultats aux modèles du contrôle moteur existants .....	156
4.2.1.	L'analyse dynamique de la connectivité fonctionnelle lors de mouvements volontaires .....	156
4.2.2.	Comparaison des données sujets sains/patients AVC .....	159
4.2.3.	Les apports de la connectivité effective aux modèles de contrôle moteur.....	162
4.3.	Limites et perspectives .....	164
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>171</b>



# Liste des abréviations

(MV)AR : Modèle Autorégressif (Multivarié)  
AIC : Critère d'information d'Akaike  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BA : Brachial antérieur  
BB : Biceps brachial  
BIC : Critère d'information bayésien  
BR : Brachioradial  
CMC : Cohérence Corticomusculaire  
CNS : Système nerveux central  
DCM : Modèle causal dynamique  
DTF : Fonction de transfert dirigée  
ECG : Electrocardiographie  
EEG : Electroencéphalographie  
EMG : Electromyographie  
ERD : Désynchronisation liée à un évènement  
ERS : (re)Synchronisation liée à un évènement  
(S)FFT : (super) Fast Fourier Transform  
GC : causalité de Granger  
IRM(f) : Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)  
M1 : Cortex moteur primaire  
MEG : Magnétoencéphalographie  
MVGC : Multivariate Granger causality (toolbox)  
PSI : Indice de pente de la phase  
PDC : Cohérence Partielle Dirigée  
PLV : Phase Locking Value  
SMA : Aire Motrice Supplémentaire  
TB : Triceps brachial  
TEP : Tomographie par Emission de Positrons



# Préambule

Le travail présenté dans ce document s'inscrit dans le champ foisonnant du contrôle moteur et plus particulièrement du contrôle des mouvements volontaires. Cette question est présente dans l'esprit des êtres humains depuis au moins la Grèce Antique et a été abordée sous une multitude d'angles d'approche : philosophique, mécanique, économique, sociétal... La compréhension complète du contrôle moteur aurait des répercussions dans des domaines variés, dont voici quelques exemples : l'amélioration des performances sportives, la conception de robot d'assistance à la manutention, un support à la rééducation des personnes présentant une altération de la fonction motrice. Cependant, nous sommes aujourd'hui assez loin de cette fameuse compréhension complète puisque nous ne pouvons pas encore proposer de modèles ou théories qui soient applicables en toutes situations et qui soient résilients aux paramètres extrêmes. Il existe de nombreux modèles très performants dans leurs conditions d'applications (que ce soit la théorie des systèmes dynamiques (Haken et al., 1985), le modèle du point d'équilibre (Feldman, 1986) ou encore les programmes moteurs généralisés (Schmidt et al., 1979) qui seront abordés dans la suite de ce travail) mais comme le dit l'un de mes enseignants : « aucun n'a encore réussi à modéliser un saut en *fosbury* », c'est-à-dire que la succession précise d'évènements occurring au sein des différentes structures (musculaire, corticale, sous-corticale, spinale...) est encore mal connue. Selon certains auteurs (Rosenbaum, 2009), cette compréhension sera complète lorsque nous serons capables de concevoir et produire des robots présentant un niveau de complexité similaire à celui d'un être humain et effectuant des mouvements présentant les mêmes caractéristiques que ceux que nous produisons au quotidien. Il est intéressant de noter que des progrès spectaculaires ont été

réalisés dans la conception de robots (et donc on peut supposer dans la compréhension des mécanismes du contrôle de notre activité motrice) puisque les robots Atlas (Boston Dynamics Inc.) sont par exemple capables de répondre à des perturbations aléatoires de leur équilibre (Guizzo, 2019).

Ceci étant dit, l'objet du présent travail n'est pas de concevoir un robot mais plutôt de s'intéresser à la modélisation des mécanismes de contrôle de l'activité motrice, et plus particulièrement aux communications qui s'opèrent entre les différentes structures mises en jeu dans la réalisation d'un mouvement volontaire (le cortex moteur, la moelle épinière, les muscles...). Cette question est souvent abordée dans la littérature sous l'angle de la connectivité, i.e. l'analyse des échanges d'informations observés à différents niveaux et la recherche de relations de causalité entre eux (Brovelli et al., 2004; Friston, 2011; Witham et al., 2011). La problématique qui nous intéresse représente un point de questionnement très présent depuis des années dans l'équipe de recherche [Neuro-biomécanique](#) à laquelle j'appartiens et qui propose une approche pluridisciplinaire de l'étude du contrôle moteur en s'appuyant sur les neurosciences, la biomécanique et le traitement de signal. A la fin de mon master (dont le sujet portait sur les différences de cohérence corticomusculaire entre sujets sains et patients AVC), mes encadrants m'ont proposé un défi : élargir le sujet du master et étudier les communications au sein du réseau moteur au cours du temps de manière à pouvoir proposer des hypothèses sur les sens et la temporalité des échanges d'informations. La finalité de ce défi est de proposer une modélisation de ces échanges au cours du temps sous la forme d'un film et compléter les modèles du contrôle moteur préexistant.

Et c'est ainsi que le projet de thèse est né : nous voulions analyser les communications au sein du cerveau, entre le cerveau et les muscles et entre les muscles eux-mêmes d'une manière dynamique en se basant sur la comparaison entre des sujets sains et des patients AVC. Les questions soulevées par ce projet sont tant méthodologiques que fondamentales :

- i) Comment analyser d'une manière dynamique ces communications dans un cadre rigoureux ?
- ii) Quelles différences observe-t-on entre les sujets sains et les patients au cours d'un mouvement ?
- iii) Comment rassembler ces modalités de communications entre différents acteurs dans un même modèle pour répondre à l'objectif final du projet ?

Ces questions, bien que diverses, sont bien dans le cadre des compétences de l'équipe puisqu'elles requièrent une approche pluridisciplinaire mêlant neurosciences, biomécanique et traitement du signal. Ainsi, nous proposons d'apporter à la fois des éléments de réponse méthodologiques aux différentes difficultés rencontrées tout au long du projet et des compléments fondamentaux aux différents modèles de contrôle moteur existants.

La première partie de ce document se concentre sur le cadre méthodologique et théorique dans lequel s'inscrit ce travail. Nous avons choisi de répondre aux questions que pose le sujet de thèse grâce aux outils d'analyse de la connectivité, fonctionnelle ou effective. Ainsi, les premiers chapitres sont consacrés à la description de ces outils, à leur utilisation dans le cadre de l'analyse de l'activité motrice et à leur rôle potentiel dans la construction des modèles du contrôle moteur. Nous en profiterons également pour justifier le choix de l'étude de patients AVC en tant que modèles de l'altération du contrôle de l'activité motrice.

Dans une seconde partie, nous développerons les contributions méthodologiques et expérimentales qui ont été produites pendant ce travail de thèse. Ainsi, nous présenterons dans un premier temps un travail méthodologique préliminaire et nécessaire aux analyses dynamiques de connectivité. La deuxième contribution est expérimentale : nous avons comparé la connectivité fonctionnelle entre des sujets sains et des patients engagés dans une tâche d'extension du coude. Enfin, la dernière partie rapporte la mise en place des analyses de connectivité effective et justifie les choix méthodologiques employés.

## **Première partie**

### **Introduction théorique**



# 1. Introduction théorique

## *1.1. Le contrôle moteur vu par la neuro-biomécanique*

### *1.1.1. Définition du cadre du contrôle moteur*

La motricité volontaire animale, et notamment humaine, représente depuis longtemps un défi pour les personnes ayant pour objectif de comprendre les mécanismes de son contrôle. Dès le Vème siècle avant J.C. et l'apogée de la Grèce, les philosophes ont cherché à expliquer l'origine des capacités des individus du règne animal à se déplacer et réaliser des actions en interaction avec leur environnement. Certains, comme Platon, ont défendu l'idée d'un contrôle porté par la force de la volition, manifestation de l'âme immortelle, d'autres, comme Aristote, qui a été un des premiers à observer le phénomène de coordination motrice entre plusieurs membres, ont proposé que la coordination émerge de l'interaction entre l'environnement et le contrôle du corps par l'âme immortelle (Latash, 2008).

Mais avant de s'interroger à propos du contrôle de la motricité volontaire, il s'agit de définir ce qu'est un mouvement chez un être vivant et quelles en sont les caractéristiques. Une définition simple du mouvement volontaire chez l'animal pourrait être : « Acte mécanique qui comporte le déplacement de l'organisme entier ou de l'une de ses parties par rapport aux autres dans un objectif précis » (Larousse, 2021). Si on se limite au modèle humain, cette définition englobe par exemple la locomotion, la réalisation de tâches fines comme la chirurgie, la production de forces importantes pour déplacer des charges lourdes ou la consommation de nourriture, en bref une grande variété d'actes quotidiens réalisés avec les mêmes structures (muscles mais aussi



cortex sensorimoteur, moelle épinière...) mais utilisées différemment. Les axes d'étude de ces mouvements sont nombreux et diversifiés puisqu'on peut les analyser dans le cadre d'études de mécanique (au sens physique du terme, i.e. de l'étude des forces appliquées à un système), d'anatomie du système moteur périphérique (muscles, tendons, articulations...), de cinématique ou encore de neurobiologie, toutes ces disciplines étant intégrées au domaine de la biomécanique (Winter, 2009).

L'étude des forces appliquées au système qui se meut est appelée cinétique, ces forces pouvant être internes au corps (contraction musculaire, élasticité...) ou externes (gravité, réaction du sol...). La cinétique inclut les moments de force produits autour d'une articulation par les contractions concomitantes ou non des muscles agonistes et antagonistes et la puissance ainsi que l'énergie du mouvement qui en résultent.

L'étude de l'anatomie des parties du corps engagées dans le mouvement (muscles, articulations...) renseigne sur les propriétés mécaniques de ces éléments, à la fois dans un état de repos et dans un état de déplacement. Ces propriétés peuvent par exemple caractériser la réponse à l'étirement d'un muscle en fonction de la vitesse, ou encore la plage angulaire qui peut être adoptée par une articulation lors d'un étirement passif. Ces paramètres contraignent les mouvements (et leurs modèles d'étude) à des paramètres biologiquement réalistes, à la fois dans des conditions saines et suite à des pathologies.

L'observation de la réalisation du mouvement et de ses différents paramètres dans l'espace est appelée analyse cinématique. Ce sont des outils de description qui ne sous-tendent pas les forces ou les mécanismes de contrôle mis en jeu et qui se basent sur l'observation du déplacement de certains marqueurs (proéminences osseuses, centre de masse...) dans un système de coordonnées fixe. Ainsi, l'angle d'une articulation, la position d'un point dans l'espace ou sa

vitesse de déplacement sont employés pour décrire un mouvement dans une situation expérimentale donnée.

L'étude des communications et des activités électriques des muscles au moyen de l'électrophysiologie (voire de la neuroimagerie dans certains cas) appartient au domaine de la neurobiologie et donne accès à une fenêtre d'observation des mécanismes centraux (émanant du système nerveux central) mis en jeu lors de la réalisation d'un mouvement. Ces signaux, qu'ils soient d'origine électromyographique (EMG) ou électroencéphalographique (EEG), reflètent le lien entre le mouvement produit, les forces mises en jeu et la volonté de réaliser telle action motrice avec tels paramètres tout en proposant des éléments de réponse à la question du contrôle de cette activité.

Un auteur résume très bien ce qu'est le contrôle moteur : D.A. Winter écrit dans *Biomechanics and Motor Control of Human Movement, 4th Edition* (Winter, 2009) « le système neuromusculaire agit en contrôlant la libération d'énergie métabolique dans l'objectif de générer des patterns contrôlés de tensions au niveau des tendons » ou encore « la séquence réelle d'évènements commence avec des niveaux variables de commande neuronale aux muscles, résultant avec des niveaux variables de recrutement des muscles agonistes et antagonistes ». Mais alors, quelles sont ces successions d'évènements (i.e. mécanisme) qui nous permettent de diriger (i.e. contrôler) notre corps lorsque nous sommes engagés dans des tâches motrices, le plus souvent sans même que nous en ayons conscience ? C'est justement la question de ce contrôle qui est au cœur de ce travail. Avant d'aller plus loin, il s'agit de présenter ce qu'est le contrôle moteur (ce qu'on en conçoit aujourd'hui) et quelles sont les problématiques qui y sont liées.

Il est possible de distinguer trois niveaux d'analyse dans l'approche du contrôle moteur, qui ont été formalisés par David Marr en 1982 dans sa théorie sur la vision (Marr, 1982). Si on

considère le mouvement relativement simple d'attraper un verre d'eau pour le boire, on peut considérer l'analyse de ce mouvement en trois étapes : i) la conceptualisation qui regroupe le catalogue de toutes les manières possibles d'atteindre le but fixé (ici, attraper le verre), e.g. avec la main gauche, droite ou entre les dents ; ii) la programmation, la procédure qui est en quelque sorte l'algorithme avec lequel on va réaliser la tâche (la succession d'activités unitaires) en gardant en tête que ce n'est pas un algorithme qui réussit à chaque fois ; iii) l'implémentation ou la phase d'exécution du plan qui a été sélectionné, c'est-à-dire le recrutement des aires cérébrales et des muscles dans un ordre précis pour enfin saisir le verre et boire. Cette distinction permet de mettre en évidence un élément déterminant du contrôle moteur : la présence d'une quasi-infinité de solutions pour répondre à une tâche, et ce à plusieurs niveaux (Bernstein, 1966; Feldman, 1986; Latash, 2016). En effet, la conceptualisation de la tâche peut faire intervenir autant de manières d'attraper le verre qu'il est possible d'imaginer mais ne spécifie pas les muscles qui vont être recrutés pour réaliser la tâche. Pour caractériser ce phénomène, Nikolai Bernstein propose le concept d'*engrams* qui sont des éléments de base de construction de notre catalogue de mouvements et qui simplifie le contrôle moteur (Bernstein, 1966). Si on reprend l'exemple très explicite de R.N. Lemon (lui-même citant l'expérience menée par Raibert (Raibert, 1977)), que l'on signe un document avec la main, le pied ou même la bouche, une partie du mouvement est conservée à travers ces trois modalités, c'est-à-dire que l'on retrouve un pattern dans l'écriture qui est similaire quel que soit l'effecteur de l'action, ce pattern étant le signe d'un *engram* du style d'écriture. Une autre source de quasi-infinité de solutions réside dans la phase de programmation du mouvement (Rosenbaum, 2009). Une fois le type (ou autrement dit la classe) de mouvement choisi, le système nerveux central doit déterminer les amplitudes articulaires des membres sollicités. Dans l'exemple qui sert de fil rouge à cette introduction, les variations envisageables au niveau de l'amplitude de l'épaule, du coude, du poignet et des doigts permettant de réaliser le mouvement correctement sont infinies.

Cette étape peut être considérée comme extrêmement coûteuse, voire irréaliste (Latash, 2016), pour l'organisme si on imagine que toutes les articulations sont commandées une à une, compte tenu de toutes les combinaisons linéaires de variations articulaires possibles. C'est le problème nommé « redondance du système moteur » ou encore « problème des degrés de liberté » par Rosenberg (qui peut également être vu comme phénomène adaptatif par certains auteurs (Latash, 2018)). Là encore, Bernstein propose une solution de simplification du problème : le contrôle moteur agit la plupart du temps sur des synergies motrices et non pas sur des articulations uniques (Bernstein, 1966). Ainsi, le cerveau peut prendre en compte la posture à l'initiation du mouvement et diriger en même temps des muscles synergistes et antagonistes pour parvenir à la réalisation d'un mouvement comme il a été imaginé dans l'étape de conceptualisation. L'exemple du verre d'eau peut à nouveau illustrer ce mécanisme : pour réaliser le mouvement, le tronc, l'épaule, le coude, le poignet et les doigts s'activent tous dans une même succession de contractions dirigées vers le but final. Kots & Syroegin (Kots & Syroegin, 1966) ont proposé d'observer un mouvement simple pour mettre en évidence que certaines actions poly-articulaires sont plus faciles à faire que d'autres. Ils ont demandé à des participants de plier leur coude en pliant le poignet en même temps ou en le maintenant tendu et ont observé que la seconde tâche était rapportée plus difficile par les participants, suggérant que la flexion des deux articulations est codée plus facilement que la flexion associée à l'extension. Une dernière source de variabilité s'observe dans le contrôle de l'activité motrice dans la phase d'implémentation, c'est-à-dire la détermination de la série des activations des neurones à la fois centraux et périphériques (Rosenbaum, 2009). Dans l'expérience de Bernstein qui consiste à décrire et analyser le mouvement de battre le fer chez un forgeron expert, il a relevé une variabilité plus importante dans les angles articulaires uniques que dans la trajectoire de la tête du marteau et propose que cette variabilité est encore plus importante au niveau de la plaque motrice et du recrutement des unités motrices (Bernstein, 1966). En effet,

il existe une grande variabilité à l'échelle unitaire, que ce soit dans les populations corticales ou les motoneurones, puisque la succession de potentiels d'action induit des comportements non-linéaires (Y. Yang et al., 2018). Cependant, l'observation des activités électriques à l'échelle des populations de neurones montre que cette variabilité est lissée (Breakspear, 2011), signifiant que le recrutement à large échelle est un mécanisme efficace pour réduire la variabilité de la phase d'implémentation. Ainsi, la notion d'excès de degrés de libertés dans le corps et le supposé problème qu'elle pose se retrouve à de nombreux niveaux d'observation mais n'a pas l'effet délétère que l'on pourrait attendre si le système nerveux central et le système musculaire contrôlaient les éléments du mouvement un à un. Au contraire, cette redondance autorise l'adaptation et la correction de mouvements au cours du temps, notamment grâce au contrôle des paires de muscles agonistes/antagonistes impliquées dans la tâche motrice considérée (Gelfand & Latash, 1998; Latash, 2012).

Une autre source d'interrogation dans la compréhension du contrôle de l'activité motrice est le caractère dynamique des mouvements, i.e. le déroulé temporel des rotations articulaires nécessaires à la réalisation de la tâche (Rosenbaum, 2009). Cela a été évoqué précédemment, le système nerveux central programme le mouvement en déterminant la séquence des évènements à produire et une altération de cette séquence peut mener à l'échec du programme. Si on considère l'exemple précédent, il faut fermer les doigts une fois que la main est proche du verre pour pouvoir l'attraper (Jeannerod, 1984) et une incapacité à suivre cette séquence peut être mise en évidence dans des pathologies telles que la maladie de Parkinson ou la paralysie cérébrale (Poizner et al., 2000; Van Thiel & Steenbergen, 2001). Cet exemple illustre en fait deux éléments distincts de cette problématique : à la fois la nécessité de respecter la séquence du programme mais également le minutage de chacun des évènements. C'est cette capacité à respecter le minutage qui nous permet d'être en interaction avec un environnement qui est lui aussi dynamique, que ce soit pour rattraper un objet en train de tomber ou jouer du

piano en respectant le tempo d'une partition. Il est donc capital d'intégrer cette notion de dynamique, d'évolution des paramètres dans le temps, dans les modèles du contrôle de l'activité motrice volontaire.

Une dernière question, intimement liée à la problématique précédente, apparaît importante dans le cadre de ce travail : *quid* de l'intégration des informations sensorielles dans la production et la régulation des mouvements (Rosenbaum, 2009) ? En effet, le minutage des événements d'une action pourrait être entièrement programmé en avance par le système nerveux central sans qu'il y ait d'effet des informations afférentes mais dans ce cas-là, comment expliquer que les paramètres de la saisie du verre soient modifiés une fois que la main est au contact du verre ? Si le verre est brûlant ou glissant, la force exercée par les doigts est immédiatement modifiée alors que le programme initial était simplement « attraper le verre ». L'intégration des informations sensorielles au contrôle de l'activité motrice représente un champ de questions extrêmement large qui ne peut pas être couvert en une introduction puisqu'elle englobe par exemple la prise en compte des informations disponibles dans l'environnement avant d'initier le mouvement (Sober & Sabes, 2003, 2005), la posture du corps à l'instant initial (Kuo, 2005; van der Kooij et al., 2001), l'évolution des informations d'origines externes et internes au cours du mouvement (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Tin & Poon, 2005) etc. On peut cependant proposer de classer les mouvements en fonction des termes suivants qui viennent de l'ingénierie : ceux qui sont réalisés en boucle ouverte (*open-loop*), ceux en boucle de rétroaction (*feedback*) et ceux en boucle d'anticipation (*feedforward*). Les mouvements réalisés en boucle ouverte, i.e. réalisés sans aucun retours sensoriels, sont rares et sont généralement produits dans des conditions pathologiques par des patients présentant une ou plusieurs altérations des fonctions sensorielles (vue, proprioception...) ou encore des patients avec une pathologie neurodégénérative, telle la maladie de Parkinson (Eichhorn et al., 1996; Flowers, 1976). Afin de se placer dans ces conditions, on peut imaginer attraper le verre les yeux bandés, avec le bras

anesthésié ; la tâche est réalisable mais implique un nombre important d'essais répétés pour être effectuée de bout en bout. Un mouvement réalisé dans une boucle de rétroaction (qu'elle soit positive ou négative) est exécuté selon un programme décidé dans le système nerveux central, nommé signal de référence, et dont le résultat, nommé sortie motrice (ou sensorimotrice) est comparé à ce qui est prévu par le programme initial (Carlton, 1981; Desmurget & Grafton, 2000). S'il y a une différence entre la prévision et la sortie motrice, un signal de rétroaction est émis pour agir sur cette différence. Une expérience célèbre permet de mettre en évidence ce type de boucle de rétroaction : le tracé d'une étoile observé à travers un jeu de double miroir, retrouvée par exemple chez Scoville & Milner dans leur description du patient HM (Scoville & Milner, 1957). La première fois que les sujets sont exposés à la tâche, ils expérimentent une exagération de leurs erreurs. Enfin, il semblerait que la plupart des mouvements sont réalisés dans des boucles d'anticipation (ou pour être plus précis, dans de telles boucles intégrant des boucles de rétroaction, (Dickinson et al., 2000; Rosenbaum, 2009)) : les actions sont réalisées selon des modèles internes spécifiés au sein du système nerveux central qui génèrent donc les commandes motrices et qui sont associées à des prédictions sur les afférences sensorielles consécutives au mouvement. Il a été proposé que ces prédictions servent à réduire la charge associée au traitement de ces afférences (ou réafférences) et à distinguer plus facilement les changements induits sur l'environnement par nos actions (Wolpert & Flanagan, 2001). En effet, il est impossible de se rendre compte des saccades oculaires que nous faisons en regardant dans un miroir (Volkman, 1986) et on note que les afférences tactiles sont réduites lorsqu'on étend le coude pour attraper un verre (Demairé et al., 1984). La réalisation des mouvements selon des modèles internes permet de faire des mouvements rapides dont l'intégration des afférences ne serait pas possible compte tenu du temps de transmission de l'information ou encore de faire des mouvements maîtrisés sans y prêter une attention importante (Greenwald, 1970). Ainsi, la conception des modèles de contrôle de l'activité motrice par le système nerveux central doit

tenir compte du traitement qui est fait des informations sensorielles afin de déterminer leur rôle dans la régulation des mouvements.

### *1.1.2. Différentes théories et modèles du contrôle moteur*

C'est à partir de ces questions (et d'autres comme l'apprentissage moteur qui sont aussi présentées par Rosenbaum) que les principales théories et modèles du contrôle de l'activité motrice ont été formulés. Selon ce même auteur, il existe une distinction majeure entre une théorie et un modèle (Rosenbaum, 2009) : la théorie a pour objectif de produire des lois simples et généralisables qui prédisent des événements et pourvoient des explications à des phénomènes observés dans un cadre global. Les modèles, quant à eux, sont généralement formulés dans le même but mais sont concentrés sur des champs d'applications plus réduits, avec un nombre de paramètres limités et sont donc moins complexes. Une première théorie du contrôle moteur est la théorie des systèmes dynamiques qui caractérise les mouvements qui évoluent dans le temps, c'est-à-dire tous les mouvements rythmiques tels que la marche ou le tapotement des doigts sur une table. Elle a été décrite en premier lieu par Haken, Kelso et Bunz en 1985 (Haken et al., 1985) à partir de l'étude de mouvements oscillatoires des index droit et gauche à des rythmes précis et ces auteurs ont pu déterminer une équation simple régissant les mouvements observés (à savoir une synchronisation autour de fréquences préférentielles, nommées attracteurs). D'une manière plus générale, cette théorie propose que l'état d'un système oscillant dépend des états précédents et qu'il est possible de déterminer une équation simple qui caractérise l'évolution du système (Rosenbaum, 2009). Certains auteurs ont cherché à relier les mouvements rythmiques observés et les équations sous-jacentes à des oscillateurs propres au système nerveux central (Yamanishi et al., 1980). Un second ensemble de théories a été proposé, supporté par le principe d'optimisation de certains paramètres au cours du mouvement (Todorov & Jordan, 2002). Ainsi, le système nerveux central serait capable d'optimiser des



critères qui sont identifiés comme des fonctions de coût dans cette approche. Parmi ces fonctions de coût, on trouve la fluidité du mouvement (Hogan, 1984), la vitesse de réalisation du mouvement (Meyer et al., 1988), la force exercée sur un objet ou les rotations articulaires impliquées dans le mouvement (Rosenbaum, 2009). Cependant, si intéressantes que soient ces théories et leur application quasi parfaite dans des conditions expérimentales précises, elles ne permettent pas encore de réaliser des robots imitant le comportement moteur humain et donc ne permettent pas d'expliquer le contrôle de l'activité motrice autant qu'on le souhaiterait.

De la même manière, de nombreux modèles du contrôle de certains mouvements ont été proposés dans des conditions précises : à travers les approches proposées par la biomécanique on peut trouver des modèles de forces exercées sur les articulations au cours du temps, tandis que les spécialistes du contrôle moteur ont proposé des modèles des échanges d'informations au sein du système nerveux central (Latash, 2016). Parmi ces modèles, on peut citer par exemple le modèle du *uncontrolled manifold* (Scholz & Schöner, 1999). Afin de répondre à la problématique posée par l'apparente abondance de possibilités de rotations articulaires pour obtenir le même point final du mouvement, les auteurs proposent que la réalisation d'un mouvement faisant intervenir plusieurs articulations repose sur une grande variabilité du contrôle de chacune des articulations mise en jeu, chaque combinaison de paramètres permettant d'accomplir la tâche faisant partie du *uncontrolled manifold*. C'est cet ensemble de possibilités qui est visé par le système nerveux central, et tant que les commandes motrices correspondent à une combinaison d'éléments contenus dans l'ensemble, le mouvement est produit correctement (Latash et al., 2010). D'autres modèles ont été proposés sur la base de la loi de Fitts (Fitts, 1954) qui relie la vitesse d'exécution d'une tâche de visée et sa difficulté : dans le cadre d'un contrôle mêlant *feedforward* et *feedback*, le mouvement se décompose en une phase balistique contrôlée uniquement par le plan initial puis en une phase d'approche qui intègre les afférences afin de produire un mouvement précis et réussir la tâche. Parmi ces

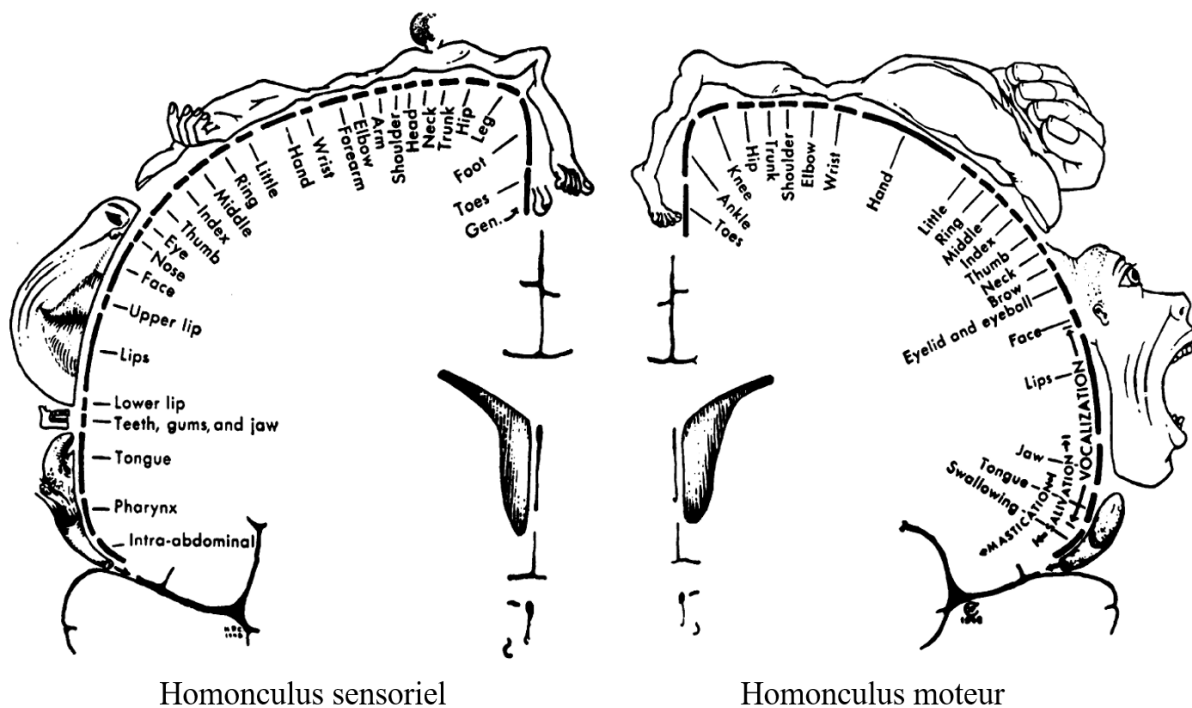
modèles on trouve le modèle de Schmidt (Schmidt et al., 1979) qui sera décrit plus en détail dans une partie ultérieure. On peut également citer les mouvements contrôlés par les générateurs centraux de patterns qui répondent à des modèles de contrôle intégrés à des structures extra-cérébrales, parmi lesquels la marche (Guertin, 2009), la déglutition (I. M. Lang, 2009), la respiration (von Euler, 1983)... Enfin, on peut reporter le modèle du point d'équilibre développé par Feldman (Feldman, 1986) qui repose sur une combinaison de la commande centrale et de l'architecture du système effecteur pour la production d'un mouvement (les propriétés mécaniques des muscles assimilés à des ressorts sont les cibles de la commande efférente et détermine la position de l'articulation). Ce modèle de contrôle fera lui aussi l'objet d'une description approfondie ultérieurement.

Cependant, ces modèles présentent pour la majorité une faiblesse fondamentale selon Mark Latash (Latash, 2016) : ils proposent une modélisation du contrôle de l'activité motrice soit basée sur la biomécanique, soit sur le contrôle moteur exercé par le système nerveux central dans des proportions irréalistes. Cet auteur reproche aux modèles biomécaniques de ne pas assez tenir compte des informations électrophysiologiques que l'on peut enregistrer par EEG ou EMG et aux modèles de contrôle moteur de ne pas tenir compte de la physique des systèmes qui sont contrôlés et d'avoir un coût computationnel trop important. Toujours selon cet auteur, il faudrait pour pouvoir unir les deux champs de recherche afin de mieux comprendre « la physique des systèmes vivants liée au contrôle moteur ». C'est ce que nous essayons de réaliser dans ce travail : en nous appuyant sur certains des modèles de contrôle moteur précédents, nous proposons d'analyser les données électrophysiologiques enregistrées pendant la réalisation d'un mouvement pour les intégrer à ces modèles et réconcilier la biomécanique et le contrôle moteur. C'est-à-dire que, par rapport aux éléments qui ont été présentés ci-dessus (à la fois sur les problématiques liées au contrôle moteur et à ses modèles), nous proposons d'étudier la dynamique des échanges d'informations efférentes et afférentes qui ont lieu lors d'un

mouvement entre les différentes structures impliquées dans la génération d'un mouvement (i.e. cerveau, tronc cérébral, moelle épinière, muscles...) en les mettant en lien avec des modèles du contrôle des muscles agonistes et antagonistes existants.

### *1.1.3. Les principales structures du système nerveux central impliquées dans le contrôle moteur*

Afin de préciser le cadre de ce travail, il est nécessaire de présenter l'organisation du réseau moteur au sein du système nerveux central (CNS) et les principales voies de transmission de l'information entre le CNS et les muscles. Ce réseau moteur est composé de structures cérébrales telles que le cortex moteur, les ganglions de la base ou encore le cervelet (liste non exhaustive) et de la moelle épinière. Sans entrer dans les détails de l'organisation des connections neuronales que l'on trouve entre les fibres afférentes et efférentes aux muscles et la moelle, on note que cette dernière est le centre de plusieurs mécanismes de contrôle de la contraction musculaire via l'activation de plusieurs populations d'interneurones excitateurs ou inhibiteurs : l'inhibition récurrente (Renshaw, 1946), l'inhibition réciproque (Laporte & Lloyd, 1952; McMahon, 1984) ou encore l'inhibition autogénique (Eccles et al., 1957). Le premier est exercé par les cellules de Renshaw (Rothwell, 1994), située dans la moelle épinière et qui sont à l'origine d'une rétroaction négative directe sur le motoneurone alpha. Le deuxième se produit suite à l'activation d'un muscle et inhibe le muscle opposé (e.g. du triceps brachial sur le biceps brachial) par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur activé par les fibres intra-fusales 1a. Le troisième mécanisme est médié par les fibres extra-fusales 1b activées par la mise en tension d'un muscle et se traduit par l'inhibition du motoneurone alpha. Bien que ces mécanismes ne soient pas directement étudiés dans ce travail, il est important de noter que ces inhibitions peuvent être modulées par l'activité cérébrale (Sherrington, 1906). En accord avec Rosenbaum (Rosenbaum, 2009), un des rôles du cerveau dans le contrôle de l'activité motrice est la

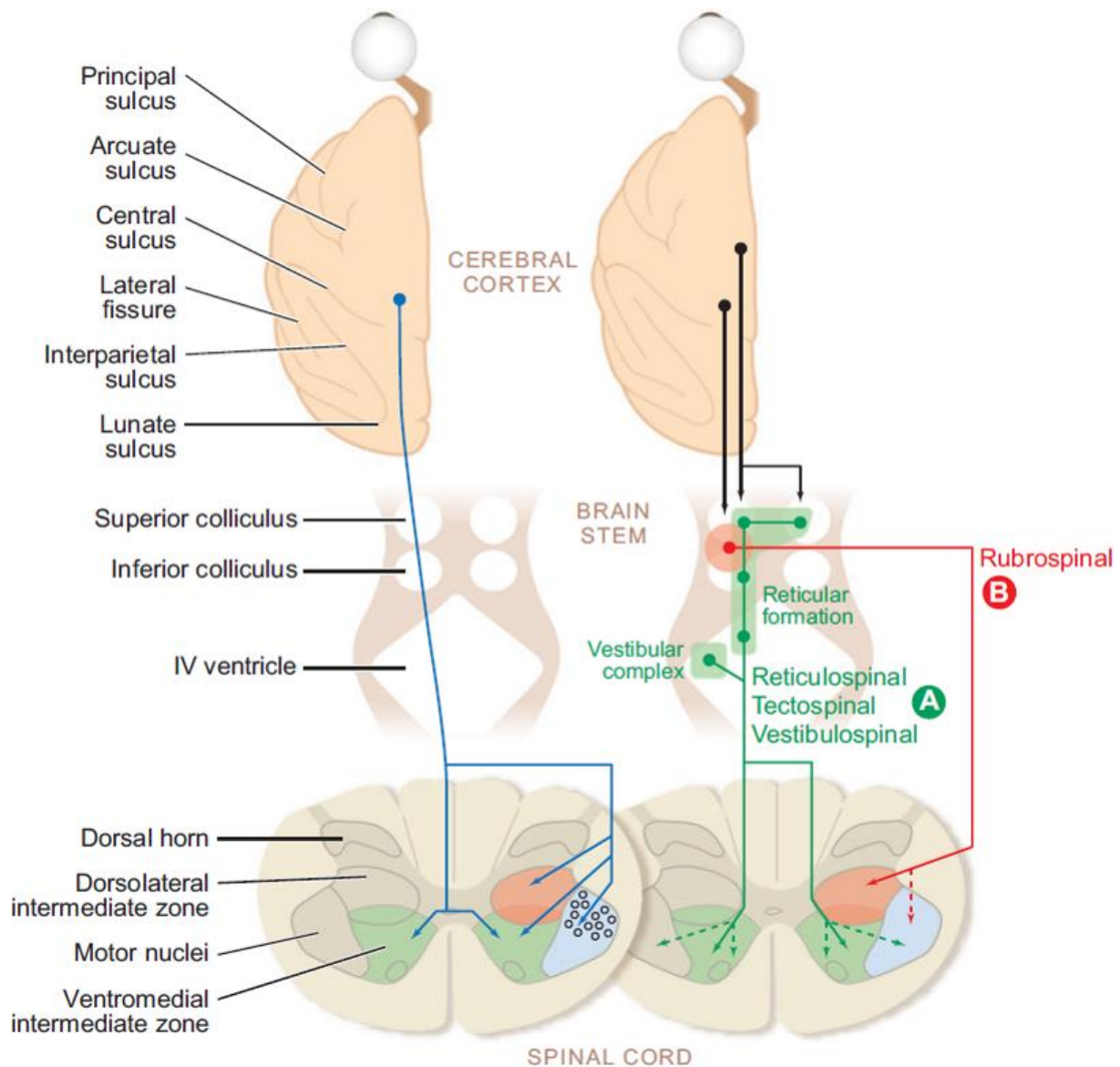


**Figure 1-1** Homunculus sensoriel (gauche) et moteur (droite) reproduits à partir des premiers travaux de Jasper et Penfield. Reproduction issue de Schott et al. (1993).

génération et la régulation de l'activité musculaire en réponse à l'intention de mouvement et aux informations sensorielles (qu'elles soient externes ou internes). Le cervelet, les ganglions de la base, le thalamus, l'aire supplémentaire motrice, le cortex pariétal, le cortex moteur et pré-moteur font partie du réseau moteur. Le cervelet est particulièrement impliqué dans la régulation du minutage des contractions musculaires comme démontré par Hallet, Shahani & Young en 1975 dans une expérience de flexion/extension du coude (Hallett et al., 1975) : les patients cérébelleux montrent une altération du pattern de contraction des muscles agonistes et antagonistes qui répond normalement à l'organisation en trois phases caractéristique de ce mouvement (Gottlieb et al., 1989). Les ganglions de la base ont été identifiés comme impliqués dans la programmation du mouvement (Marsden, 1982), la régulation de l'amplitude des mouvements (Brooks, 1986) et dans l'intégration des informations sensorielles (Manetto & Lidsky, 1989) grâce à l'étude de patients atteints d'altérations de ces noyaux (e.g. la Chorée de

Huntington ou la maladie de Parkinson). Le cortex moteur est souvent présenté comme la plateforme d'envoi des informations efférentes vers les muscles effecteurs, dont l'organisation somatotopique (i.e. il existe une « carte de correspondance » entre les différentes parties du corps et le cortex moteur) a été mise en évidence par Jasper & Penfield (Jasper & Penfield, 1949) et est représentée sur la figure 1.1. Bien qu'il ne soit pas la « source » du mouvement, fonction qui appartient aux autres centres supérieurs, il est important de noter que l'architecture du cortex moteur permet le contrôle fin des muscles grâce à des connexions dendritiques qui modulent les activités des neurones pyramidaux en intensité et en fréquence (Georgopoulos et al., 1986) et que les connexions monosynaptiques entre le cortex moteur et les motoneurones  $\alpha$  (caractéristiques du tractus cortico-spinal, (Lemon, 2008)) assurent un transfert très rapide de l'information, pouvant aller jusqu'à 50 ms comme l'on montré Deecke et al. en mesurant le délai entre l'activité corticale et l'activité EMG dans une tâche de flexion de doigts (Deecke et al., 1969). Le cortex pré-moteur est responsable du contrôle de la posture (ou de la préparation du corps à la production des mouvements) comme l'ont montré Weinrich & Wise chez le singe macaque se préparant à réaliser un mouvement suite à l'émission d'un signal lumineux (Weinrich & Wise, 1982). Il est également impliqué dans l'intégration multimodale des informations provenant des aires sensorielles : certaines cellules du cortex pré-moteur déchargent plus lorsque des objets sont présentés à des distances précises de la main ou du visage (Graziano & Gross, 1994). Enfin, l'aire supplémentaire motrice (ou SMA) est considérée comme le centre de production de la commande motrice, la zone corticale qui émet l'ordre de mouvement : elle est active jusqu'à une seconde avant la production du mouvement (Deecke et al., 1969), des singes présentant une altération de cette SMA présentent de grandes difficultés à réaliser des mouvements complexes et contrôlés (Brinkman, 1984) et des sujets humains avec une altération similaire sont incapables de réfréner certains mouvements dans des contextes inappropriés (Frith et al., 2000).

En plus de ce réseau d'aires et de régions de l'encéphale impliquées dans le contrôle moteur, il est important de citer la diversité des voies de communications efférentes (figure 1.2) qui permettent, grâce à leurs interactions, le contrôle de la posture, de mouvements complexes des membres distaux ou encore des fonctions autonomes (Lemon, 2008). Comme déjà énoncé, le faisceau pyramidal réalise des connexions monosynaptiques avec les motoneurones  $\alpha$



**Figure 1-2** Représentation des différentes voies efférentes du système nerveux central et les différentes radiations dans les cornes dorsales et ventrales de la moelle épinière. A gauche en bleu, le faisceau corticospinal dont les axones myélinisés sont représentés en cercles noirs dans la corne ventrale contralatérale à l'hémisphère émetteur. A droite, en vert, la voie reticulo-tecto-vestibulo spinale bilatérale ; en rouge la voie rubrospinale dont la projection est contralatérale ; en noir, les projections corticales influençant les voies « alternatives » de la motricité. Reproduit de Lemon (2008).

(Baldissera & Cavallari, 1993; Palmer & Ashby, 1992) mais ce n'est pas sa seule fonction. En effet, il prend sa « source » dans des aires telles que la SMA, l'aire motrice, les cortex pré-moteurs (Dum & Strick, 2005), i.e. autant d'aires cérébrales avec des fonctions différentes qui sont médiées par ce tractus : le contrôle des réflexes spinaux (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005), le contrôle des réafférences (Wall & Lidierth, 1997) qui semblent être des éléments des modèles de contrôle moteur basés sur l'anticipation et bien sûr le contrôle des motoneurones (Palmer & Ashby, 1992). Un ensemble de voies de transmission parallèle est représenté par les voies reticulospinales, vestibulospinale et tectospinales (Matsuyama et al., 1999; Sugiuchi et al., 2004) et emprunte les colonnes spinales parallèles à la colonne du tractus corticospinal. Ces voies ont pour origine des régions du tronc cérébral, du pont et du mésencéphale, elles ont pour caractéristique de faire des projections bilatérales dans la moelle épinière (Lemon, 2008) et elles ont été identifiées dans le contrôle de la posture du tronc et du cou, des contractions des muscles proximaux (Kuypers, 1981; Lawrence & Kuypers, 1968) et de la respiration (Monteau & Hilaire, 1991). Enfin, une autre voie a été identifiée : la voie rubrospinale qui est originaire des noyaux rouges (Muir & Whishaw, 2000), qui réalise des projections contralatérales (Lemon, 2008) et dont le rôle serait de faciliter la flexion des membres distaux et particulièrement le coude et le poignet (Kuypers, 1981). Cependant, le rôle de cette dernière voie de transmission serait réduit compte tenu de sa faible représentation chez l'être humain (Onodera & Hicks, 2009).

Bien que les connexions anatomiques entre les différentes aires cérébrales et les voies de communications efférentes et afférentes soient bien renseignées, les rôles fonctionnels de ces différentes structures sont encore mal connus. C'est-à-dire que l'on ne sait pas encore comment interagissent ces acteurs dans le cadre de la production d'un mouvement contrôlé tel que la saisie d'un verre. Il convient donc d'intégrer ces différentes interactions dans un modèle du contrôle moteur qui ambitionne de rassembler des informations électrophysiologiques en plus

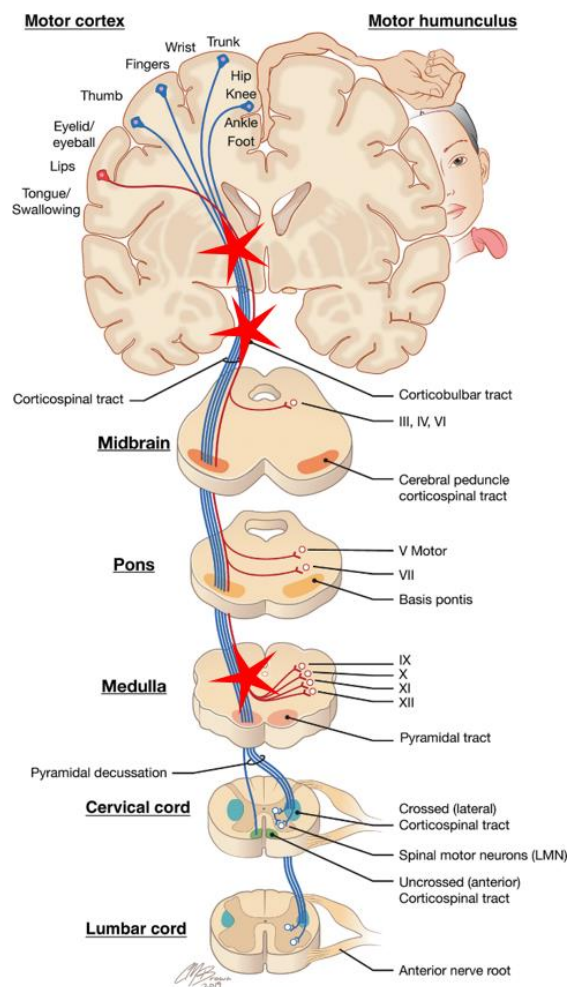
des informations biomécaniques. Dans le cadre de ce travail, nous faisons le choix de nous consacrer aux communications qui ont lieu pendant la réalisation du mouvement et de laisser de côté les phases de préparation du mouvement et d'implémentation de l'action ce qui circonscrit les analyses relatives au CNS à l'étude du cortex moteur M1 uniquement.

Cet objectif présente cependant une limite méthodologique importante : comment accéder à ces informations chez un sujet humain sain ? En effet, la grande majorité des connaissances présentées précédemment a été obtenue grâce à l'étude de patients présentant une altération des fonctions motrices (qu'ils aient été épileptiques, parkinsoniens ou survivants d'un AVC), à des études d'électrophysiologie menées chez le primate non humain et d'autres mammifères comme le chat ou plus récemment, grâce à la neuroimagerie (IRM, IRMf, TEP, EEG...).



### 1.1.4. Apport de l'étude de patients avec fonctions motrices altérées : le cas de l'AVC

Ainsi, de nombreux exemples de l'intégration de patients présentant des altérations de l'activité motrice dans la conception des théories du contrôle moteur se retrouvent à travers la littérature, notamment à travers l'étude de patients atteints de la maladie de Parkinson (e.g. Konczak et al., 2009; Mazzoni et al., 2012; Morris et al., 2001) ou chez des patients survivants à un accident vasculaire cérébral (AVC, e.g. Arene & Hidler, 2009; Garland et al., 2009; Richards et al., 1999). L'atteinte du système dopaminergique chez les patients Parkinsoniens a permis de mettre en évidence l'implication des noyaux gris centraux ainsi que d'autres structures sous-



**Figure 1-3** Représentation du tractus corticospinal et des lieux possibles de lésion créant un AVC (étoiles rouges). Reproduit et adapté de Markand, O et al. (2020).

corticales dans le contrôle de l'activité motrice, que ce soit à l'initiation du mouvement (Lalonde & Botez-Marquard, 1997) ou à la production de mouvements rythmiques (Yahalom et al., 2004). De son côté, l'étude des patients AVC a notamment permis de mettre en lumière l'importance de l'intégrité du tractus corticospinal (C. E. Lang & Schieber, 2004) ainsi que la participation d'autres voies de communications (reticulo, vestibulo spinales...) suite à une lésion de ce tractus (Lemon, 2008). Les AVC représentent la première cause d'handicap acquis à l'âge adulte avec environ 15 millions de nouveaux cas par an enregistrés dans le monde (Johnson et al., 2019), dont environ 30 % se révèlent mortels (Johnson et al., 2019). Parmi les survivants, au moins 40% présentent une hémiparésie (i.e. une paralysie incomplète de l'hémicorps contralatéral à la lésion), dont seulement 12% retrouvent une dextérité complète (Aqueveque et al., 2017), ce qui signifie que des millions de personnes présentent des troubles du contrôle moteur du membre supérieur. Les causes physiologiques de ces altérations sont nombreuses et sont tant d'origines centrale que périphérique. Suite à la lésion encéphalique ou pontique (qu'elle soit d'origine hémorragique ou ischémique, cf. figure 1.3), on observe une mort neuronale importante (Tuo et al., 2022) pendant la phase aiguë tandis que des mécanismes de récupération fonctionnelle, telles que la plasticité cérébrale, se mettent en place (Taupin, 2006). Durant la phase chronique, qui est définie à partir de six mois après la lésion, l'absence des neurones moteurs (qui peut se traduire par une diminution des événements de désynchronisation neuronale, cf. encadré méthodologique EEG) procède en une faiblesse musculaire puisque certaines fibres ne sont plus recrutées (Gray et al., 2012). En parallèle, on peut observer les conséquences de différents mécanismes de récupération qui peuvent induire une suractivité dans l'hémisphère contralatéral à la lésion (Takatsuru et al., 2009), des zones de recrutement qui ne respectent plus la somatotopie du cortex moteur mais qui ont émergé suite à une plasticité importante (Hallett, 2001) ou une modification de l'équilibre des inhibitions intercorticales (Liepert et al., 2000). En plus de cette faiblesse musculaire, les patients AVC

peuvent présenter une hypertonie qui limite la production d'un mouvement volontaire fluide et fonctionnel. La spasticité est un phénomène de contraction musculaire dépendant de la vitesse (Gracies, 2005a) et qui a été en partie relié à une modification des seuils de réponse des réflexes déclenchés par un étirement des muscles (Gracies, 2005b). Les modifications spinales suite à un AVC concernent aussi une altération de l'inhibition réciproque (Yanagisawa et al., 1976) lors de la réalisation d'un mouvement qui peut par exemple procéder en une mauvaise coordination des activités des muscles agonistes et antagonistes (Gowland et al., 1992; Levin et al., 2000) et ainsi générer des co-contractions spastiques. Enfin, les patients AVC présentent également une myopathie spastique puisqu'outre la réorganisation de l'innervation des muscles, ceux-ci présentent une certaine atrophie, une modification du rapport tissu conjonctif / tissu musculaire et une augmentation du gras intra musculaire (Ryan et al., 2011). Toutes ces modifications font des patients AVC d'excellents modèles de l'altération du contrôle moteur, et notamment de la communication entre le cortex et les muscles nécessaire à la production d'un mouvement fluide. Si on parvient à isoler spécifiquement les modifications des voies d'échange d'information corticomusculaire des autres changements induits par l'AVC, on peut caractériser ces bouleversements et les comparer aux transmissions d'informations enregistrées chez les sujets sains. Ainsi, en plus de mieux comprendre l'altération des mécanismes de contrôle de l'activité motrice chez les patients AVC, ce qui peut permettre de proposer de nouvelles thérapies dans le traitement de cette pathologie, l'étude de ces patients représente un atout majeur dans l'approfondissement des théories du contrôle moteur déjà en place et à la proposition de nouveaux modèles.

#### *1.1.5. Des manques des modèles du contrôle moteur*

Comment compléter les modèles du contrôle de l'activité motrice volontaire basés sur des analyses biomécaniques et des corrélations entre des atteintes centrales et des altérations du

contrôle moteur (que ce soient des modifications des afférences et des efférences, ou bien des interactions entre les différentes voies de communication) ? Il faudrait pouvoir faire le lien entre les activités enregistrées au niveau central et les activités musculaires ainsi que les forces mises en jeu dans le mouvement pour proposer des modèles réalistes du codage de la commande motrice compte tenu des propriétés du système musculaire (Latash, 2016). Pour ce faire, on peut poser l'hypothèse que la meilleure réponse à cette question serait de réaliser des enregistrements électrophysiologiques dans les différentes structures impliquées dans le contrôle moteur et analyser la dynamique des interactions entre les signaux obtenus. Il existe une série de travaux menés chez le singe macaque par le groupe de E.E. Fetz qui propose d'explorer le réseau moteur en multipliant les enregistrements unitaires de neurones et de faire le lien entre activités corticales, activités musculaires et comportement. On peut par exemple citer les enregistrements réalisés par Murthy & Fetz du cortex sensorimoteur lors d'une tâche de saisie avec ou sans information visuelle (Murthy & Fetz, 1992) qui montrent que l'activité corticale est non seulement plus importante mais également synchrone entre plusieurs lieux d'enregistrement lorsque la tâche est réalisée sans information visuelle. Une autre série d'enregistrements, cette fois-ci entre les muscles et le ganglion de la corne dorsale de la moelle épinière, obtenus pendant la contraction isométrique du poignet de deux singes montre qu'il est possible de caractériser les populations de neurones impliquées dans la réponse sensorielle (Baker et al., 2006; Flament et al., 1992). Cependant, cette recherche invasive est inenvisageable chez l'être humain. Ainsi, il faut trouver d'autres méthodes pour accéder aux informations relayées au sein du réseau sensorimoteur pendant un mouvement et ensuite les analyser. La solution à cette question méthodologique se trouve dans les différents enregistrements non-invasifs de signaux électrophysiologiques (EEG, EMG) ainsi que les techniques de neuroimagerie (IRM, IRMf, TEP) qui sont donc les meilleurs candidats pour révéler les communications au sein du réseau moteur de manière indirecte.

La liste des travaux réalisés en EEG ou IRM ayant pour objectif de faire le lien entre l'activité motrice et l'activité du cerveau est très longue et il est impossible d'être exhaustif ici. La caractéristique principale de la technique d'enregistrement développée par Hans Berger (cf. encadré méthodologique EEG) est l'enregistrement indirect et non-invasif de l'activité corticale. Les signaux électriques enregistrés à la surface du scalp sont la somme des activités unitaires des neurones sous-jacents (Lopes da Silva, 2013) et représentent donc l'activité d'une population de neurones. La propriété la plus étudiée de ces populations est sans doute la capacité des neurones à osciller d'une manière synchrone (Buzsaki & Draguhn, 2004; Engel & Fries, 2010; Varela et al., 2001) qui leur permet de coordonner leurs potentiels d'actions individuels entre des zones éloignées du cerveau (Engel & Fries, 2010) et a amené les auteurs à lui proposer un rôle majeur dans l'intégration des informations (Varela et al., 2001). Ces propriétés synchrones ont été classées en fonction de la fréquence à laquelle se font les oscillations neuronales (Herrmann et al., 2016) et chaque bande de fréquence a été reliée à une ou plusieurs fonctions. La bande de fréquence  $\beta$  (13-30 Hz) a été reliée aux activités sensorimotrices (Pfurtscheller, 1992) et son implication dans le contrôle moteur a été largement étudiée. Ainsi, on relie fréquemment une activité corticale dans la bande  $\beta$  à des contractions musculaires isométriques (Engel & Fries, 2010) tandis que le mouvement volontaire a pour effet de diminuer cette activité (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Cette diminution de l'activité dans la bande  $\beta$  est supposée être le reflet de l'activation des neurones sous-jacents qui perdent donc leur rythme d'oscillation commun, c'est la désynchronisation reliée à un événement (ERD). A la fin du mouvement, on enregistre un rebond de l'activité en  $\beta$  qui dépasse l'activité au repos, c'est la synchronisation reliée à un événement (ERS, Pfurtscheller, 1992). La dynamique de l'activité corticale fait donc état d'une activation des neurones qui précède le début du mouvement, qui se poursuit pendant la durée du mouvement et une désactivation suite à l'arrêt du mouvement avant de revenir au niveau de repos (Pfurtscheller & Neuper, 2003). Il est à

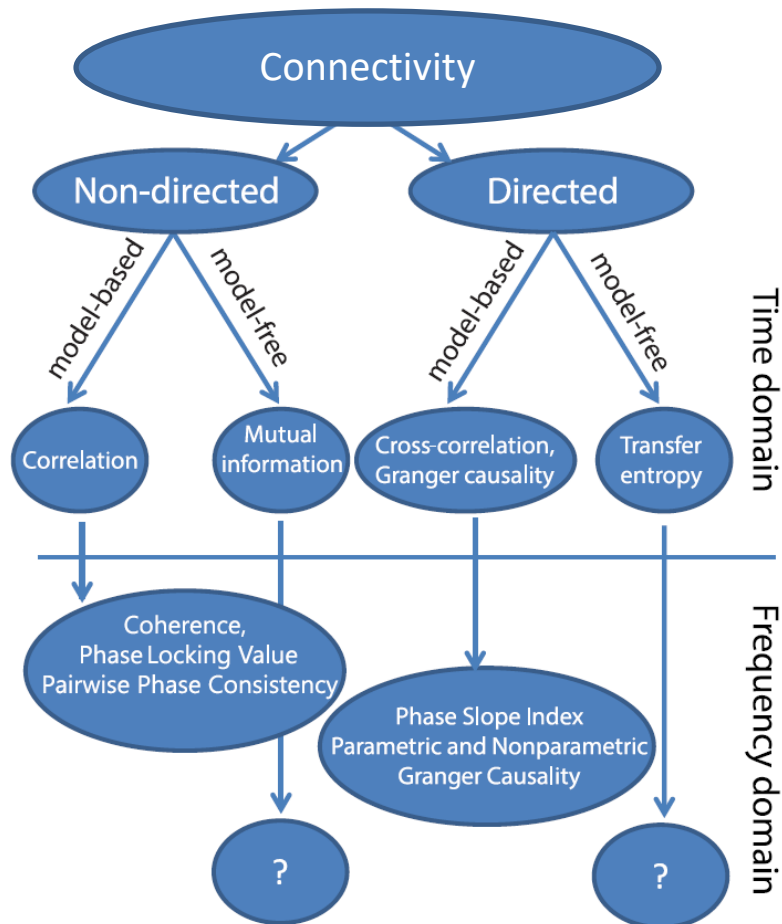
noter que cette activité dans la bande  $\beta$  a été retrouvée dans des structures telles que le cervelet, les ganglions de la base ou le cortex pré-moteur, suggérant que cette bande de fréquence représente un canal de communication privilégié pour les structures cérébrales impliquées dans le contrôle moteur (Engel & Fries, 2010). Ces phénomènes d'ERD/ERS dans la bande  $\beta$  peuvent être mis en lien avec des variations des paramètres moteurs tels que la force (Stančák Jr et al., 1997), le nombre de muscles impliqués dans la tâche (Pfurtscheller et al., 1998) ou encore la fréquence du mouvement (Toma et al., 2002). Toutes ces informations ont mené à l'hypothèse que la synchronisation dans la bande  $\beta$  permet le maintien du système moteur dans un état stable tout en permettant l'apparition de nouveaux mouvements (Gilbertson et al., 2005). En parallèle de l'étude de l'ERD/ERS chez les sujets sains, des auteurs ont analysé leurs évolutions dans des contextes pathologiques, et notamment celui de l'AVC. Ainsi, les phénomènes d'ERD sont réduits chez le patient AVC dans l'hémisphère ipsilésionnel (Rossiter et al., 2014) et sont augmentés dans l'hémisphère contralésionnel (Gerloff, 2006). Ces résultats sont à mettre en relation avec la mort neuronale dans l'hémisphère ipsilésionnel (Tuo et al., 2022) et la réorganisation corticale qui suit l'AVC qui se traduit par le recrutement d'aires supplémentaires (Takatsuru et al., 2009). Il existe un lien entre l'altération de la motricité des patients et la modification des activités cérébrales dans la bande  $\beta$  : Kaiser et al. ont montré des corrélations entre les ERD/ERS de patients AVC lors de tâches d'imagerie motrice et la performance à différents tests de fonction motrice et de force musculaire (Kaiser et al., 2012). Cependant, malgré toutes les études qui ont été menées sur la désynchronisation corticale en lien avec le mouvement, il n'y a pas de modèle à ce jour qui relie spécifiquement les productions motrices (forces et activités musculaires) aux activités corticales et sous corticales des structures impliquées dans le contrôle moteur. Une solution pour pallier ce manque de communication entre les champs de la biomécanique et du contrôle moteur serait d'étudier la connectivité entre toutes les structures du réseau sensorimoteur.

## ***1.2. La connectivité comme complément à la biomécanique pour expliquer le contrôle moteur***

L'étude des communications neuronales revient à l'analyse des informations qui passent à travers les connexions reliant les différents ensembles neuronaux impliqués dans une fonction (Friston, 2011). On parle ainsi d'analyses de connectivité, qui permettent d'observer l'intégration des échanges d'informations à l'échelle d'un réseau fonctionnel, généralement issu d'observations anatomiques. La connectivité se décompose en trois niveaux d'analyse : la connectivité structurelle, la connectivité fonctionnelle et la connectivité effective. La première s'appuie sur les observations que l'on fait au niveau anatomique des différentes connexions (synapses) et voies de communications (axones, tractus...) dans un réseau (Bullmore & Sporns, 2009). Cette connectivité a une temporalité lente qui dépend de la plasticité neuronale et de la perte des neurones. On peut l'étudier à travers des techniques de neuroimagerie (IRM, TEP), d'électrophysiologie ou encore d'histologie (Yeh et al., 2021) et elle représente la base des hypothèses que l'on formule pour caractériser les réseaux fonctionnels. La deuxième est basée sur des analyses de corrélations d'activités neuronales, 'autrement dit de dépendance statistique entre des régions éloignées du réseau' (Friston, 2011). Elle est dépendante d'une tâche précise, s'inscrit dans le temps de réalisation de cette tâche ce qui la rend dynamique et elle est symétrique : par définition mathématique (corrélations), elle ne permet pas de déterminer un sens de communication entre les groupes de neurones impliqués dans le réseau (Bullmore & Sporns, 2009). La troisième est définie comme l'analyse de l'influence d'un groupe de neurones sur l'activité d'un autre et fait donc intervenir une notion de causalité dans le réseau identifié (Friston, 2011). De la même manière que la connectivité fonctionnelle, la connectivité effective est dépendante de la tâche réalisée et est dynamique mais n'est pas symétrique : elle repose sur

une modélisation des interactions dirigées au sein du réseau (en termes de nœuds et chemins).

Les différentes techniques d'estimation de la connectivité sont représentées dans la figure 1.4



**Figure 1-4** Les différentes méthodes de calcul de la connectivité fonctionnelle (chemin de gauche) et effective (chemin de droite). Les points d'interrogations représentent un manque de méthode de calcul reconnu par la communauté. Reproduit et adapté de Bastos & Schoffelen (2016).

et sont rassemblées sous le terme connectivité. Il apparaît que la connectivité fonctionnelle peut être analysée de manière exploratoire tandis que la connectivité effective est plus appropriée à une analyse de type confirmatoire, de par la modélisation qu'elle implique (Friston, 2011).



### *1.2.1. Connectivité fonctionnelle et contrôle moteur*

La connectivité fonctionnelle est un outil particulièrement bien adapté pour comprendre comment se fait l'intégration des informations au sein du réseau moteur. On peut la définir comme un phénomène quantifiable grâce à des mesures de dépendance statistique, i.e. des corrélations dans le domaine temporel et la cohérence dans le domaine fréquentiel (Bastos & Schoffelen, 2016). L'approche statistique employée est donc de comparer l'hypothèse 'présence d'une dépendance statistique' contre l'hypothèse nulle 'il n'y a pas de dépendance statistique entre les signaux' (Friston, 2011). Dans le domaine de l'électrophysiologie, faire une étude de connectivité fonctionnelle revient à s'interroger sur la synchronie entre deux ou plusieurs signaux, qu'elle soit dans le domaine temporel ou fréquentiel. Ainsi, de nombreuses techniques de mesures de la synchronie entre deux signaux électrophysiologiques (qu'ils soient issus de magnétoencéphalographie (MEG), EMG, EEG ou électrocardiographie (ECG)) ont été développées au fil des années, chacune essayant de combler les faiblesses de la précédente et faciliter l'interprétation des résultats. On peut lister dans l'ordre chronologique de développement la cohérence (Brillinger, 2001; Rosenberg et al., 1989), la Phase Locking Value (PLV, Lachaux et al., 1999), la partie imaginaire de la cohérence (Nolte et al., 2004), le Phase Slope Index (PSI, Nolte et al., 2008), le Phase Lag Index (PLI, Vinck et al., 2011) et la Pairwise Phase Consistency (PPC, Vinck et al., 2010). Chacune de ces techniques est basée sur la mesure de la synchronisation des phases des signaux, d'autres méthodes axées sur les mesures de corrélation de puissance spectrale existent mais ne seront pas abordées (ce sont surtout des analyses basées sur la fonction de cross-corrélation (M. X. Cohen, 2014; Pereda et al., 2005)). Dans l'ensemble, toutes ces méthodes reposent sur l'analyse de la représentation dans le domaine fréquentiel de paires de signaux (avec généralisation possible et souhaitable au domaine temps-fréquence et à des analyses multivariées). On représente les signaux par les séries temporelles complexes  $Ae^{i\varphi}$  avec  $A$  et  $\varphi$  signifiant respectivement l'amplitude et la phase

des oscillations contenues dans les signaux (l'obtention de ces phases peut faire intervenir différents algorithmes tels que la Fast Fourier Transform (FFT), la transformée de Hilbert ou la transformée par ondelettes). Suivant ou non un moyennage des essais composants chacun des signaux en fonction de la méthode employée, les représentations fréquentielles sont multipliées point par point (l'une avec le conjugué de l'autre) pour obtenir la densité spectrale croisée. C'est cette densité ainsi que sa distribution qui sont analysées par les différentes techniques de connectivité fonctionnelle. Ainsi, à l'inverse des méthodes de connectivité effective qui sont généralement basées sur la théorie des probabilités, les mesures de connectivité fonctionnelle sont purement analytiques (Friston, 2011). Cette caractéristique introduit donc des prérequis dont le principal est la stationnarité des signaux sur les plages temporelles observées. Etant donnée la nature non-stationnaire des signaux électrophysiologiques, d'autant plus vraie sur des périodes de plusieurs secondes, il est nécessaire d'adapter les mesures de synchronie de phase au domaine temps-fréquence qui limite l'impact de la non-stationnarité puisque chaque point de l'espace conserve ses propres caractéristiques.

Une des mesures de synchronie de phase populaire est la cohérence (Rosenberg et al., 1989). Elle est définie comme l'équivalent des fonctions de corrélation croisée calculées dans le domaine temporel. C'est en quelque sorte une extension du coefficient de Pearson au domaine temps-fréquence (Mima & Hallett, 1999), c'est-à-dire que la cohérence élevée au carré mesure la quantité de variance contenue dans un des deux signaux qui peut être expliquée par celle de l'autre signal (c'est l'emploi le plus courant des mesures de cohérence). Sa valeur est bornée entre 0 et 1 et est donnée par le rapport entre la valeur absolue de la densité spectrale croisée moyennée sur tous les essais et la racine du produit des autospectres de chacun des signaux :

$$coh_{xy}(f) = \frac{|S_{xy}(f)|}{\sqrt{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}} \quad (1)$$

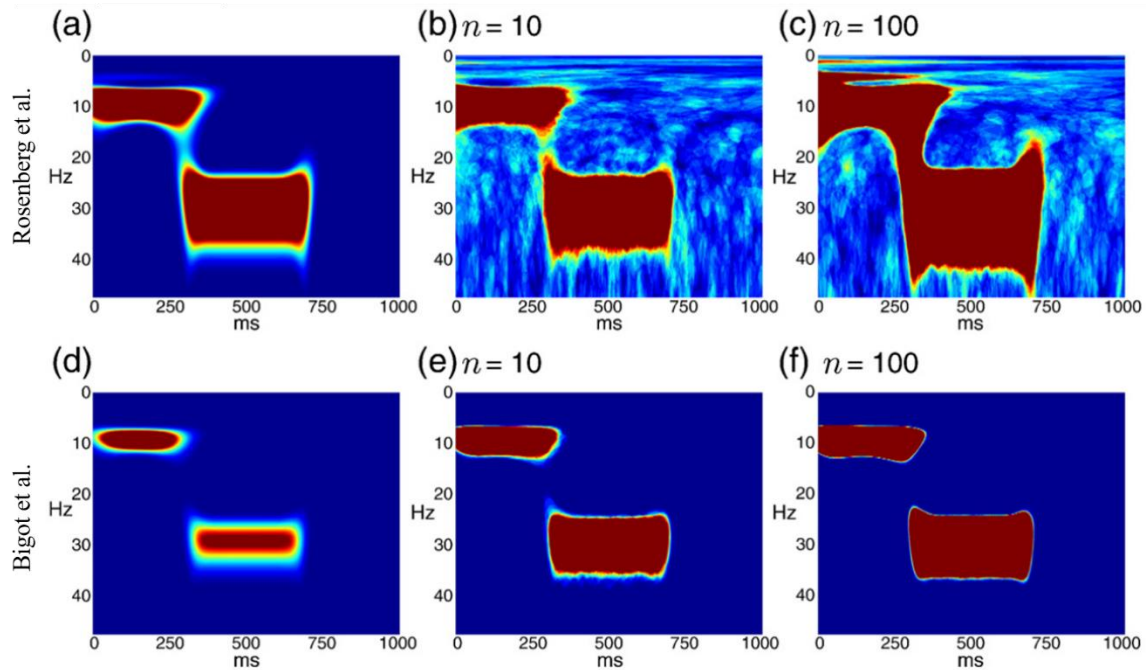
avec

$$S_{xy}(f) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n A_x(f, k) A_y(f, k) e^{i(\varphi_x(f, k) - \varphi_y(f, k))} \quad (2)$$

et

$$S_{xx} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n A_x^2(f, k) , \quad \forall x, y \quad (3)$$

Une valeur de cohérence de 1 est interprétée comme une dépendance totale tandis qu'une cohérence nulle est considérée comme un marqueur d'une absence totale de dépendance entre les signaux étudiés. Il existe actuellement un débat sur la détermination de la significativité de la cohérence ou plus précisément, sur les données à employer pour extraire la réelle interdépendance entre les signaux étudiés. Certains exploitent directement les valeurs de la cohérence pour obtenir le seuil statistique à appliquer aux données, que ce soit à partir de la distribution des valeurs de cohérence selon la formule  $C = 1 - (1 - \alpha)^{1/(n-1)}$  proposée par Rosenberg en 1989, C représentant le seuil (approche paramétrique, Rosenberg et al., 1989) ou à partir de données de substitution obtenues par permutations (approche non paramétrique, Maris et al., 2007). Cette détection de significativité teste l'hypothèse nulle selon laquelle les deux signaux sont issus de distributions gaussiennes de bruit blanc, à noter que cette dérivation du seuil de significativité est une estimation asymptotique et ne produit pas une valeur exacte, sauf pour un grand nombre d'essais (Rosenberg et al., 1989). Il est important de noter que la normalisation du spectre croisé par le produit des autospectres revient à diviser la plupart du temps par un nombre très faible, ce qui a pour conséquence de surestimer certaines valeurs de



**Figure 1-5** Comparaison des seuils de détection de la significativité de la cohérence sur des signaux simulés présentant des composantes à 10 Hz et 30 Hz. Ligne du haut : seuil de Rosenberg et al. (1989) calculé à partir de la cohérence. Ligne du bas : seuil de Bigot et al. (2011) calculé à du spectre croisé. Colonne de gauche : Cohérence réelle. Colonne du milieu : Cohérence calculée à partir de dix signaux simulés. Colonne de droite : Cohérence calculée à partir de 100 signaux simulés. Reproduit et adapté de Bigot et al. (2011).

cohérence et peut conduire à la détection de faux positifs (Bigot et al., 2011). Afin de pallier ces limites, d'autres auteurs encouragent à extraire les seuils statistiques du spectre croisé qui représente la véritable interaction entre les signaux étudiés (figure 1.5). Il est possible de déterminer le seuil par une approche mathématique (Bigot et al., 2011) ou une approche stochastique (Theiler et al., 1992) puis de les appliquer aux valeurs de cohérence. Les deux approches ont des performances similaires sur des signaux expérimentaux ou simulés et permettent la détection précise et efficace des zones du plan temps-fréquence où les signaux présentent réellement une interaction. A la lumière de ces différents éléments, les tests de significativité de cohérence appliqués tout au long de ce travail sont extraits des spectres croisés et non des valeurs de cohérence directement. Il est à noter qu'une méthode permettant d'étudier plus de deux signaux simultanément a été proposée sous la forme de la cohérence partielle (Bendat & Piersol, 2000). La cohérence partielle appartient bien au domaine de la connectivité

fonctionnelle stricte puisqu'elle estime des corrélations entre des signaux et repose sur une estimation des spectres croisés et autospectres valable pour toutes les informations contenues dans de potentiels signaux supplémentaires.

Etant donnée la définition de la cohérence qui implique que la mesure intègre à la fois l'amplitude et la phase des signaux étudiés, certains auteurs ont cherché à développer des méthodes d'analyse de la synchronisation de phase uniquement. Ainsi, Lachaux et al. (Lachaux et al., 1999) ont mis en place la mesure de Phase Locking Value (PLV) qui est basée sur la partie imaginaire de la densité spectrale croisée et qui mesure la variabilité de la différence de phase entre les deux signaux au cours des différents essais :

$$PLV(f) = \frac{1}{n} \left| \sum_{k=1}^n e^{i(\varphi_x(f,k) - \varphi_y(f,k))} \right| \quad (4)$$

Les auteurs interprètent une PLV de 1 comme un marqueur de la faible variabilité de différence de phase (ou d'une forte synchronisation de phase) et inversement pour une valeur de PLV proche de zéro. Le seuil statistique est calculé à partir d'une distribution issue de données de substitution (via des permutations donc) répliquant les propriétés des signaux originaux (Theiler et al., 1992). Pour ces auteurs, la PLV présente deux avantages par rapport à la cohérence : elle peut être appliquée à des signaux non-stationnaires et elle quantifie spécifiquement les relations de phase entre les signaux. S'ils sont mathématiquement valables, ces arguments ne semblent pas assez forts pour justifier de l'emploi de la PLV au-dessus de la cohérence. En effet, la cohérence peut être (et est) calculée dans le domaine temps-fréquence ce qui permet de tenir compte de la non-stationnarité des signaux et en l'absence de synchronie de phase, la cohérence donne un résultat nul quelles que soient les corrélations d'amplitude des signaux. Ainsi, l'utilisation de la PLV n'a pas été retenue dans ce travail

Le groupe de travail de Nolte et al. a proposé plusieurs mesures de la synchronisation de phase qui répondent toutes à des limites précises de la cohérence (Nolte et al., 2004, 2008). Par

exemple, la partie imaginaire de la cohérence (Nolte et al., 2004), obtenue à partir de l'équation (1) en retirant l'opérateur valeur absolue du numérateur, permet d'obtenir une mesure très similaire à la cohérence tout en s'affranchissant de la problématique de contamination par des électrodes proches étant donné que les interactions instantanées sont naturellement supprimées. Ces auteurs ont aussi proposé le Phase Slope Index (Nolte et al., 2008) qui sera présenté ultérieurement dans les mesures de connectivité effective.

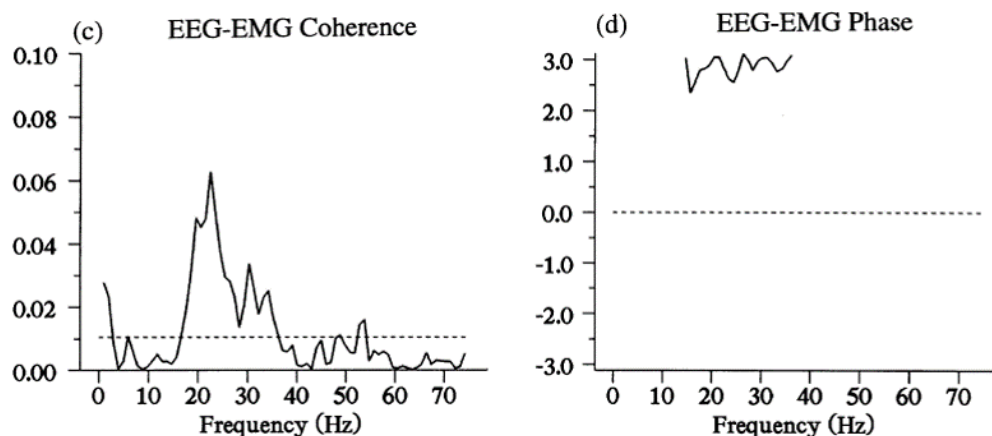
Une dernière approche, la Phase Locking Index (Vinck et al., 2011), consiste à moyennner les différences de phase observées entre les deux signaux vis-à-vis de l'axe imaginaire dans l'objectif de tenir compte de la contamination des connectivités enregistrées dans le même temps. Il est à noter qu'une méthode développée récemment mais encore assez confidentielle, la Pairwise Phase Consistency (Vinck et al., 2010), présente les avantages des techniques présentées précédemment mais s'affranchit également du biais du nombre d'essais considérés dans l'analyse. En effet, comme le PLI, cette méthode est basée sur la distribution de la différence des phases entre les paires de signaux mais cette distribution est analysée via des clusters et non via des moyennes.

Le choix des analyses de cohérence dans le domaine temps-fréquence parmi ces différentes mesures de la synchronisation entre deux signaux est motivé par plusieurs arguments : les relations corticomusculaires ont été largement étudiées via la cohérence dans la littérature, notamment chez le patient hémiparétique post-AVC ; la méthode adoptée dans ce travail n'est pas soumise à la majorité des limites présentées précédemment ; notre équipe a une expertise dans cette méthode par rapport aux autres.

#### *Analyse des synchronisations neuronales dans le système moteur via la cohérence.*

Les premières analyses de cohérence corticomusculaire ont été réalisées à la fin des années 90 avec pour objectif d'étendre la *binding theory* proposée pour les perceptions et intégrations

sensorielles (Singer, 1993) au contrôle de l'activité motrice en faisant l'hypothèse qu'il existe une synchronisation entre les activités corticales et les activités des motoneurones spinaux, malgré la désynchronisation corticale observée pendant les mouvements (Pfurtscheller & Neuper, 2003). Ainsi, les groupes de recherche de Rosenberg et de Hari ont exploré les relations statistiques à travers des analyses de cohérence entre des signaux MEG et des signaux EMG de différents muscles enregistrés dans différentes conditions (Conway et al., 1995; Halliday et al., 1998; Rosenberg et al., 1989; Salenius et al., 1997; Salenius & Hari, 2003). Les résultats montrent une activité synchrone dans la bande de fréquence  $\beta$ , dont la valeur maximale varie entre 0,01 et 0,1 dans la plupart des études (figure 1.6), entre les neurones corticaux et les motoneurones spinaux lors de contractions isométriques (Conway et al., 1995) pour des



**Figure 1-6** Amplitude (c) et Phase (d) de la cohérence mesurée entre le cortex moteur (EEG) et les muscles fléchisseurs du poignet (EMG) lors de contractions isométriques. Reproduit de Halliday et al. (1998).

muscles variés (Salenius et al., 1997) ou des mouvements lents de l'index (Salenius et al., 1996).

Les auteurs ont interprété cette synchronisation spécifique à une bande de fréquence pour une tâche donnée comme une extension de la *binding theory* au contrôle moteur, c'est-à-dire que les communications entre le système nerveux central et la périphérie sont facilitées par la 'détermination' d'un domaine de fréquence précis et tous les neurones impliqués fonctionnent

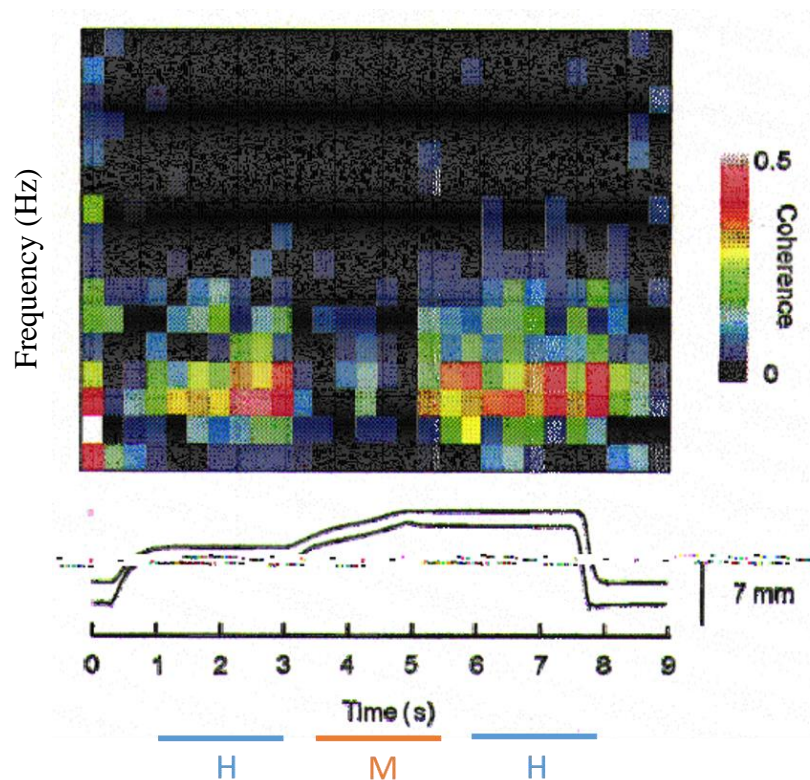
à ce rythme. L'analyse du délai entre les enregistrements des signaux MEG et EMG (ou entre EEG et EMG (Mima et al., 2000)) à partir du spectre fréquentiel de la cohérence suggère que l'activité corticale précède l'activité musculaire et donc que la synchronisation entre les groupes de neurones permet surtout la transmission d'informations efférentes. Parallèlement à ces travaux, Baker et ses collaborateurs ont mis en place plusieurs paradigmes afin d'étudier spécifiquement les retours sensoriels via la cohérence et répondre à la question des différentes composantes de la cohérence corticomusculaire. Ainsi, l'administration de benzodiazépine (Baker, 2007) ou la diminution de la température du bras (Riddle & Baker, 2005), ayant toutes deux pour objectif de ralentir les communications neuronales, montrent que la cohérence n'est pas affectée par une diminution de l'activité corticale ou une augmentation du délai de conduction. Ces résultats suggèrent qu'une composante afférente de l'information sensorimotrice pourrait être retrouvée dans les analyses de cohérence corticomusculaire (Baker, 2007). De plus, cette hypothèse permet également d'expliquer la difficulté à estimer les délais à partir des analyses de cohérence. A la suite de ces travaux, il a été proposé par Baker que la synchronisation observée entre le cortex et la périphérie fonctionne comme un sonar et permet à la fois de rétablir l'équilibre du système moteur suite à une perturbation (Baker, 2007) et de maintenir un état constant du système moteur dans une situation donnée (Gilbertson et al., 2005; Kristeva et al., 2007). Ainsi, il semble que la synchronisation des neurones impliqués dans le contrôle moteur, qu'ils soient centraux ou spinaux, facilite à la fois la transmission d'informations efférentes et afférentes, ce qui est cohérent avec la représentation commune du contrôle moteur impliquant une commande motrice efférente et des retours sensoriels afférents.

Suite à ces travaux, de nombreux groupes de recherche ont étudié les facteurs pouvant faire varier cette synchronisation à travers des analyses de cohérence, en lien avec la performance motrice : le niveau de force déployé par les sujets, le niveau attentionnel accordé à la tâche motrice, la fatigue musculaire, l'âge des participants, le type de mouvement réalisé ou encore



l'altération des voies de communication entre système nerveux central et périphérie via l'inclusion de patients présentant des troubles moteurs. La plupart des études portant sur le niveau de force requis lors de la tâche motrice ont mis en jeu des contractions isométriques et ont montré une augmentation de la cohérence dans la bande bêta lors de contractions modérées (Witte et al., 2007) et un basculement du maximum de cohérence de la bande beta vers la bande gamma (30-80 Hz) pour des productions de forces presque maximales avec les muscles extenseurs du poignet et le tibialis antérieur (Brown et al., 1998) ou la pince pouce-index (Mima et al., 1999). D'une manière intéressante, les études portant sur les niveaux de force en fonction du rôle fonctionnel des muscles (à savoir agoniste ou antagoniste) apportent des nuances à ces résultats. Ainsi, lors de l'étude de contractions isométriques des principaux muscles extenseurs et fléchisseurs du genou, Dal Maso et al. ont montré que la cohérence corticomusculaire dans la bande  $\beta$  diminuait plus dans les muscles antagonistes que dans les muscles agonistes avec une intensité de contraction croissante (Dal Maso et al., 2017). De plus, Cremoux et al. ont montré des résultats similaires chez des sujets sains et des patients lésés médullaires, cette fois-ci dans la bande  $\alpha$  (Cremoux et al., 2017). Ces résultats interrogent notamment sur les évolutions différentes que l'on pourrait observer dans la CMC de muscles ayant des fonctions antagonistes ou synergistes. Le déplacement des caractéristiques principales de la cohérence vers la bande gamma est également observé lors de tâches faisant intervenir une demande attentionnelle plus importante. En effet, une modulation de la force à produire lors de contractions isométriques du principal muscle de l'index (Omlor et al., 2007) ou la préparation à effectuer un mouvement suite à un indice visuel (Schoffelen et al., 2005) entraînent un glissement du pic de cohérence vers la bande  $\gamma$ . A l'inverse, une attention divisée par l'intermédiaire d'une double tâche par exemple diminue la cohérence observée dans la bande beta (Kristeva-Feige et al., 2002; McClelland et al., 2014). Ces résultats montrent que la synchronisation des neurones du système nerveux central et ceux de la périphérie est modulable

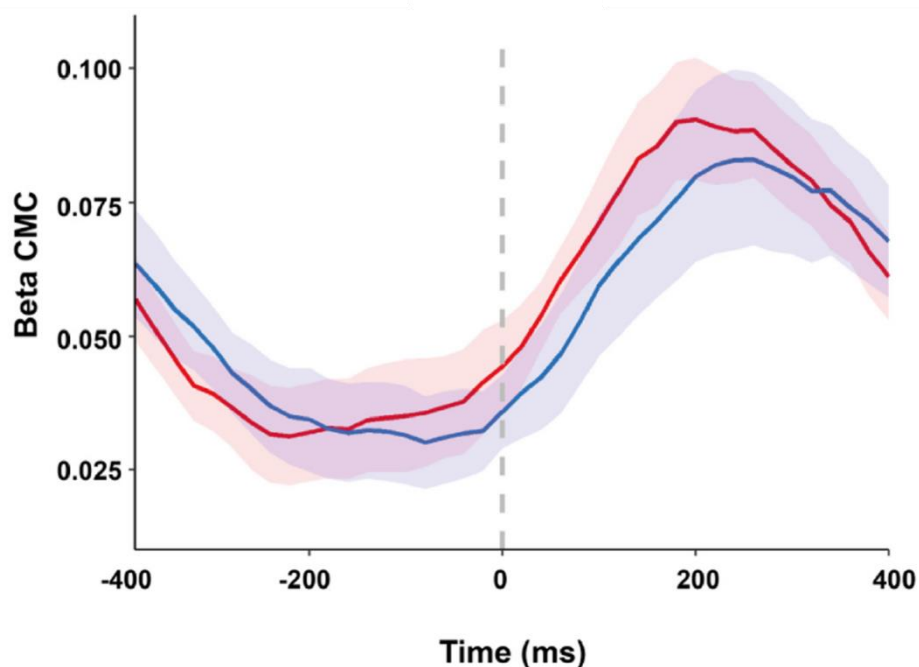
en fonction des conditions de l'activité motrice afin d'allouer le maximum de ressources possibles à la tâche motrice et en modifiant les seuils d'activations des motoneurones. Un autre facteur dont l'effet sur les mesures de CMC est reconnu dans la littérature est la fatigue musculaire. Bien que les résultats de la littérature ne soient pas unanimes à ce sujet ; Yang et al. (Q. Yang et al., 2009, 2010) montrant une altération de la CMC et Ushiyama et al. (Ushiyama et al., 2011) montrant au contraire une augmentation de la cohérence ; il apparaît comme une évidence que ce facteur doit être pris en compte dans la conception des protocoles expérimentaux pour éviter d'introduire un cofacteur très important. Le facteur âge des participants n'a pas (lui non plus) d'effet consensuel dans la littérature même s'il est reconnu qu'il peut avoir un effet non négligeable en fonction du protocole expérimental employé. En effet, certains auteurs montrent une diminution de la CMC avec le vieillissement (Bayram et



**Figure 1-7** Carte temps-fréquence de cohérence MEG-EMG enregistrée dans une tâche de déplacement de levier. Les phases de maintien sont notées (H) et la phase de déplacement est notée (M). Reproduit et adapté de Kilner et al. (1999).

al., 2015), d'autres montrent que les électrodes où on enregistre les pics de CMC sont plus espacés à la surface du scalp ou encore que les pics de CMC se retrouvent dans la bande alpha (Graziadio et al., 2010). Aujourd'hui, il semble que ce soit l'interaction entre le coût cognitif de la tâche à accomplir (e.g. en double tâche ou avec des tâches bilatérales) et l'âge des participants qui fasse ressortir le plus l'effet de ce dernier (Liu et al., 2019). Ceci étant dit, le paramètre ayant l'impact le plus important sur la cohérence semble être le type d'activité motrice étudié, ou encore la tâche réalisée par les participants. Les premières études de la cohérence ont été réalisées dans des conditions de contractions isométriques (Conway et al., 1995; Halliday et al., 1998; Mima et al., 1999; Salenius & Hari, 2003). Les travaux de Kilner et al. (Kilner et al., 1999) impliquant le déplacement d'un levier ont montré une disparition de la cohérence dans la bande beta pendant la période de mouvement et un retour à la valeur initiale (voire une valeur légèrement plus importante) à la fin du mouvement (figure 1.7), ce qui a étayé l'hypothèse du rôle de « stabilisateur de l'activité motrice » de la cohérence. Bien que de nombreux articles aient retrouvé ce résultat, certains papiers récents (Liu et al., 2019; Nijhuis et al., 2021; Yoshida et al., 2017) ou moins récents (Brown et al., 1998) ont montré qu'il était possible de détecter une cohérence dans la bande beta mais également que cette cohérence varie au cours de la tâche motrice, que ce soit dans des mouvements iso-cinétiques (Yoshida et al., 2017) ou des mouvements rythmiques (figure 1.8, Nijhuis et al., 2021). Ainsi, il semble que la synchronisation entre les neurones du cortex sensorimoteur et les motoneurones soit effective quelle que soit la tâche motrice réalisée et que les paramètres qui la caractérisent soient adaptés à la production finale (contraction isométrique ou mouvement libre, niveau de force...). Bien que cette hypothèse ne soit pas explorée dans ce travail, il est également possible de supposer que la modulation de ces synchronisations est un des leviers du contrôle moteur et qu'elle intervient dans la régulation des productions motrices.

L'étude du contrôle moteur à travers les analyses de connectivité fonctionnelle entre les différents groupes de neurones impliqués dans la génération d'une activité motrice s'est également appuyée sur des comparaisons entre des sujets sains et des patients présentant des altérations des fonctions motrices causées par diverses pathologies (maladie de Parkinson, tremblement essentiel, paralysie cérébrale, AVC...). Dans la plupart des troubles moteurs étudiés, les patients montrent des niveaux différents de cohérence, que ce soit un excès ou un défaut, par rapport aux sujets sains ce qui met en lumière une corrélation entre une altération de la synchronisation corticomusculaire et les fonctions motrices. Les patients AVC ont fait l'objet d'un grand nombre d'étude analysant la cohérence corticomusculaire, que ce soit pour établir des différences de groupe avec des sujets sains ou pour rechercher d'éventuels marqueurs de la récupération motrice. Ainsi, Mima et al. (Mima, Toma, et al., 2001) et Fang et al. (Fang et al., 2009) ont montré une diminution de la cohérence dans la bande bêta par rapport à des sujets sains dans des contractions isométriques, Rossiter et al. (Rossiter et al., 2013) ont



**Figure 1-8** Cohérence corticomusculaire enregistrée au cours de deux tâches de battement du doigt, une de synchronisation sur un stimulus visuel (bleu) l'autre sur un stimulus auditif. Reproduit et adapté de Nijhuis et al. (2021).

montré un élargissement des zones d'enregistrement de cohérence significative à la surface du scalp, pouvant illustrer les mécanismes de plasticité survenant suite à un AVC. De manière intéressante, von Carlowitz-Ghori et al. (von Carlowitz-Ghori et al., 2014) ont montré une altération importante du pic de CMC et une modification de la bande de fréquence dans lequel il est enregistré dans l'hémisphère ipsilésionnel de patients AVC en phase aigüe. Suite à la phase de récupération de ces patients, les auteurs ont montré une normalisation des valeurs de CMC entre les deux hémisphères. Dans la même idée, Zheng et al. (Zheng et al., 2018) ont montré une corrélation entre le niveau de CMC et les performances motrices chez des patients. Ces résultats tendent à montrer que la synchronisation corticomusculaire, si elle n'est pas directement reliée à la performance motrice, et en tout cas un bon indicateur du niveau de la communication entre le cortex moteur et les motoneurones.

Si les nombreux travaux sur la cohérence corticomusculaire ont montré son rôle important dans l'observation des activités synchrones du cortex moteur et des motoneurones ainsi que sa potentielle implication en tant que mécanisme de contrôle moteur, les paradigmes expérimentaux employés limitent notre connaissance à des contractions isométriques ou des mouvements peu écologiques. L'analyse au cours du temps d'un mouvement utilisé au quotidien chez des sujets sains et des patients présentant une altération des principales voies de communication entre le centre et la périphérie permettrait de renseigner sur la dynamique des échanges entre le cortex moteur et les motoneurones, à la fois dans des conditions saines et pathologiques.

### *1.2.2. Connectivité effective et contrôle moteur*

La connectivité effective a elle aussi rencontré un succès important dans l'analyse du contrôle moteur. A l'inverse de la connectivité fonctionnelle, la connectivité effective repose sur la modélisation de l'influence d'un groupe de neurones sur un autre groupe, que ce soit à l'échelle

de la synapse ou de la population (Friston, 2011). En un sens, elle essaie d'expliquer les relations de causalité qui existent dans un réseau fonctionnel mis en évidence avec des techniques de connectivité fonctionnelle. Le point crucial des analyses de connectivité effective est la comparaison de modèles (Friston, 2011). En effet, puisque plusieurs modèles causaux sont capables de décrire un jeu de données expérimentales, il est important de les comparer entre eux et sélectionner le meilleur d'entre eux. Cette notion de comparaisons de modèles est à relier avec la notion d'optimisation des modèles que l'on rencontre dans toutes les approches de la connectivité effective. De nombreuses méthodes d'analyse de la connectivité effective ont été développées depuis plus de cinquante ans, la plupart reposant sur le principe de causalité exprimé par Weiner en 1956 (Bressler & Seth, 2011) et traduit mathématiquement par Granger en 1969 (Granger, 1969), d'autres s'appuyant sur la théorie de l'information mutuelle (Massey, 1990). La causalité de Weiner dans un contexte statistique se définit comme suit : pour deux signaux enregistrés simultanément, si la prédiction de l'un incorporant des informations du passé de l'autre est meilleure que celle utilisant uniquement les informations du passé du premier, alors le second signal est dit causal du premier. La formulation mathématique de Granger dans un contexte de modélisation linéaire est la suivante : soit deux signaux  $X$  et  $Y$  enregistrés simultanément, si l'ajout de valeurs passées de  $X$  à la régression de  $Y$  améliore la prédiction de  $Y$ , alors  $X$  est causal de  $Y$ . Il est à noter que cette causalité au sens de Weiner (ou de Granger) n'est pas une mesure de causalité directe et peut s'observer artificiellement dans plusieurs cas distincts qui seront abordés ensuite (Bastos & Schoffelen, 2016). La formulation de Granger sous la forme de modèles autorégressifs peut s'écrire

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{xk}x(n-k) + u_x(n), y(n) = \sum_{k=1}^p a_{yk}y(n-k) + u_y(n) \quad (5)$$

pour les modèles univariés et

$$\begin{aligned} x(n) &= \sum_{k=1}^p a_{xyk}x(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{xyk}y(n-k) + u_{xy}(n), \\ y(n) &= \sum_{k=1}^p a_{yxk}x(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{yxk}y(n-k) + u_{yx}(n) \end{aligned} \quad (6)$$

pour les modèles bivariés. Les  $a$  et  $b$  sont les paramètres des modèles autorégressifs, le  $p$  est l'ordre du modèle (fixe pour tous les modèles) et les  $u$  sont les résidus ou incertitudes des modèles. La performance ou la qualité du modèle est obtenue avec la variance des résidus. Ainsi, la causalité de Granger est déterminée par

$$G_{X \rightarrow Y} = \ln \left( \frac{\text{var}(u_y)}{\text{var}(u_{yx})} \right) \quad (7)$$

Si l'ajout des valeurs de  $X$  n'améliore pas la prédiction, la mesure de causalité tend vers 0 et on conclut que  $X$  n'influence pas  $Y$ . A l'inverse, si la prédiction est meilleure avec l'ajout des valeurs de  $X$ , alors la mesure de causalité diffère de zéro et on conclut que  $X$  influence  $Y$  (directement ou non). Il est à noter que la cohérence et la causalité de Granger estimée dans le domaine fréquentiel sont reliées par la formule

$$G_{X,Y}(\omega) = -\ln \left( 1 - \frac{|S_{XY}(\omega)|^2}{S_{XX}(\omega)S_{YY}(\omega)} \right) \quad (8)$$

avec  $G_{X,Y}$  la mesure d'indépendance totale entre les deux signaux et le terme dans la parenthèse le coefficient de la cohérence (voir Bastos & Schoffelen, 2016 pour plus de détails).

A partir de cette définition, de nombreuses adaptations ont été proposées pour dépasser le cadre strict de l'application de la causalité de Granger, à savoir l'étude de la causalité dans le domaine temporel à partir de signaux stationnaires et basée sur des modèles autorégressifs. En 1982, Geweke (Geweke, 1982) propose de calculer la causalité de Granger dans le domaine

fréquentiel à partir de la matrice de transfert spectrale, de la matrice de covariance des résidus du modèle autorégressif et du spectre croisé des deux signaux. Cette méthode est appliquée dans la toolbox MVGC développée par Barnett et Seth en 2014 (Barnett & Seth, 2014). Compte tenu du caractère non-stationnaire des signaux électrophysiologiques, des approches non linéaires ont été proposées afin de réduire la plage temporelle d'étude. Tong & Dabas (Tong & Dabas, 1990) ont proposé de fractionner les signaux en segments d'une longueur égale à l'ordre du modèle autorégressif ce qui a pour effet de limiter la non-stationnarité, d'autres auteurs appliquent une transformée temps-fréquence (en ondelettes ou suivant une FFT) et calculent la causalité de Granger pour tous les points du temps avec une précision temporelle prédéfinie. Le choix de l'ordre du modèle autorégressif n'étant pas toujours trivial (Witham et al., 2011), notamment à partir d'enregistrements électrophysiologiques bruités et sans hypothèse forte a priori sur les relations temporelles entre les signaux, certains auteurs ont proposé une méthode non paramétrique de la causalité de Granger. Dhamala et al. (Dhamala et al., 2008), en employant la factorisation de matrice spectrale, obtiennent une matrice de 'bruit' similaire à la matrice de covariance et la matrice de transfert spectrale. Ainsi, il est possible de calculer la causalité de Granger selon la même équation que celle employée par Geweke. Bien que les résultats obtenus soient similaires entre les approches paramétriques et les approches non-paramétriques, l'absence de modélisation des signaux dans la seconde méthode autorise une résolution temporelle plus fine et une analyse dans le domaine temps-fréquence plus intuitive.

Une autre limitation de la formulation initiale de la causalité de Granger réside dans sa caractérisation de deux signaux exclusivement, ce qui ne permet pas d'obtenir une estimation complète des connectivités au sein d'un réseau composé de plus de deux nœuds. Ainsi, plusieurs méthodes de généralisation ont été proposées pour étudier la connectivité effective partielle : la fonction de transfert dirigée (DTF, Kaminski & Blinowska, 1991) et la cohérence partielle dirigée (PDC, Baccalá & Sameshima, 2001). Les deux méthodes peuvent être appliquées selon



une approche paramétrique ou une approche non-paramétrique. Dans l'approche paramétrique, l'ensemble des signaux est modélisé par un modèle autorégressif multivarié d'ordre  $p$

$$\begin{pmatrix} X_1(k) \\ X_2(k) \\ \vdots \\ X_m(k) \end{pmatrix} = \sum_{r=1}^p A_r \begin{pmatrix} X_1(k-r) \\ X_2(k-r) \\ \vdots \\ X_m(k-r) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1(k) \\ \epsilon_2(k) \\ \vdots \\ \epsilon_m(k) \end{pmatrix} \quad (9)$$

avec  $\epsilon_i(k)$  les résidus indépendants et les  $A_1 \dots A_p$  les coefficients du modèle autorégressif multivarié. Si on note  $\mathbf{A}(f)$  la matrice conjuguée de la transformée de Fourier des coefficients du modèle,  $\bar{\mathbf{A}}(f) = \mathbf{I} - \mathbf{A}(f)$ ,  $[\bar{\mathbf{a}}_1(f) \dots \bar{\mathbf{a}}_p(f)]$  les colonnes de  $\bar{\mathbf{A}}(f)$  et  $\bar{a}_{ij}(f)$  l'élément  $i,j$  de  $\bar{\mathbf{A}}(f)$ , la PDC du signal  $j$  vers  $i$  est donnée par

$$PDC_{ij}(f) = \frac{\bar{a}_{ij}(f)}{\sqrt{\bar{\mathbf{a}}_j^H(f) \bar{\mathbf{a}}_j(f)}} \quad (10)$$

avec l'exposant  $H$  dénotant la transposée Hermitienne. La DTF est obtenue de manière similaire en employant la matrice de transfert  $H$  à la place de la matrice des coefficients du modèle (Pereda et al., 2005 pour plus de détails). Dans l'approche non-paramétrique, les étapes sont similaires à celles de l'estimation non-paramétrique de la causalité de Granger et les variables intermédiaires sont les mêmes (Dhamala et al., 2008). Etant donné le lien existant entre la causalité de Granger et la cohérence 'simple', l'utilisation de l'équation (8) avec les variables calculées dans cette approche procède en l'estimation de la PDC et de la DTF. Compte tenu des objectifs de ce travail, et en accord avec les arguments présentés pour le choix de la méthode non-paramétrique pour le calcul de la causalité de Granger, l'approche retenue pour les calculs de connectivité effective partielle est non-paramétrique. Les deux mesures sont bornées entre 0 et 1 mais de légères différences dans la méthode de normalisation et le temps de calcul orientent le choix vers la PDC dans ce travail (la PDC reflète l'information causale du signal  $j$  sur le signal  $i$  par rapport à l'information totale contenue dans le signal  $j$ ). Le choix entre PDC et DTF

est discuté en détail par Blinowska (Blinowska, 2011) et dans la troisième partie des contributions expérimentales de ce travail.

Parallèlement aux mesures de connectivités effectives basées sur la causalité de Weiner, d'autres auteurs comme Nolte et ses collaborateurs ont favorisé les informations issues des analyses de la phase des signaux avec le Phase Slope Index (Nolte et al., 2008). Cet index renseigne sur la constance de la différence de phase entre les signaux sur plusieurs pas de fréquence différents pour une bande donnée. Ainsi, si la différence de phase change de manière constante sur la bande de fréquence considérée (si la pente est constante), le PSI sera non nul et son signe indique le sens de circulation de l'information. Si cette mesure est attrayante par sa simplicité, elle requiert des conditions d'application strictes : s'il y a une interaction bidirectionnelle dans les signaux, le PSI ne permet pas de faire la différence entre les deux voire peut s'annuler si les composantes directionnelles sont très similaires (Bastos & Schoffelen, 2016). Ainsi, son utilisation est à associer à une autre mesure de directionnalité telle que la PDC.

Une autre mesure de connectivité effective repose sur la théorie de l'information et plus précisément sur l'information mutuelle partagée entre deux signaux, renseignée par l'entropie de transfert (Schreiber, 2000; Vicente et al., 2011). Bien que les détails mathématiques de cette méthode soient complexes (ils ne seront pas abordés dans ce travail), le calcul de l'entropie de transfert entre deux signaux présente un avantage majeur par rapport aux méthodes précédentes : elle ne repose pas sur une modélisation des signaux et permet donc par exemple une analyse non linéaire. Cependant, outre le fait que cette mesure est exclusive au domaine temporel, les conditions d'applications de l'entropie de transfert nécessitent une grande quantité de données et ont explicitement besoin d'une estimation du délai entre les signaux (ce qui en fait une méthode plus confirmatoire qu'exploratoire).

Compte tenu des limitations de chacune des méthodes et des objectifs de ce travail, la DTF et l'entropie de transfert ne seront pas plus développées dans la suite du manuscrit. Des points de développements méthodologiques seront abordés dans le chapitre consacré à la connectivité effective sur les méthodes restantes : causalité de Granger, cohérence partielle dirigée et PSI.

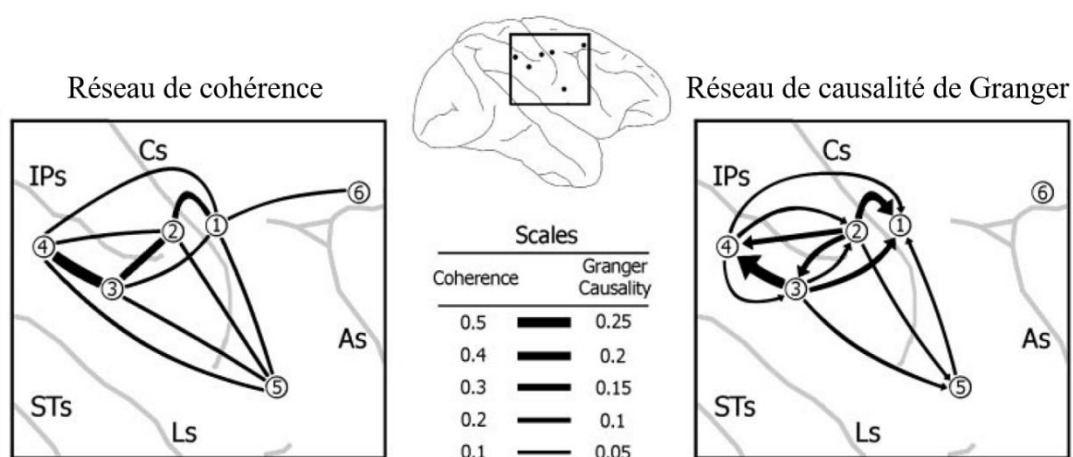
### *Apports de la connectivité effective à la compréhension du contrôle moteur*

Intuitivement, on imagine que la détermination de la causalité, i.e. quel signal influence l'autre, est en lien étroit avec le délai que l'on peut mesurer entre les signaux : si à partir des spectres de puissance des signaux on arrive à déterminer un délai compris dans un ordre physiologiquement possible (entre 40 et 100 ms), on en conclut que le signal antérieur à l'autre est causal (Deecke et al., 1969; Halliday et al., 1998). On peut considérer que les premières études de connectivité effective entre des signaux EEG et EMG ont été réalisées par le groupe de Mima et ses collègues (Mima, Matsuoka, et al., 2001). Même si ces études ne font pas intervenir les méthodes de calcul présentées précédemment, elles reposent tout de même sur une modélisation qui relie la phase et le délai entre les signaux. En effet, il existe une relation linéaire entre le spectre de puissance qui représente la différence de phase entre les signaux et le délai, comme l'ont rappelé Halliday et al. (Halliday et al., 1998). Cette relation obéit à la formule :  $délai (ms) = \frac{1000}{2\pi f} * \phi_d$  où  $f$  est le taux d'échantillonnage et  $\phi_d$  est la différence de phase entre les signaux (on transforme 1000 en 1 si on veut mesurer un délai en secondes). Expérimentalement, il s'agit donc de déterminer à partir du spectre de phases issu d'une analyse de cohérence, en retenant uniquement les fréquences où une cohérence a été détectée significative, la pente de la droite qui relie les pas de fréquence et d'en extraire la valeur de la constante de temps grâce à la formule précédente. Ainsi, de nombreuses études ont utilisé ce paradigme pour calculer le délai que l'on trouve entre des signaux EEG et des signaux EMG. Par exemple, Mima et al. ont trouvé des délais de 15 ms, 7 ms et 50 ms respectivement pour les

muscles APB (muscle de la main), BI (biceps brachial) et AH (muscle abducteur du pied) engagés dans des contractions isométriques, les signaux EEG précédant toujours les signaux EMG (Mima, Matsuoka, et al., 2001). Ces résultats semblent indiquer que quel que soit le muscle considéré, les analyses de cohérence montrent toujours une causalité allant du cortex moteur vers les motoneurons  $\alpha$  et que les délais estimés par cette méthode sont légèrement inférieurs à ceux qu'on attendrait mais respectent la distance entre le cortex et les différents effecteurs : plus l'effecteur est « loin » du cortex, plus le délai entre les deux signaux est grand. Dans leur expérience de réduction de température du bras pour en mesurer l'effet sur la cohérence, Riddle & Baker (Riddle & Baker, 2005) ont montré que les modifications produites par le refroidissement et observées sur le graphe phase-fréquence ne sont pas compatibles avec une composante purement efférente de la cohérence corticomusculaire. Il faut ainsi considérer qu'une partie de l'information présente dans la CMC reflète les afférences émises vers le cerveau. Leur expérience a également mis en évidence un résultat qui avait déjà été présenté dans la littérature (Kilner et al., 1999), à savoir la grande hétérogénéité des sujets vis-à-vis des mesures de cohérence, qui semble être à la fois intra et interindividuelle, et qui a amené les auteurs à diviser leur groupe en deux en fonction des réponses au refroidissement. Ce résultat a été retrouvé quelques années plus tard par Witham et al. (Witham et al., 2011) dans une tâche de manipulation de leviers avec la pince pouce-index (contractions isométriques avec des niveaux de force variables) : lors de la tâche, les auteurs ont identifié un groupe présentant un signal EEG en avance sur le signal EMG (11 ms), un groupe avec le résultat inverse (16 ms) et un groupe ne présentant pas de pente significative (2 ms). Outre la variabilité interindividuelle observée dans le comportement de la cohérence (qui semble être retrouvée de manière longitudinale chez les mêmes sujets selon ces auteurs) pouvant être due à des conditions expérimentales différentes, ces résultats montrent que les mesures de délai à partir des graphes fréquence-phase permettent de mettre en évidence le caractère variable de la cohérence qui peut

refléter à fois des afférences et des efférences et qui est donc un bon marqueur de la communication qui a lieu entre le cerveau et les muscles effecteurs.

Les méthodes reposant sur une modélisation des signaux et sur la théorie de la causalité de Granger ont été appliquées à de nombreuses reprises dans le contexte du contrôle de l'activité motrice, à la fois chez l'animal et chez l'être humain. Ainsi on peut citer le très bon papier de Brovelli et al. (Brovelli et al., 2004) qui utilise la causalité de Granger dans le domaine fréquentiel (i.e. la transformation de la causalité de Granger par Geweke) sur des signaux intracérébraux enregistrés chez deux singes macaques dans différentes zones du réseau moteur (cortex moteur primaire, aires sensorimotrices, aires pariétales inférieures) pendant une tâche de contraction musculaire isométrique (figure 1.9). Les résultats obtenus sont en accord avec les hypothèses de hiérarchie au sein du réseau moteur telle qu'elles ont été présentées en introduction: les auteurs ont mis en évidence des causalités de Granger unidirectionnelles (spécifiques de la bande  $\beta$ ) provenant des aires sensorimotrices vers le cortex moteur primaire et les aires pariétales ainsi que des aires pariétales vers le cortex moteur primaire. Ainsi, le réseau moteur est impliqué dans un réseau fonctionnel pour le maintien d'une activité



**Figure 1-9** Réseaux de connectivité fonctionnelle (gauche) et effective (droite) corticaux chez un macaque engagé dans une tâche de contraction isométrique. L'épaisseur des liens entre les différents nœuds des réseaux représentent la force des relations statistiques entre les régions du réseau moteur. Reproduit et adapté de Brovelli et al. (2004).

musculaire et les résultats montrent l'importance de l'intégration des afférences sur la production d'une force dans le temps (Brovelli et al., 2004). De plus, il semble que la bande  $\beta$  soit une bande de fréquences privilégiée pour la communication entre les différentes parties du réseau moteur, rappelant à nouveau la théorie du *'binding'*. Bien que les auteurs se refusent à conclure sur une interprétation neurobiologique sur des connexions monosynaptiques ou pluri-synaptiques (la causalité de Granger n'étant qu'une approche statistique), ces résultats restent majeurs et ouvrent la voie à une analyse de la dynamique de la causalité de Granger à l'échelle d'un réseau exprimant une cohérence significative lors d'une tâche motrice. L'article princeps présentant la DTF (Kaminski & Blinowska, 1991) contient, en plus de nombreuses illustrations de la méthode sur des signaux simulés, deux exemples d'application sur des enregistrements électrophysiologiques. L'un portant sur un modèle rongeur impliqué dans une tâche de locomotion montrant un flux d'information progressant de l'hippocampe à différentes régions de l'hypothalamus pendant le déplacement des rats, l'autre sur des données EEG enregistrées chez l'être humain dans une tâche de repos (yeux fermés) montrant une circulation globale des informations allant de l'arrière vers l'avant du cerveau. Un autre exemple de l'application de la DTF à des enregistrements chez l'être humain se retrouve dans les travaux de Mima et al. (Mima, Matsuoka, et al., 2001) qui ont enregistré les activités du muscle APB (EMG) et les activités corticales (EEG) lors de contractions isotoniques et qui ont comparé les résultats obtenus en cohérence et en *directed transfer function*. Malgré certaines interrogations méthodologiques vis-à-vis des résultats (notamment la comparaison directe des DTF obtenue entre  $EMG \rightarrow EEG$  et  $EEG \rightarrow EMG$  compte tenu du rapport signal sur bruit différent entre les deux sources de signal, Bastos & Schoffelen, 2016), les auteurs montrent que les mesures de DTF précisent les résultats obtenus à partir de la cohérence corticomusculaire, notamment sur la bande de fréquence « utilisée » pour le transfert des informations afférentes ou efférentes. En effet, la bande  $\beta$  semble être réservée aux informations efférentes tandis que les oscillations

observées dans les bandes  $\alpha$  et  $\gamma$  semblent transmettre les informations afférentes au cerveau. Les analyses de cohérence partielle puis de cohérence partielle dirigée ont elles aussi rencontré un grand succès dans l'exploration des mécanismes de communication mis en jeu dans le contrôle moteur. L'article de présentation de la PDC (Baccalá & Sameshima, 2001) précise les avantages de son utilisation par rapport à la DTF ou la cohérence dirigée et montre à travers l'exemple de l'enregistrement de l'activité de l'hippocampe et du cortex de rats endormis que la PDC est elle aussi à même de révéler les échanges d'informations et surtout leur direction dans un réseau assez large. Baker et al. (Baker et al., 2006) ont appliqué la PDC à des enregistrements monocellulaires de neurones de la corne dorsale de singes macaques associés aux EMG de l'avant-bras lors de tâches de flexions et extensions du poignet. Leurs analyses mettent en évidence deux populations de cellules de la moelle épinière : des cellules du groupe la qui expriment une cohérence dirigée venant des muscles plus importante que la cohérence dirigée inverse et un groupe de cellules présentant peu de cohérence. Ainsi, la PDC peut s'appliquer à des analyses d'enregistrement unitaires pour caractériser les cellules ; il est également envisageable de construire des modèles de transmission d'information mono ou pluri-synaptiques et de les tester sur ce type d'enregistrements (Campfens et al., 2014). On peut également trouver des utilisations de la PDC associées à d'autres mesures de connectivité effective comme chez Witham et al. (Witham et al., 2011). Dans cet article déjà présenté précédemment, les auteurs ont calculé la PDC pour obtenir les spectres de puissance de phases spécifiques aux directions EEG  $\rightarrow$  EMG et EEG  $\rightarrow$  EEG. Ces résultats renseignent plus précisément les bandes de fréquence qui sont significatives dans le sens des afférences ou des efférences et lèvent des questions qui peuvent se poser à partir de l'estimation des délais à partir des graphes phase-fréquence simple. En effet, les délais observés (notamment pour le groupe ne présentant pas de pente significative donc pas d'estimation possible) peuvent être en partie expliqués par des interactions à la fois efférentes et afférentes qui faussent le calcul (Bastos &

Schoffelen, 2016). Cette notion de complémentarité entre les méthodes se retrouve dans des exemples de la littérature. En effet, les recommandations quant à l'utilisation de telle ou telle technique de mesure de la connectivité effective (au moins le choix parmi celles basées sur des modèles autorégressifs : GC, PDC, DTF) semblent plutôt unanimes sur l'importance d'utiliser plusieurs de ces méthodes en parallèle pour assurer les résultats obtenus (Bastos & Schoffelen, 2016; Blinowska, 2011; Winterhalder et al., 2005).

Similairement aux analyses de connectivité fonctionnelle, la connectivité effective a été appliquée chez des patients, notamment des patients AVC, pour caractériser les altérations de la hiérarchie des communications. Ainsi, des travaux ont montré une altération des communications au sein du réseau moteur, et plus précisément des influences des aires fronto-pariétales sur le cortex moteur primaire chez des patients au repos (Inman et al., 2012). Comparativement à des sujets sains, il a été retrouvé une augmentation de la connectivité entre les aires pariétales et le cortex moteur primaire lors d'une tâche de saisie (Schulz et al., 2016). En plus de caractériser l'intégrité des communications du réseau moteur, il est possible d'étudier les effets de protocoles de rééducation sur la connectivité effective et ainsi obtenir de nouveaux marqueurs de l'évolution des patients voire proposer de nouveaux protocoles de rééducation. La comparaison des effets de l'imagerie motrice et de la pratique d'activité physique chez des patients révèle que la connectivité effective est améliorée entre le cortex moteur primaire et le cortex pré-moteur dans les deux conditions (Bajaj et al., 2015). D'autres auteurs montrent également que les patients expriment une connectivité effective, mesurée avec la causalité de Granger, plus importante que les sujets sains dans les aires SMA, M1 et cortex pré-moteur en imagerie motrice, les amenant à soutenir l'utilisation de l'imagerie motrice comme protocole de rééducation (Wang et al., 2016). L'évaluation de la connectivité effective au sein d'un hémisphère et entre les deux hémisphères permettrait de déterminer un indice supplémentaire de l'état de l'équilibre d'activations inter-hémisphérique (Pichiorri et al., 2018).



On note que ces études de connectivité effective menées chez le patient ont pour objectif de caractériser les échanges cortico-corticaux ou corticaux-sous corticaux mais n'incluent pas les activités musculaires. Il existe actuellement peu d'études chez les patients qui lient EMG et activités cérébrales, qu'elles soient obtenues par EEG ou IRM bien qu'une certaine tendance commence à se dessiner : certains auteurs ont associé la connectivité effective à l'étude de l'effet de la stimulation neuromusculaire dans un protocole de rééducation de patients AVC et ont montré un effet de ce protocole sur les informations afférentes chez les patients (Bao et al., 2019).

Si les utilisations de la connectivité effective dans l'étude du contrôle moteur sont nombreuses à travers la littérature et permettent de compléter les résultats observés avec la connectivité fonctionnelle mesurée entre le cortex et les muscles, son interprétation chez les sujets sains représente toujours une difficulté, notamment liée à la forte variabilité interindividuelle relevée. On note également que l'étude de la connectivité effective entre les activités corticales et musculaires chez les patients AVC n'a que très peu d'exemples dans la littérature. Ainsi, on peut chercher à compléter les données de la littérature à partir des questions suivantes : comment évoluent les mesures de connectivité effective dans le temps (cf. l'ouverture de Brovelli et al. (Brovelli et al., 2004)) ; comment appliquer ces méthodes à des conditions expérimentales plus écologiques impliquant des mouvements du quotidien ; ou encore que peut apporter l'étude de patients AVC à travers le spectre de la connectivité effective à la compréhension du contrôle moteur. Compte tenu de la complexité du réseau moteur telle qu'elle a été présentée précédemment (nombreuses aires cérébrales, nombreuses interconnexions entre les différentes voies de communication), il est également possible d'interroger l'utilisation de la connectivité effective sur des réseaux faisant intervenir de nombreux nœuds (Boonstra et al., 2019; Liu et al., 2022; Mehrkanoon et al., 2014).

## **Deuxième partie**

### **Problématique et hypothèses**



## 2. Problématique et hypothèses

La réalisation d'un mouvement volontaire discret implique un réseau de structures parmi lesquelles on trouve le cortex sensorimoteur, la moelle épinière et les muscles effecteurs ainsi que tous les échanges d'informations qui peuvent avoir lieu entre ces éléments. Toutes ces structures interagissent soit en tant qu'émetteurs soit en tant que récepteurs, voire les deux à la fois dépendamment de la phase du mouvement considérée, au sein de réseaux complexes de communication à grande échelle. La finalité est de contrôler la production du mouvement, que ce soit lors de l'initiation du mouvement en lui-même ou de sa finalisation, afin d'atteindre l'objectif du mouvement, c'est-à-dire la position spatiale recherchée du ou des membres impliqués. Bien que ces réseaux soient largement étudiés dans la littérature, la dynamique temporelle précise (durées et organisation temporelle) des interactions en leur sein est méconnue et de nombreux modèles du contrôle de l'activité motrice volontaire discrète peuvent être considérés comme souffrant d'un manque de lien avec des observations électrophysiologiques pour rendre compte de l'évolution temporelle des communications ayant lieu entre les différentes structures. Grâce à l'analyse des enregistrements électrophysiologiques (invasifs ou non) et en adoptant une approche orientée sous l'angle de la connectivité, il est possible d'estimer la temporalité, la force et la direction des échanges d'informations au sein du réseau impliqué dans la réalisation d'un mouvement volontaire. L'intégration de ces données aux modèles existants du contrôle de l'activité motrice peut aboutir à la production d'un modèle dynamique traduisant l'évolution des mécanismes centraux et périphériques impliqués dans le contrôle du mouvement volontaire discret.

Cependant, l'application des méthodes d'analyse de la connectivité nécessite de traiter des signaux ayant le même nombre d'observations, ce qui par définition est incompatible avec des mouvements volontaires réalisés sans contrainte qui impliquent une variabilité intra et interindividuelle non négligeable en termes de durée. En conséquence, la première partie du travail s'est focalisée sur le développement d'une procédure de normalisation temporelle des signaux préalable à l'application de mesures de connectivité fonctionnelle et effective. Cette méthode de ré-échantillonnage a été développée à la fois sur des signaux simulés et des signaux EEG et EMG expérimentaux obtenus lors d'une tâche d'extension du coude. Nous supposons que la procédure de normalisation temporelle améliore tant quantitativement que qualitativement, au fil des étapes du calcul, les mesures de connectivité fonctionnelle et s'avère donc indispensable à l'étude de la cohérence dans des conditions de durées de mouvement variables. En effet, la variabilité intra et interindividuelle de la durée d'un mouvement, présente chez des sujets sains comme chez des patients hémiparétiques, nécessite d'être prise en compte si on cherche à étudier la dynamique des réseaux de communication impliqués dans le contrôle de l'activité motrice.

Le développement de la normalisation temporelle des signaux ouvre la voie à l'analyse de la dynamique de la connectivité fonctionnelle, qui représente la deuxième partie de ce travail. A ce jour, la présence de cohérence corticomusculaire, un des indices de la connectivité fonctionnelle, lors d'un mouvement dynamique est débattue et ses possibles variations au cours du temps n'ont pas été étudiées sur des mouvements de grande amplitude. Notre première hypothèse, fondamentale dans notre travail, est qu'il est possible de détecter et de quantifier une cohérence corticomusculaire significative dans des conditions de mouvement volontaire d'amplitude proche de celle employée au quotidien. La deuxième partie du travail a exploré la dynamique temporelle de la cohérence corticomusculaire chez des sujets sains et des patients post-AVC et a questionné le rôle des synchronisations neuronales dont elle est le reflet au regard

du contrôle de l'activité motrice et de ses altérations. Nous avons fait l'hypothèse que les niveaux de cohérence corticomusculaire ne sont pas constants au cours du mouvement et que les deux populations étudiées présentent des schémas temporels de cohérence corticomusculaire différents, pouvant refléter une altération du contrôle de l'activité motrice. Notre hypothèse est qu'il existe un lien entre la performance motrice des sujets et les différents profils de cohérence corticomusculaire identifiés. Toutes ces hypothèses ont été testées lors d'une tâche d'extension du coude à vitesse spontanée chez des sujets sains et des patients post-AVC au cours de laquelle les activités EMG et EEG ainsi que la cinématique des mouvements ont été enregistrées.

L'approfondissement des résultats obtenus par les analyses de connectivité fonctionnelle nécessite une approche fondée sur des mesures de causalité et non plus de corrélation afin de proposer des relations hiérarchiques entre les différents éléments du réseau et estimer les délais de communication. Sur la base de l'étude présentée précédemment, qui peut être vue comme exploratoire, il est possible de réduire les jeux de données et d'identifier des électrodes candidates pour les analyses de connectivité effective. La troisième partie de ce travail de thèse présente les différentes étapes de mise en place des méthodes de calcul (sélection des paramètres, choix des outils de calcul, détermination des seuils statistiques) de la connectivité effective (causalité de Granger, cohérence dirigée et PSI) à la fois sur des signaux simulés et les signaux expérimentaux enregistrés pour l'étude précédente. Elle présente également les résultats préliminaires obtenus à l'issue de la comparaison des sujets sains et des patients. Nous faisons l'hypothèse que les synchronisations entre les pools de neurones ne s'établissent pas de façon constante pendant le mouvement, quelle que soit la population étudiée et qu'il existe des disparités dans le temps de conduction de l'information entre les sujets sains et les patients post-AVC.

Ce document de thèse présente les différentes contributions méthodologiques et expérimentales publiées ou en cours de rédaction en vue d'une publication, qui ont permis d'apporter des éléments de réponse à l'objectif principal de ce travail qui est de contribuer à construire un modèle dynamique du contrôle de l'activité motrice volontaire intégrant des informations issues d'enregistrements électrophysiologiques.

Préalablement à la présentation des contributions expérimentales, le chapitre initial 3.1 présente le paradigme expérimental (participants, protocoles, enregistrement et prétraitement des données) employé pour le recueil des données.

Le chapitre 3.2 présentera ensuite la méthodologie de normalisation temporelle de signaux proposée dans le cadre d'une forte variabilité intra-individuelle, dont l'utilisation a été essentielle à la continuation du projet compte tenu du caractère dynamique des mouvements étudiés.

Ensuite, le chapitre 3.3 présentera l'étude des variations au cours du temps de la cohérence corticomusculaire chez des sujets sains et des patients AVC lors d'une tâche d'extension du coude à vitesse spontanée.

Enfin, le chapitre 3.4 présentera les mêmes données mais exploitées sous l'angle de la connectivité effective afin de déterminer les sens de communication et d'estimer les délais entre émission et réception entre les acteurs mis en lumière dans l'étude précédente.

Tout au long de ce travail, les résultats expérimentaux sont discutés en regard de certains modèles et théories actuels du contrôle de l'activité motrice. Comme cela a été présenté dans l'introduction, il existe de très nombreux modèles du contrôle du mouvement qui font appel à des champs très variés (de la neuroimagerie à la biomécanique en passant par l'électrophysiologie) mais dont la plupart n'utilisent pas toutes ces modalités d'analyse et pourraient être complétés par des apports des autres disciplines (Latash, 2016). Dans ce travail,

nous proposons d'orienter la discussion de nos résultats et méthodes autour de trois modèles du contrôle moteur : le modèle proposé par Gottlieb et al. (Gottlieb et al., 1992) qui cherche à expliciter le contrôle des mouvements monoarticulaires via l'étude des EMG ; le modèle proposé par Schmidt et al. (Schmidt et al., 1979) basé sur l'exploitation de la loi de Fitts pour expliquer comment sont réalisés des mouvements considérés comme rapides et enfin le modèle du point d'équilibre proposé par Feldman (Feldman, 1986) qui envisage les muscles comme des ressorts et propose que le cerveau gère les propriétés mécaniques de ces ressorts pour produire les mouvements voulus. Ces trois modèles appartiennent à des écoles de pensées différentes qui envisagent le contrôle moteur à travers la question de la redondance musculaire et du 'problème' de l'excès de degrés de libertés (Latash, 2016).

Le modèle proposé par Gottlieb et al. (Gottlieb et al., 1992) propose de répondre à cette problématique en condensant les différentes variances sur deux paramètres de l'impulsion émise vers les muscles : sa durée et son intensité. Ainsi, le modèle repose sur les analyses des EMG rectifiés des muscles agonistes et antagonistes enregistrés lors de flexion du coude réalisées dans différentes conditions expérimentales (variation de la charge imposée sur le mouvement, de la vitesse de mouvement, de la distance à parcourir ou encore de la taille d'un objet à viser) et exploite ces différentes conditions pour caractériser les variations de la commande effectrice. Selon ces auteurs, le principal élément contrôlé par le système nerveux central est l'impulsion excitatrice qui est envoyée au niveau des motoneurones  $\alpha$ , qui est observable directement à travers les EMG et qui exprime des patterns différents dans les profils EMG en fonction des conditions expérimentales. Selon eux, la principale distinction entre les résultats observés est liée à la consigne de vitesse, i.e. si le mouvement est réalisé dans des conditions de temps libre ou s'il est contraint. Ainsi, si le mouvement doit être réalisé dans un temps imparti (qu'il soit court ou long), la stratégie employée est dite « vitesse sensitive » et le système nerveux central modifie l'intensité de l'impulsion émise vers les muscles. A l'inverse,



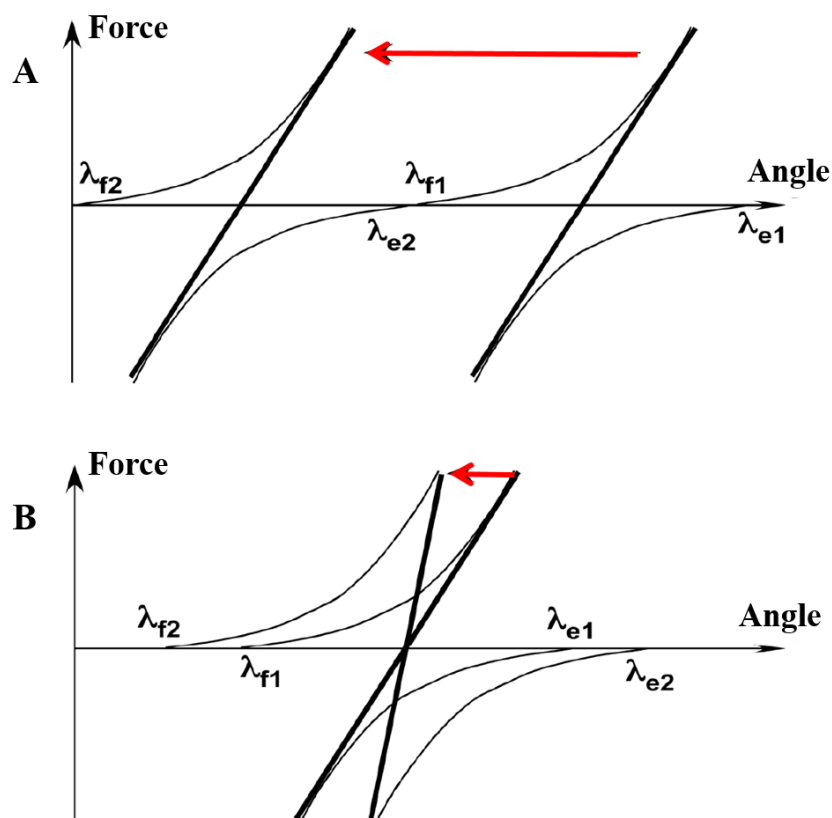
s'il n'y a pas de contrainte de durée de mouvement, l'adaptation des impulsions aux muscles se fait sur leur durée et non leur intensité. Ce modèle pointe l'importance de la consigne donnée au sujet lorsqu'il réalise une tâche motrice qui déterminerait la stratégie de contrôle employée. D'une manière intéressante, les différentes expérimentations des auteurs ont très souvent produit des activations des agonistes et antagonistes en trois phases (i.e. une première activité du muscle agoniste seul puis une activité de l'antagoniste dont les propriétés (latence, durée, intensité) sont conditionnées par celle de l'agoniste et enfin une dernière activité de l'agoniste qui peut être réduite dans des mouvements lents. Ainsi, l'initiation du mouvement est déterminée par l'impulsion émise vers l'agoniste (qui paramètre la vitesse, la force et la trajectoire du mouvement) et l'arrêt du mouvement est le fruit des impulsions émises vers l'antagoniste et l'agoniste dont la latence et les autres propriétés ont été déterminées par l'impulsion initiale. Un tel modèle suggère que les paramètres moteurs sont codés en terme de vitesse de mouvement à travers des modifications des activations des motoneurones, ou autrement dit, que le système nerveux central est capable de traduire des vitesses en variations de fréquence de potentiels d'actions.

La réponse proposée par Schmidt et ses collaborateurs à l'excès de degrés de liberté dans le système musculaire fait intervenir deux niveaux de contrôle, l'un dans la sélection du type de mouvement et l'autre dans le choix des paramètres de ce mouvement. Le modèle proposé par Schmidt et al. (Schmidt et al., 1979) prend pour point de départ la loi de Fitts (Fitts, 1954) qui émerge de la théorie de l'information et qui propose que le temps de mouvement (MT) est proportionnel au logarithme du rapport distance à parcourir (A) sur précision du mouvement (W). Par exemple, attraper un objet de taille moyenne est plus court qu'attraper un objet de très petite taille situé à la même distance. Pour expliquer ce phénomène, Keele (Keele, 1968) propose que la phase initiale du mouvement est la même dans chacun des cas et est appelée phase balistique mais que les tâches exigeantes ou demandant de la précision requièrent des

corrections de la trajectoire du mouvement plus fréquentes, augmentant de fait la durée des mouvements. Cependant, Schmidt et ses collègues soulèvent deux points qui ne sont pas cohérents avec la théorie de Keele : i) certains mouvements complexes sont réalisés trop rapidement pour que l'intégration des informations afférentes ait le temps de se faire et ii) certains mouvements sont réalisés selon ce qu'il semble être des programmes internes sans tenir compte des afférences. C'est notamment le cas des mouvements rapides qui, selon les auteurs, répondent à des « programmes moteurs généralisés » stockés en mémoire et dont la modification d'un nombre réduit de paramètre (les groupes musculaires mis en jeu par exemple) permet une grande variabilité dans les mouvements réalisés. Une fois la sélection du programme moteur effectuée, la commande motrice envoyée aux muscles effecteurs paramètre à la fois l'accélération et la décélération du mouvement en codant pour la force produite et le temps de contraction. Les auteurs expliquent la variabilité observée dans la cinématique du mouvement dans des conditions exigeantes selon la loi de Fitts par la variabilité intrinsèque au système moteur que l'on trouve à différents niveaux d'observation (neurones pyramidaux, plaque motrices...). Ce modèle est particulièrement valide pour des mouvements rapides mais des mouvements réalisés à des vitesses plus lentes sortent du spectre de prédiction du modèle, suggérant que d'autres mécanismes, e.g. une plus grande intégration des afférences ou un fonctionnement basé sur l'anticipation et la prédiction des afférences, peuvent entrer en jeu.

La solution proposée par Feldman au problème de la redondance du système musculaire exploite les propriétés mécaniques de ce système en proposant un contrôle des seuils de réflexes à l'étirement des muscles. Le modèle du point d'équilibre de Feldman (Feldman, 1986) vient donc d'une modélisation des muscles autour d'une articulation comme étant des ressorts dont les caractéristiques (longueur à l'équilibre et raideur) peuvent être spécifiées par le système nerveux central avec un coût computationnel faible. Si on prend l'exemple simplifié d'une articulation, d'un muscle agoniste et d'un muscle antagoniste, il est possible de faire varier la

position de l'articulation en jouant sur l'un ou l'autre des paramètres. Selon Bizzi et ses collaborateurs (Bizzi et al., 1984), le contrôle du mouvement autour de l'articulation est caractérisé par un contrôle de la raideur des muscles. Ainsi, si on suppose que le muscle agoniste est fléchisseur, en augmentant sa caractéristique de raideur, on spécifie un nouveau point d'équilibre qui se traduit extérieurement par une flexion de l'articulation. Feldman & Latash (Feldman & Latash, 2005) défendent quant à eux le contrôle moteur à travers des modifications de la longueur à l'équilibre des muscles même s'ils ne rejettent pas les résultats de Bizzi et al. Pour aller plus loin, Feldman propose un contrôle commun de la paire agoniste/antagoniste à travers deux commandes neuronales qui modifient la réponse à l'étirement de chacun des muscles (figure 2.1). La première commande est la commande réciproque (commande R) qui précise la position moyenne de ces seuils de réponse et détermine donc la position de



**Figure 2-1** Représentation des commandes R (A) et C (B) autour d'une articulation.  $\lambda$  : caractéristique des muscles. e : extenseur. f : fléchisseur. 1 : situation initiale. 2 : situation finale. La flèche rouge correspond au changement de situation et représente le déplacement du recouvrement des caractéristiques des muscles. Reproduit et adapté de Latash (2008).

l'articulation tandis que la seconde commande est une commande de cocontraction (commande C) des muscles et permet donc un mouvement contrôlé autour de l'articulation. Etant donné que la notion de réponse à l'étirement est un phénomène avec une existence biologique, il est intéressant d'envisager ce modèle dans des enregistrements électrophysiologiques et rechercher les séries temporelles qui pourraient correspondre aux commandes R et C. A l'inverse des deux modèles précédents, le modèle du point d'équilibre ne fait pas intervenir de codage de paramètres cinématiques par le système nerveux central : la longueur au repos et la raideur des muscles est codée en potentiels d'actions.

Ces trois modèles proposent des commandes efférentes ainsi qu'une intégration des informations afférentes différentes qui peuvent être complétées par l'analyse de la dynamique des échanges d'informations entre le cortex et les muscles pendant un mouvement. Les contributions expérimentales qui font suite à cette présentation tâchent d'apporter ce complément d'information tout en développant une approche dynamique de la connectivité au sein du réseau moteur.

## **Troisième partie**

### **Contributions expérimentales**



## **3. Contributions expérimentales**

### ***3.1. Présentation du protocole expérimental***

L'objectif de ce chapitre initial est d'introduire la tâche expérimentale qui a été employée pour la constitution de la base de données ainsi que la population de sujets sains et de patients qui ont été inclus dans ce travail. Ce chapitre est également l'occasion de présenter les méthodes d'enregistrements des signaux électrophysiologiques (EEG et EMG), le matériel employé et les prétraitements des données communs aux analyses subséquentes. Le traitement spécifique à chaque méthode d'analyse de la connectivité ainsi que les analyses statistiques sont présentées dans les chapitres suivants.

#### ***3.1.1. Participants***

Afin de répondre à la problématique générale et aux différents objectifs intermédiaires, les données de trois protocoles ont été regroupées dans ce travail. La première étude, ULISCC, portée par le Dr David Gasq et autorisée par un CPP de catégorie 3 (No. ID-RCB : 2017-A00579-44), a permis l'inclusion de 5 patients AVC en phase chronique. La deuxième étude, CoActHemi, autorisée en parallèle de la première par un CER (No. 07-0716), a permis l'inclusion de huit sujets sains. La troisième étude, ULAFBoT-Stroke, portée par le Dr David Gasq et autorisée par un CPP de catégorie 1 (No. ID-RCB : 2018-000941-38) a permis d'inclure 12 patients post-AVC en phase chronique. Ainsi, un total de huit sujets sains âgés de  $43 \pm 21$  ans (année  $\pm$  erreur standard), dont trois femmes, et dix-sept patients post-AVC âgés de  $58 \pm 13$ , (année  $\pm$  erreur standard), dont quatre femmes, ont été inclus dans cette thèse. Ces études ont été conduites en accord avec la déclaration d'Helsinki et des consentements écrits ont été

relevés pour chaque participant. La description clinique des patients est répertoriée dans le tableau 3.1 : les performances motrices des patients ont été évaluées au moyen de l'évaluation du membre supérieur du Fugl-Meyer (Fugl-Meyer et al., 1974) ainsi que le test de fonction motrice de Wolf (Bürge et al., 2013), la spasticité a été évaluée avec l'échelle modifiée de Tardieu (Ansari et al., 2008) et la localisation des lésions a été évaluée à partir des Imageries à Résonance Magnétique réalisées dans le cadre des soins cliniques. Les patients du Service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU Rangueil ayant subi un AVC (ischémique ou hémorragique) datant de plus de six mois, capables de réaliser une extension active du coude d'au moins vingt degrés, n'ayant pas été injectés par de la toxine botulique depuis au moins quatre mois, ne présentant pas de troubles cognitifs limitant la compréhension de consignes simples, ne souffrant pas de douleur lors de l'extension active ou passive du coude ou n'étant pas diagnostiqué avec une pathologie neurodégénérative ont été inclus dans l'une ou l'autre des études. Par convention, la durée de six mois post-AVC est considérée comme l'établissement de la phase chronique, caractérisée par une stabilisation des phénomènes de plasticité cérébrale et de récupération motrice et donc une stabilisation des voies de communication entre le système nerveux central et la périphérie (Rijntjes, 2006). Les sujets sains inclus ne devaient pas présenter ou avoir eu de troubles neurologiques.

### *3.1.2. Tâche motrice*

Dans le but de proposer un modèle du contrôle de l'activité motrice volontaire, un mouvement simple a été favorisé dans le protocole : l'extension du coude dans le plan horizontal réalisée à vitesse spontanée. Ce mouvement est mono-articulaire (Fornalski et al., 2003), intervient dans de nombreuses tâches écologiques comme les mouvements de saisie d'objet ou de pointage et est réalisé sans modification de la gravité appliquée au membre supérieur (Beer et al., 2007). Selon Staudenmann & Taube (Staudenmann & Taube, 2015), le muscle agoniste de l'extension



du coude (muscle extenseur) est le triceps brachial (TB) et les muscles antagonistes (muscles fléchisseurs) sont le biceps brachial (BB), le brachial (BA) et le brachioradial (BR). Ce type de mouvement se compose chez le sujet sain d'une phase d'accélération et d'une phase de décélération de durées équivalentes. La consigne portant sur la vitesse de réalisation du mouvement, et donc n'imposant pas de vitesse d'exécution spécifique, induit un cadre expérimental proche du modèle insensible à la vitesse décrit par Gottlieb et al. (Gottlieb et al., 1989).

### 3.1.3. *Paradigme expérimental*

Les participants ont été installés confortablement comme sur la figure 3.1 sur une chaise à dossier droit munie de sangles afin de fixer le tronc au dossier et ainsi limiter les mouvements parasites du tronc ou les possibles stratégies de compensation chez les patients (avancée du tronc). En position initiale, l'épaule des participants était positionnée en flexion antérieure de quatre-vingt degrés en rotation neutre, le coude fléchi à quatre-vingt-dix degrés, l'avant-bras en

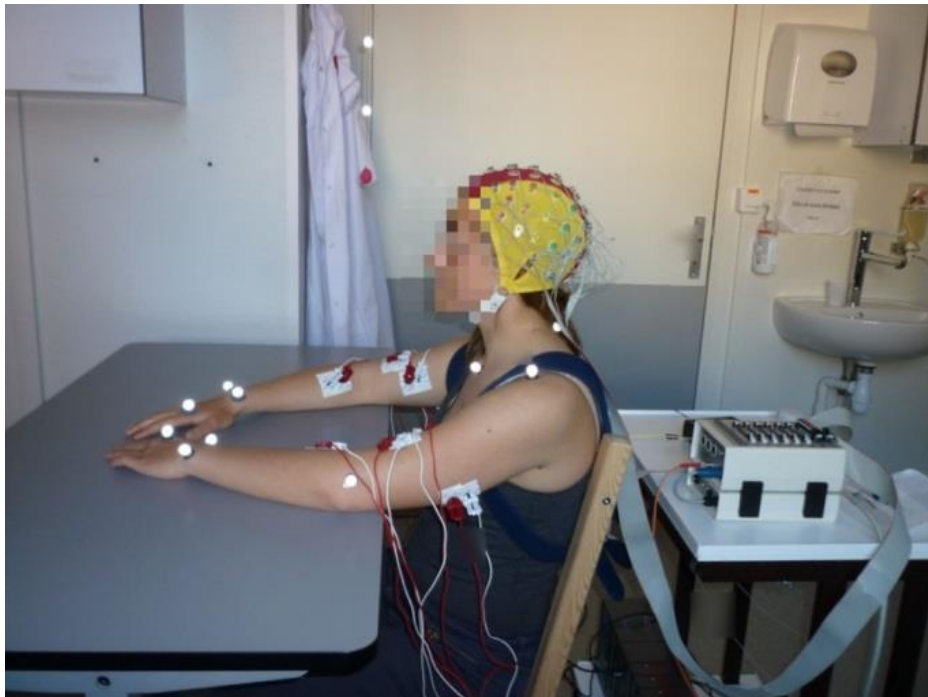


Figure 3.1 Installation du matériel d'enregistrement (EEG, EMG, 3D) sur un sujet sain au repos

pronation et reposant sur la table. Pour chaque réalisation de mouvement déclenchée par un signal sonore, les participants ont décollé le coude de la table, réalisé une extension complète du coude à vitesse spontanée avant de reposer l'avant-bras sur la table. Le mouvement de retour à l'état initial, séparé de la phase d'extension par une période de repos d'une durée aléatoire comprise entre huit et quinze secondes, a été effectué selon le même paradigme : le mouvement de flexion a été déclenché par un signal sonore et a pris fin une fois la position initiale atteinte. Il est à noter que les mouvements de flexion et d'extension ont été réalisés sans support de la flexion de l'épaule ce qui signifie que l'activité des muscles de soutien de l'épaule (dont la contrepartie corticale serait enregistrée dans les électrodes C3/C4 en particulier) n'est pas nulle pendant la tâche. Chaque cycle extension/flexion a été répété dix fois lors de deux séries, chacune séparée d'une période de repos afin de prévenir la fatigue musculaire. Les membres dominant et non dominant des sujets sains ainsi que les membres parétiques et non parétiques des patients post-AVC ont été étudiés avec ce paradigme. Seuls les mouvements d'extension des membres parétiques pour les patients et les membres dominants pour les sujets sains ont été étudiés dans ce travail. L'absence de consigne contraignante de vitesse associée à la liberté de réalisation du mouvement ont engendré une variabilité de la durée du mouvement d'extension et de flexion du coude entre les différents essais, variabilité attendue plus importante chez les patients compte tenu de l'altération de leur fonction motrice. La durée moyenne d'une réalisation du protocole est de deux heures.

### *3.1.4. Enregistrement des données*

Les paramètres cinématiques des mouvements d'extension du coude ont été enregistrés au cours de cette tâche grâce à un système de caméra infrarouge (modèle S250e, Optitrack, NaturalPoint, Corvallis, Oregon, USA). Des marqueurs reflétant les rayons infrarouges ont été positionnés sur des points remarquables de la partie supérieure du corps des sujets : le sternum, l'épineuse

de la vertèbre C7, les acromions, les épicondyles latéraux, les styloïdes ulnaires et la tête des seconds métacarpes. Les positions 3D des marqueurs du tronc (marqueurs sternum, C7 et acromions), des bras (marqueurs acromions et épicondyles) et des avant-bras (marqueurs épicondyles et styloïdes) ont été enregistrés en 3D au cours du temps puis chaque marqueur a été identifié. Dans cette configuration, l'angle d'intérêt représentant le coude a été calculé dans le plan horizontal entre les segments du bras et de l'avant-bras. La vitesse angulaire d'extension du coude (degrés par secondes) et son accélération (degrés par secondes au carré) ont été obtenues respectivement par les dérivées première et seconde de la valeur de cet angle par rapport au temps.

Les activités électrophysiologiques des muscles et du cortex ont été enregistrées respectivement par EMG et EEG (cf. encadré correspondant pour une description précise de la technique et de son utilisation). Les données EEG ont été enregistrées avec un bonnet à soixante-quatre électrodes (ActiveTwo System, Biosemi, Amsterdam, Pays-Bas) à 1024 Hz selon le système international de coordonnées 10-20. Les électrodes de référence sont comprises à même le bonnet au niveau du lobe pariétal. Afin d'améliorer le rapport signal sur bruit, les impédances de chaque électrode ont été maintenues en deçà de 20 k $\Omega$  en adaptant la quantité de gel servant de contact entre le scalp et les électrodes. Les activités EMG du muscle extenseur (TB) et des muscles fléchisseurs (BA, BB et BR) du coude ont été enregistrées à 1000 Hz via un système MP150 (Biopac Systems Inc. Goleta, CA, USA) avec des paires d'électrodes Ag/AgCl placées sur le ventre des muscles et séparées d'une distance inter-électrodes de 2 centimètres. Afin de s'assurer de la bonne qualité des enregistrements, la peau des patients a été nettoyée à l'alcool et rasée selon les recommandations SENIAM (Hermens et al., 2000). Le positionnement des électrodes sur les muscles a été guidé par des palpations ainsi que des contractions isométriques au début des enregistrements, également selon les recommandations SENIAM (Charissou et al., 2017; Hermens et al., 2000).

Les enregistrements cinématiques et électrophysiologiques ont été synchronisés par une impulsion TTL (transistor-transistor logic) émise au début de chaque série par le système Biopac. Les données ont été stockées sur ordinateur pour un traitement hors ligne.

### *3.1.5. Prétraitement des données*

Les profils de l'angle du coude, de la vitesse et de l'accélération de l'extension du coude ont été filtrés avec un filtre Butterworth passe-bas, fixé à 6 Hz, d'ordre quatre et sans décalage de phase. De la même manière, les données électrophysiologiques ont été filtrées avec un filtre Butterworth passe bande 3-100 Hz et un filtre coupe bande 45-55 Hz, tous deux d'ordre quatre et sans déphasage.

Le début et la fin du mouvement d'extension du coude ont été déterminé à partir du profil de vitesse angulaire du mouvement : le premier point du profil de vitesse angulaire supérieur au seuil de 0,01 degré/seconde marquant le début du mouvement et le dernier supérieur à ce même seuil marquant la fin du mouvement (Chalard et al., 2020). Cette précision par rapport à la détection de la fin du mouvement est importante, notamment chez les patients, étant donné l'altération de la fluidité de la phase de freinage observée dans cette population qui induit des oscillations autour du seuil de vitesse angulaire fixé et donc des imprécisions possibles dans la détermination de la fin de l'extension. Dans tous les cas, une vérification graphique a été réalisée après une procédure de détection automatique sous Matlab, avec correction manuelle si nécessaire. Les signaux cinématiques et électrophysiologiques ont été découpés en segments allant de trois secondes avant le début du mouvement à trois secondes après la fin du mouvement. Ainsi, les données des mouvements d'extension de coude de chaque participant contenaient vingt groupes de signaux (3D, EMG, EEG), tous de longueurs différentes.

Les signaux EEG ont été re-référencés par rapport à la moyenne des signaux de toutes les électrodes pendant la réalisation de la tâche. Ils ont été inspectés visuellement un à un afin de

supprimer ceux contaminés par des artefacts de clignement des yeux ou de contractions musculaires parasites de la face ou du rachis cervical.

Les signaux EMG ont été inspectés visuellement un à un afin de supprimer ceux contaminés par des artefacts dus au mouvement des câbles électriques. De plus, le RMS (Root Mean Square) de chacun des signaux EMG a été calculé et les signaux dont le RMS a été détecté supérieur à deux fois l'écart-type du RMS ont été supprimés.

L'ensemble de ces étapes de prétraitement des signaux a été réalisé avec une combinaison de scripts personnels réalisés en majorité par David Gasq, Alexandre Chalard et de fonctions d'EEGlab déjà existantes.

## Mesures électrophysiologiques par électroencéphalographie (EEG)

L'enregistrement de l'activité électrique du cerveau, ou électroencéphalographie (EEG), a été réalisé pour la première fois en 1924 par Hans Berger, et appliqué à un scalp fermé en 1929 (Niedermeyer & da Silva, 2005). L'activité électrique enregistrée à la surface du scalp provient majoritairement de couches corticales spécifiques, dont l'organisation verticale des neurones qui les composent ainsi que l'activation synchrone d'un grand nombre de ces neurones entraînent une sommation de nombreux courants extracellulaires dans le sens de cette organisation (Lopes da Silva, 2013). Cette somme de courants est enregistrée à la surface du scalp, non sans être passée à travers les filtres naturels que sont le liquide céphalorachidien, le crâne et la peau, ce qui complique la localisation exacte de la source du signal (i.e. le groupe de neurone qui a été activé). La localisation de des sources du signal EEG est connue comme le problème de la solution inverse et nécessite la modélisation des sources potentielles sous la forme d'un dipôle (da Silva, 2009). Il existe actuellement de nombreuses stratégies et techniques de prétraitement des données pour pallier en partie ce problème et considérer non plus le lieu d'enregistrement de l'activité mais sa source supposée : les analyses par composantes principales (ICA), les filtres spatiaux (beamformers), etc.

Depuis son invention, l'EEG a été employée dans de nombreux domaines des neurosciences, étant donné son caractère non-invasif et sa faculté à mesurer précisément dans le temps les variations de l'activité corticale. L'une des propriétés les plus étudiées de cette activité est son caractère oscillatoire à travers des bandes de fréquences physiologiques (autrement appelés rythmes d'activité corticale) précise (Herrmann et al., 2016) : delta (0-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) et gamma (> 30 Hz). Les rythmes theta et gamma ont été corrélés à la mise en mémoire d'information et à leur maintien dans l'hippocampe (Herrmann et al., 2004; Mitchell et al., 2008; Sauseng et al., 2010) ou au traitement d'informations. Les oscillations dans la bande de fréquence alpha ont été corrélées à la fois à des processus attentionnels (Klimesch, 2012; Sauseng et al., 2005) et à des processus d'inhibition dans des tâches motrices via une diminution de la puissance spectrale au niveau des régions pré-motrices (Sauseng et al., 2009). Le rythme beta a été majoritairement corrélé aux activités motrices : la puissance spectrale des oscillations beta est diminuée pendant la réalisation d'un mouvement par rapport à l'activité de base (Pfurtscheller, 2000) tandis qu'elle est augmentée à la fin du mouvement (Pfurtscheller et al., 1998) en regard des aires sensorimotrices du cortex. Ces phénomènes, appelés respectivement beta event-related desynchronization ( $\beta$ ERD) et beta event-related synchronization ( $\beta$ ERS), sont supposés refléter l'activation d'une partie des neurones des aires motrices pour l'ERD et la mise en place d'une inhibition globale des neurones sensorimoteurs pour l'ERS (Engel & Fries, 2010; Pfurtscheller & Neuper, 2003). Les ondes gamma et autres oscillations de hautes fréquences sont reliées à la perception des stimuli (Tallon-Baudry et al., 1996) et au traitement holistique (Castelhano et al., 2013).

## ***3.2. Première contribution***

### *Contextualisation*

La première partie de ce travail est motivée par la volonté de produire une analyse de la dynamique de la connectivité au sein du réseau moteur qui repose mathématiquement sur des signaux partageant le même nombre d'observations. Or, la variabilité inter et intra individuelle inhérente à la tâche motrice retenue dans ce travail induit des segments de signaux de longueur différentes qui doivent donc être normalisés temporellement, ou autrement dit mis dans un cadre temporel commun, pour être inclus dans les analyses. Etant donné que les analyses de connectivité se font dans le domaine temps-fréquence, il est nécessaire à la fois de conserver l'intégrité des données dans les deux dimensions (conservation des propriétés temps-fréquence) et de réserver une partie des signaux issus de la segmentation à l'obtention des valeurs de la ligne de base.

En parallèle, on note que le ré-échantillonnage est une étape classique du prétraitement des données en analyse de la marche puisqu'on analyse des cycles de mouvement qui sont tous artificiellement alignés dans un même cadre d'étude, grâce à une normalisation temporelle. Ainsi, il s'agit d'appliquer ces méthodes à nos signaux en tenant compte d'un critère de jugement principal : la conservation des propriétés fréquentielles à chaque instant. Afin de tester différents paramètres de la méthode de normalisation temporelle proposée, les résultats présentés ont été à la fois obtenus à partir de signaux simulés et des signaux expérimentaux, l'utilisation des signaux simulés permettant de maîtriser le contenu fréquentiel des signaux et de connaître à l'avance le résultat théorique de la transformation temps-fréquence. L'analyse des signaux expérimentaux démontre l'applicabilité de la méthode dans ces enregistrements réels avec un rapport signal/bruit souvent moins élevé et des zones d'intérêt moins nettement définies. Nous supposons que la méthode de normalisation temporelle proposée n'altère pas les

propriétés fréquentielles des signaux dans les bandes de fréquence d'intérêt (en deçà de 50 Hz) tout en améliorant la détection et la quantification des indices de connectivité fonctionnelle. Etant donné que la problématique de signaux de durées variables est commune à de nombreux domaines, la méthode de normalisation temporelle pourrait se généraliser à toutes les analyses faisant intervenir une transformation temps-fréquence réalisée dans des conditions similaires de variabilité.

Ce travail a fait l'objet d'une publication d'article de conférence : Fauvet, M., Cremoux, S., Chalard, A., Tisseyre, J., Gasq, D., & Amarantini, D. (2019). *A novel method to generalize time-frequency coherence analysis between EEG or EMG signals during repetitive trials with high intra-subject variability in duration* ; ainsi que deux communications orales : un poster au congrès NER19 (San Francisco) et une présentation au congrès Sofamea 2020 (Nice)

### *3.2.1. Introduction*

For more than twenty years, coherence analysis (Halliday et al., 1998; Mima et al., 2000) is used to study synchrony between brain and muscle activities (corticomuscular coherence (Cremoux et al., 2017; Dal Maso et al., 2017; Desmyttere et al., 2018; Kristeva et al., 2007)), between muscle activities (intermuscular coherence (Charissou et al., 2017; Farmer et al., 2007; Mathieu et al., 2018)) or within the brain (corticocortical coherence (Blais et al., 2017; Rueda-Delgado et al., 2014)). Coherence in the alpha ([8-12] Hz) and beta ([13-32] Hz) frequency ranges is thought to reflect underlying mechanisms of long range communication through neural synchronization (Mima et al., 1999; Negro & Farina, 2011). According to recent neuroscience studies (e.g., (Boonstra et al., 2009)), coherence can be considered as a powerful tool to investigate neural mechanisms responsible for motor control.

Appropriate calculation, detection and quantification of coherence require concatenation of EEG or EMG data recorded during either repetitive trials or single-trial segments with the same



number of observation recorded at regularly spaced time points (Bigot et al., 2011). This methodological requirement can be easily met with consistent data during calibrated isometric contractions with a fixed duration (Gross et al., 2000; Kristeva-Feige et al., 2002). However, it is a major obstacle to generalization of the use of coherence during experimental tasks with high inter-trial variability in duration, such as during dynamic contractions performed by participants with altered motor function.

The present study aims to overcome this limitation and introduces a novel data preprocessing method to properly calculate coherence between EEG and EMG signals measured during repetitive trials of different durations. Firstly, a simulation analysis was performed to investigate the advantages and abilities of the proposed method to achieve this objective. Secondly, the method was applied to experimental EEG and EMG data to illustrate its performance during elbow extension movements in one post-stroke subject.

### 3.2.2. *Methods*

#### *Simulation data*

Two paired datasets of thirty independent time series with zero mean and a -5dB signal-to-noise ratio with sampling rate 1 kHz were simulated. In each signal, a central segment of interest contained 10 and 30 Hz frequency components to respectively represent physiological  $\alpha$  and  $\beta$  rhythms. The duration of the segment of interest was ranging between 1.35 and 4.78 s, randomly drawn from a normal distribution with mean and variance coming from sample data in elbow flexion-extension movements in post-stroke subjects (Chalard et al., 2018). The segment of interest was surrounded by two segments containing pure Gaussian white noise. The duration of the first segment was randomly chosen between 1 and 2.1 s. The duration of the last segment was randomly chosen such as the whole signal duration does not exceed the maximum duration

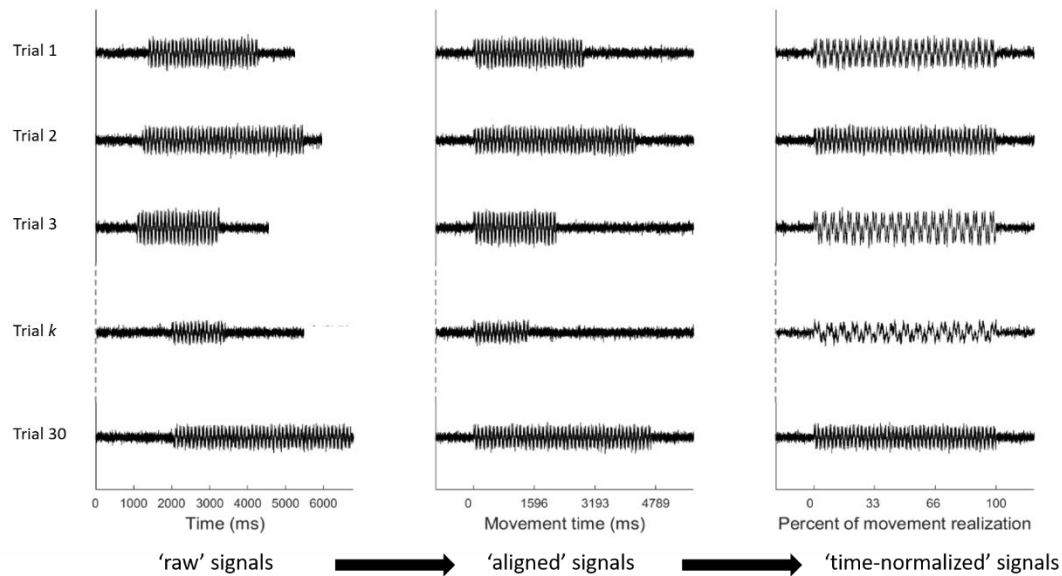
of the segment of interest plus 2.1s. An illustration of simulated signal is shown on figure 3.2 (left column).

‘Aligned’ signals were obtained by settling the ‘raw’ signals 1 s prior to the segment of interest. The duration of the signal with the longest segment of interest plus one second (1000 or 1024 points in experimental data depending on the sampling frequency) was used as a reference. Gaussian white noise was added at the end of aligned signal of each trial to match the reference duration (see figure 3.2, middle column).

The ‘time-normalized’ signals were then obtained by upsampling ‘aligned’ signals in order to deal with the different durations of the segment of interest across trials. Upsampling was performed using the Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) function `resample`, according to the longest segment of interest in the dataset (i.e., representing the longest movement in experimental data). The resampling rate was established for each trial such as the normalized duration of the segment of interest was of equal length among all trials (figure.3.2, right column) and the duration was expressed in percentage terms. Each trial was first truncated to correct length according to the resampling rate; the segment of interest was preceded and followed by a duration of  $x_i$  from flanking segments computed with:

$$x_i = \frac{\frac{l_{1,i}}{l_{2,i}}(f_s + l_{2,i}) - l_{1,i}}{2} \quad (12)$$

where  $l_{1,i}$  is the length of the segment of interest,  $l_{2,i}$  is the maximal length of segment of interest in the dataset and  $f_s$  is the original sample frequency. These two signal parts surrounding the segment of interest were then up-sampled at the same rate as the latter.



**Figure 3-2** Steps taken to process simulated data and make them fit the coherence computation requirements. Left column: raw simulated signals at 1 KHz, minimal and maximal length of the segment of interest are respectively 1353 points and 4789 points. Middle column: raw signals aligned 1s prior to second segment onset. Right column: time-normalized signals with a fixed 7099 points length and individual sampling rate ranging from 1 kHz to 3817 Hz.

### *Experimental data*

A post-stroke subject participated in the experiment and was seated in front of a table, the elbows 90° flexed. He was asked to perform two blocks of ten elbow extensions for each arm, in turn. A 1 min rest period was allowed after every block. The inter-trial movement duration (range: 1956 - 4393 ms) was variable enough to assess the robustness of the preprocessing steps for the coherence computation.

Activity of the brachial triceps was recorded at 1 kHz by a surface EMG system (Biopac, MP150 model, Acqknowledge, Biopac Systems Inc., Santa Barbara, USA). EEG signals were recorded at 1024 Hz by a 64-channel ActiveTwo System (Biosemi, Amsterdam, The Netherlands). Upper limbs movement kinematics was recorded at 250 Hz by eight infrared cameras (Optitrack, Natural Point, Corvallis, Oregon, USA).

Kinematic data were low-pass filtered at 6 Hz and elbow angular movement detection threshold was set to 0.01 °/s to assess movement onset and offset. EMG and EEG data were band-pass filtered (3-100 Hz). Continuous data were then epoched to trials from -1 s to +1 s relative to the movement onset and offset. Filtered EEG and EMG signals were then time-normalized according to the method described above for the simulated data (see: II.A).

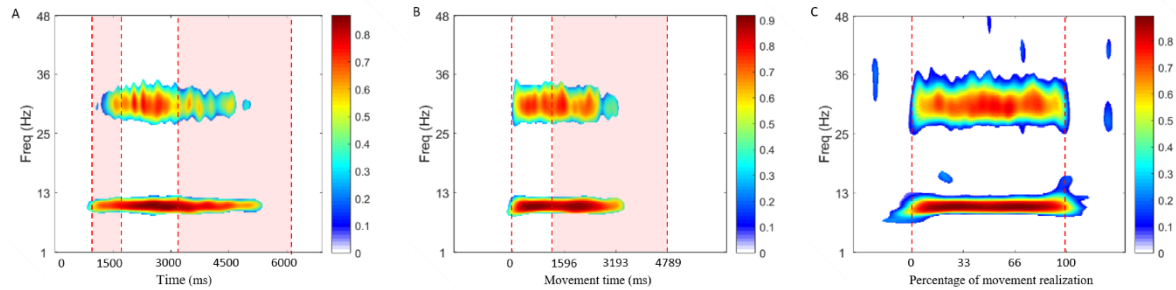
### *Coherence analysis*

For both simulated and experimental data, coherence was calculated, detected and quantified in the time-frequency domain from the respective above signals with the WaveCrossSpec software for wavelet coherence analysis (Bigot et al., 2011). For experimental data, corticomuscular coherence was computed between the right or left triceps brachii and contralateral C3 or C4 electrode, depending on the movement side. In WaveCrossSpec, the parameters ‘nvoice’, ‘J1’ and ‘wavenumber’ (nvoice and J1 set the frequency resolution and the maximum frequency of the analysis while wavenumber set the number of oscillations within the wavelet) were respectively set to 7, 30 and 10 to yield accurate identification of oscillatory activity in the [0.0015:0.2232:47.9840] Hz frequency range. Magnitude-squared coherence was computed with:

$$R_{EEG,EMG}^2 = \frac{|S_{EEG,EMG}|^2}{S_{EEG}S_{EMG}} \quad (13)$$

where  $S_{EEG,EMG}$  is the wavelet cross-spectrum between EEG and EMG signals and  $S_{EEG}$  and  $S_{EMG}$  are wavelet auto-spectrum of EEG and EMG. The magnitude-squared coherence was measured as the mean and its standard deviation in  $\alpha$  ([8-12] Hz) and high  $\beta$  ([28-32] Hz) frequency bands over the segment of interest, excluding null values (i.e. non-significant coherence values). Coherence was quantified from the first movement onset to the last

movement offset for ‘raw’ signals, from the movement onset to the last movement offset for ‘aligned’ signals and from 0 to 100% for ‘time-normalized’ signals.

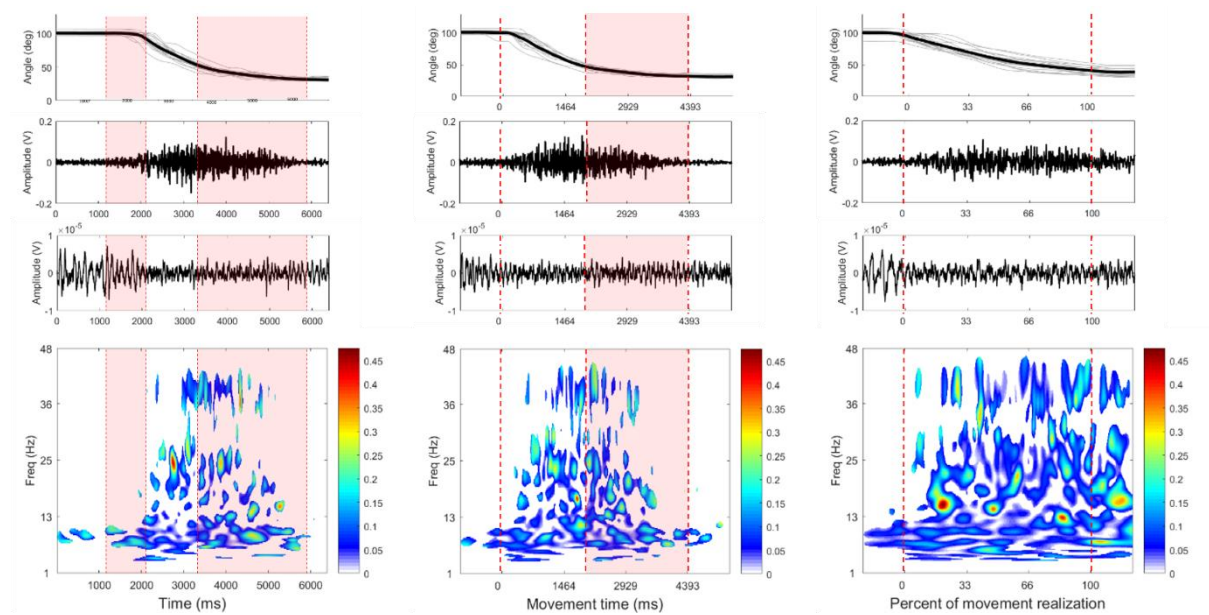


**Figure 3-3** Time-frequency maps of magnitude-squared coherence of simulated signals. Non-significant values are whitened. Coherence computed from raw signals (A), aligned signals (B) and time-normalized signals (C). Red shaded area represent the range of movement onset and offset variability. Doted red lines in middle and right columns delimit movement onset and offset.

### 3.2.3. Results and discussion

#### *Simulated data*

Figure. 3.3 depicts coherence detection between two known simulated signals according to the preprocessing steps applied. Although significant coherence is detected for all three preprocessing steps, this detection is less accurate for ‘raw’ and ‘aligned’ signals than for ‘time-normalized’ signals. Mean $\pm$ SD values of coherence magnitude are higher with ‘time-normalized’ signals ( $0.86\pm 0.06$  and  $0.72\pm 0.11$  for  $\alpha$  and  $\beta$ , respectively) than with ‘aligned’ ( $0.81\pm 0.18$  and  $0.66\pm 0.21$  for  $\alpha$  and  $\beta$ , respectively) or ‘raw’ signals ( $0.68\pm 0.22$  and  $0.52\pm 0.29$  for  $\alpha$  and  $\beta$ , respectively). Concurrently, the variance of magnitude of coherence is decreased with ‘time-normalized’ signals. For ‘raw’ signals, the magnitude of significant coherence areas is not consistent over time and the variability is high, especially at 30 Hz. For ‘aligned’ signals, the coherence detection is improved at the beginning of the segment of interest; as time goes on and number of controlled-frequency signals decreases, the accuracy of coherence detection decreases. For ‘time-normalized’ signals, coherence detection is improved over the whole



**Figure 3-4** Processing steps from the post-stroke subject data corresponding to 17 trials. Left column is the raw signals dataset, middle is the aligned signals dataset and right column is the normalized signals dataset. Top row is the movement kinematics (mean in black and individual trials in grey), second row is the mean EMG signal, third row the mean EEG signal and bottom row is the magnitude-squared coherence maps. The varying movement onset and offset positions in raw and aligned signals are within the red shaded area. Movement onset and offset are delimited by dotted red lines in middle and right columns.

signal length. The magnitude of coherence in the regions of interest are close to the maximum (Fig. 3.3 A and 3.3 B), meaning that the proposed method for time-normalizing signals does not alter the frequency contents while variability decreases, allowing a nearly optimal coherence computation. Even if false-positive points are detected with low magnitude values because of the strength of correlation between the two signals, the proposed time-normalization approach provides accurate coherence computation even in presence of high intra-subject variability in trials duration. Consequently, coherence detection and quantification is more accurate with ‘time-normalized’ signals obtained using the proposed method.

### *Experimental data*

Figure. 3.4 presents corticomuscular coherence results obtained according to the proposed procedure using EEG and EMG data from the post-stroke subject performing elbow extension movements at spontaneous rate. The magnitude $\pm$ SD of coherence in  $\alpha$  band is  $0.09\pm 0.06$  for

'raw' signals,  $0.07 \pm 0.05$  for 'aligned' signals and  $0.05 \pm 0.03$  for 'time-normalized' signals. Coherence in  $\beta$  band is null for 'raw' signals whereas it is  $0.18 \pm 0.05$  for 'aligned' signals and  $0.16 \pm 0.04$  for 'time-normalized' signals. As for simulated data, coherence detection is less important for 'raw' signals and is poorly consistent over time for both 'raw' and 'aligned' signals. It is remarkable to see that coherence variability decreases after each processing step applied to the data. Previous corticomuscular coherence studies involving post-stroke subjects (Gwin & Ferris, 2012; Rossiter et al., 2013) showed a modulation of coherence magnitude and a broader distribution of coherence in the  $\beta$  band. The lack of coherence detection within this band for 'raw' signals supports the need of the proposed time-normalization processing steps for a reliable and accurate coherence calculation in presence of variable inter-trial duration.

### *3.2.4. Conclusion*

Results from both simulated and experimental data show that the proposed time-normalization processing steps is a necessary and effective method for time-frequency coherence detection and quantification in presence of high inter-trial variability in duration. The proposed method overcomes a major limitation to generalization of time-frequency coherence analysis in various protocols involving repetitive trials of different durations, and also provides the advantage that it can be used either for corticocortical, corticomuscular or intermuscular coherence analysis.

### *Synthèse de la première contribution*

Cette première étude permet de valider une étape de prétraitement des signaux électrophysiologiques inclus dans les analyses de cohérence corticomusculaire. En effet, la comparaison des cartes de cohérence obtenues avec des signaux simulés et des signaux expérimentaux après les étapes successives de la normalisation montre un effet positif du prétraitement sur la détection et la quantification de la cohérence. Compte tenu de la tâche

expérimentale retenue dans la totalité de ce travail, cette méthode de normalisation temporelle ainsi validée garanti un calcul de la cohérence corticomusculaire respectant à la fois les prérequis mathématiques (estimation d'une espérance) et conservant tout au long du processus les propriétés temps-fréquence des signaux exploités. Il est à noter que contrairement à ce qui a été publié, la méthode employée actuellement fait intervenir un ré-échantillonnage des signaux basé sur la moyenne des durées des essais et non plus sur la durée maximale. Une autre manière de voir cette étape de normalisation consiste à la considérer comme une succession de deux étapes : une de création d'un cadre temporel commun pour l'analyse des signaux puis leur transformation dans le domaine temps-fréquence. Cette amélioration de la technique a pour avantage de réduire la déformation du signal qui peut se produire si la différence entre le taux d'échantillonnage initial et celui final est trop importante : ce choix de la durée moyenne permet aux signaux correspondant aux durées extrêmes « de ne plus faire que la moitié du chemin ». Ainsi, les prérequis à l'analyse de la connectivité fonctionnelle sont tous vérifiés et le développement méthodologique de la dynamique de la connectivité peut se mettre en place.

De plus, cette première étude permet de répondre plus généralement à une problématique rencontrée fréquemment dans les études de neurophysiologie lorsque sont considérés des signaux dans leur totalité et non des points du temps très précis (comme les études de potentiel évoqué). Inspirée des méthodes de normalisation temporelle du cycle de la marche, celle qui est proposée ici peut s'appliquer à toutes les études d'électrophysiologie qui ont pour objectif de traiter les informations du domaine temps-fréquence, d'autant plus si c'est d'un point de vue dynamique. Ainsi, les analyses de connectivité fonctionnelle mises en place dans les protocoles de l'équipe ont tous fait intervenir cette méthode de normalisation. Bien que les objectifs de recherche de Célia Delcamp (Delcamp et al., 2022), Dorian Gloriès (Glories et al., 2021) ou Sylvain Cremoux (Desmyttere et al., 2018) ne soient pas de proposer une analyse dynamique de cette connectivité, leurs protocoles expérimentaux ont été construits autour de tâches



écologiques faisant intervenir des mouvements de durées variables (intra ou interindividuelle). Afin de produire des résultats de cohérence en accord avec les différentes recommandations méthodologiques, ces auteurs ont appliqué la méthode de normalisation temporelle présentée dans ce travail.

Parallèlement à ces applications déjà existantes, on peut envisager de nombreux exemples de situations reposant sur des analyses de connectivité fonctionnelle à partir de signaux de durées variables qui nécessiteraient une normalisation temporelle. Une grande partie de ces exemples se trouve dans le développement de nouvelles méthodes de rééducation et réhabilitation de patients présentant des altérations des mécanismes de communication au sein du réseau moteur (quels que soient les acteurs interagissant entre eux considérés). Dans le cadre de l'AVC, il a déjà été présenté que la CMC pouvait refléter différents mécanismes mis en jeu pendant la phase de récupération des patients (Graziadio et al., 2012; Zheng et al., 2018). Mais une perspective intéressante de l'utilisation de la CMC s'ouvre en suivant les recommandations de Friston sur l'utilisation de la connectivité fonctionnelle (i.e. la classification des sujets) : il est envisageable de poursuivre les travaux menés par von Carlowitz-Ghori et al. (von Carlowitz-Ghori et al., 2014) et Krauth et al. (Krauth et al., 2019) sur les patients AVC dans la phase aigüe et pourquoi pas déterminer des invariants ou des prédicteurs de la récupération de mouvements fonctionnels (soit en imagerie motrice ou en proposant des mouvements simples aux patients les moins affectés). Dans le cadre de la maladie de Parkinson (et notamment du traitement des symptômes moteurs par Stimulation Electrique Profonde (DBS)), il a été montré que la DBS rétabli des patterns de CMC proches de ceux de sujets sains d'âge appariés, associés à une meilleure production motrice. On peut imaginer utiliser la CMC comme étant un paramètre d'ajustement de la DBS lors de tâches précises, ce qui reviendrait à évaluer la CMC en temps réel et à adapter la stimulation aux besoins du patient.

Au-delà de la caractérisation des communications au sein du réseau moteur de patients impliqués dans des tâches écologiques, il est possible d'envisager une nécessité de normalisation temporelle de signaux dès que l'on veut comparer des événements de durées variables tout en sauvegardant les propriétés fréquentielles initiales. On retrouve ces problématiques dans des champs aussi divers que l'économie, la sismologie, l'océanographie ou encore le développement de la voiture autonome. Dans un papier récent, Vecchiato et al. (Vecchiato et al., 2022) ont enregistré l'EMG du deltoïde et l'EEG du scalp de personnes engagées dans une tâche de manipulation de volant afin de d'extraire de la relation entre les deux types de signaux des marqueurs prédictifs de la conduite. Si les auteurs n'ont pas spécifiquement employé de calcul de cohérence, préférant une autre mesure de connectivité fonctionnelle (la cross-correlation), la transformation des données dans le domaine temps-fréquence employée pourrait être envisagée sous l'angle de la normalisation temporelle en fonction de la variabilité enregistrée dans la durée des mouvements de volants. Un autre champ d'application envisageable est le développement des interfaces cerveau-machine (qu'elles soient dans un objectif de réhabilitation ou pour contrôler une assistance robotique pour accomplir une manutention). Ces interfaces sont pensées pour produire une suppléance fonctionnelle dans des conditions écologiques ou la performance motrice humaine n'est pas suffisante, ce qui implique donc de considérer des situations avec une grande source de variabilité, et notamment une variabilité temporelle. Si les produits finaux seront sans doute contrôlés par des analyses en temps réel et donc basées sur des essais uniques ne présentant pas de variabilité, il est important d'envisager l'entraînement des algorithmes avant d'en arriver à cette situation. Ainsi, ces algorithmes qui pourraient être basés sur des mesures de connectivité (Colamarino et al., 2021) seront « gourmands » d'un grand nombre d'essais et donc soumis à la problématique de la gestion de la variabilité temporelle des signaux.

### ***3.3. Deuxième contribution***

#### *Contextualisation*

A la suite de la mise en place de la méthode de normalisation temporelle permettant d'utiliser des signaux de durées différentes dans des analyses de connectivité, la comparaison de la dynamique de la connectivité fonctionnelle entre des sujets sains et des patients est possible. Dans cette deuxième partie, nous proposons donc d'appliquer une méthode de connectivité fonctionnelle, la cohérence, calculée entre les activités corticales et musculaires afin de compléter les différents modèles de contrôle moteur avec des éléments précisant les communications qui ont lieu entre le cortex et les muscles. Cette étude poursuit un double objectif : contribuer à apporter un élément de réponse au débat de la présence ou de l'absence de cohérence corticomusculaire pendant le mouvement, renseignant ainsi sur le niveau de synchronisation entre les groupes de neurones du réseau moteur, et explorer les altérations de cette synchronisation, en lien avec les mécanismes de contrôle de l'activité motrice, chez des patients post-AVC comparativement à des sujets sains. Nous faisons l'hypothèse que la cohérence corticomusculaire est quantifiable de manière significative durant au moins une partie du mouvement chez les deux populations étudiées. Cette détection de cohérence serait le signe d'une connectivité fonctionnelle active pouvant illustrer un échange d'informations entre le cortex moteur et les muscles et potentiellement renseigner sur la dynamique des mécanismes du contrôle de l'activité motrice. Nous supposons également que les variations de cohérence corticomusculaire suivent des schémas différents entre les sujets sains et les patients AVC. Compte tenu de l'altération connue des voies de communication chez les patients AVC, associée à la perte d'une partie des fonctions motrices, ces différences de connectivité fonctionnelle pourraient être le signe de l'altération des mécanismes de contrôle de l'activité motrice. Afin de tester ces hypothèses et en employant la méthode de normalisation temporelle

explicitée au chapitre précédent, la cohérence corticomusculaire est calculée entre les signaux EMG et EEG enregistrés lors d'une tâche d'extension du coude chez les sujets sains et les patients. Mises en lien avec les modèles préexistants du contrôle moteur, les données de connectivité fonctionnelle pourraient représenter à la fois un apport fondamental à la compréhension des mécanismes de contrôle de l'activité motrice mais également ouvrir la voie à de nouveaux indices d'évaluation de l'état neurologique des patients AVC.

Cette contribution expérimentale a fait l'objet de la publication suivante dans *Frontiers in Human Neuroscience* en 2021 : Fauvet, M., Gasq, D., Chalard, A., Tisseyre, J., & Amarantini, D. (2021). *Temporal Dynamics of Corticomuscular Coherence Reflects Alteration of the Central Mechanisms of Neural Motor Control in Post-Stroke Patients. Frontiers in Human Neuroscience, 395.*

### *3.3.1. Introduction*

Understanding how agonist and antagonist muscles activity is controlled during goal-directed and precise movements is an ongoing challenge in understanding neural control of human movement. In motor control and related fields, it has been demonstrated that muscular contraction is generated by an efferent motor command sent from the motor cortex to the muscles based on somatotopic organization in the central nervous system (Jasper & Penfield, 1949; Penfield, 1954). Moreover, movement control implies continuous integration of afferent and efferent information (Campfens et al., 2013) during both preparatory and online control phases of movement execution (Buneo & Andersen, 2006). This argues for the involvement of continuous communication between the brain and muscles to drive efficiently the activity of both agonist and antagonist muscles activated during the movement. The analysis of the brain's oscillatory rhythms through event-related desynchronization (Pfurtscheller, 1992) in the beta frequency band ( $\beta$ , 13-30 Hz) enables characterizing increased cortical excitability during

movement, thought to reflect an “activated (cortical) state with enhanced processing” (Pfurtscheller, 2001) related to motor control (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). The interactions between brain and muscles can be further analyzed through corticomuscular coherence (CMC), the use of which has been in continuous development for two decades in the fields of motor control and neuroscience. CMC can be taken as a descriptor of the brain-muscle functional connectivity, defined as a measure of the functional coupling between sensorimotor cortex and muscular activity obtained from electroencephalography (EEG) and electromyography (EMG) during muscular contraction (Baker, 2007; Conway et al., 1995; Halliday et al., 1998; Mima & Hallett, 1999; Salenius & Hari, 2003). CMC would result from the interaction between the motor cortex and contracting muscles via efferent descending motor pathways and afferent ascending somatosensory pathways (Baker, 2007; Campfens et al., 2013; Witham et al., 2011), which is consistent with evidence of the efferent and afferent components in CMC (Riddle & Baker, 2005). Even if it still remains to clearly understand the functional role of such a synchronization between the brain and muscle oscillatory signals (Bourguignon et al., 2019), most studies on CMC in motor control endorse the consensus that CMC takes part in the regulation of agonist and antagonist muscles activity (Cremoux et al., 2017; Dal Maso et al., 2017), and is related to sensorimotor integration (Baker, 2007; Witham et al., 2011). CMC is thus thought to reflect a direct regulation process occurring in the motor system via the corticospinal pathway (Conway et al., 1995; Kristeva et al., 2007).

Most of the results on the contribution of CMC to motor control have been obtained during isometric muscular contractions (Conway et al., 1995; Mima, Matsuoka, et al., 2001; Salenius & Hari, 2003). In healthy subjects, these results have highlighted that the value of significant CMC can vary according to the force level (Mima et al., 1999; Omlor et al., 2007), experimental design (von Carlowitz-Ghori et al., 2014) and the frequency band even if it occurs mainly at ~20 Hz (i.e., in the  $\beta$  frequency band). The first studies analyzing CMC during dynamic

contractions have shown that CMC was present during the pre- and post-movement phases, but was absent during movement (Kilner et al., 1999, 2003). However, more recent studies conducted on isokinetic (Liu et al., 2019) or cyclical (Yoshida et al., 2017) contractions have shown that the CMC magnitude is not constant over the time-period corresponding to movement, and a recent study performed on healthy subjects engaged in a squat-like task revealed that the level of CMC was different according to either the concentric, eccentric or isometric movement phases (Kenville et al., 2020). Similarly, a recent study from our group (Glories et al., 2021) showed that CMC decreased in lengthening compared to isometric contractions. Taken together, these results raise an important methodological concern regarding CMC evaluation – namely the need for a novel dynamic analysis framework to account for the time-varying changes in CMC during the time course of movement execution – and hence the need to refine and enhance our understanding of its involvement in the functional coupling between brain and muscles. This is also in agreement with the recent findings from Nijhuis et al. (Nijhuis et al., 2021) who highlighted dynamic modulations of CMC in healthy subjects involved in finger tapping, thus suggesting “an important role of beta band neural oscillations in [...] sensorimotor synchronization”.

In line with the approach used by (X. Chen et al., 2018) to investigate the brain mechanisms underlying the control of inter-joint synergies in post-stroke patients, the relevance of analyzing the temporal evolution of CMC is assumed not only fundamental, but also clinical. Indeed, previous studies have found lower CMC in stroke patients compared to healthy subjects (Fang et al., 2009; Mima, Toma, et al., 2001), and have also shown that CMC peaks are more widely distributed over the scalp in post-stroke subjects (Rossiter et al., 2013). These findings may be at least partly explained by the numerous neuronal reorganizations and adaptive mechanisms that occur following stroke (Grefkes & Ward, 2014): as a consequence of the alteration of the corticospinal tract (Chollet et al., 1991) and other neuronal circuits (Ward et al., 2003), stroke

implies increased activity in contralesional motor cortex or ipsilesional non-sensorimotor regions (Chollet et al., 1991; Gerloff, 2006; Ward et al., 2003) and decreased intercortical inhibitions (Grefkes et al., 2008). These impairments lead to less efficient neural drive to paretic muscles and may alter the flow of afferent and efferent information required for fine motor control, to the detriment of limb motor function and patient's autonomy (Langhorne et al., 2011). Previous studies proposed that the remaining CMC in patients could reflect the degree of recovery after stroke (Graziadio et al., 2012; Zheng et al., 2018). The examination of temporal dynamics of CMC in stroke patients could open new insights on what extent the alteration of the neural information flow along the motor tracts contributes to motor function impairment. Referring to the perspectives offered by the analysis of the temporal evolution of corticomuscular interactions after stroke (X. Chen et al., 2018), a comparison of CMC dynamics during voluntary movement between healthy subjects and post-stroke patients could further help understanding the roles of CMC in motor control with potential application for the use of brain computer interfaces for rehabilitation (Tung et al., 2013).

Using a novel analysis framework, the present study compares time-varying changes in CMC during sub-movement phases of active elbow extension between control subjects and post-stroke patients, exploring possible association between alterations of motor performances and alterations of the brain-muscles communication. Such links would help understand the functional role of CMC in the control of agonist and antagonist muscles during voluntary active movements. In line both with previous results (Liu et al., 2019; Nijhuis et al., 2021; Yoshida et al., 2017) and the hypothesis of constant integration of afferent and efferent information in CMC, we first hypothesized that CMC would vary with movement time for both control subjects and post-stroke patients. We also expected to find differences in either average or instantaneous CMC parameters between control subjects and post-stroke patients, which could reflect a deficit of motor control after stroke resulting from an alteration of afferent and efferent

information flows. The significance of these findings are discussed in relation to motor control theories to better understand to what extent temporal dynamics of CMC could reflect adaptive mechanisms contributing to motor performance after stroke.

### 3.3.2. *Material and Methods*

#### 3.3.2.1. Participants

**Tableau 3-1** Participants' demographics (M: Male, F: Female, FMA: Fugl-Meyer Assessment for upper extremity, WFMT: Wolf Function Motor Test, MCA: Middle Cerebral Artery)

Subjects	Age/Sex	Time since stroke (months)	Stroke type	Localisation	FMA	WFMT
S1	61/M	51	Hemorrhage	right, basal ganglia and corona radiata	38	33
S2	59/F	18	Ischemia	right, cortical and subcortical territories of MCA	46	34
S3	69/M	19	Ischemia	right, pons	44	46
S4	65/M	75	Ischemia	right, cortical and subcortical territories of MCA	32	50
S5	50/M	30	Hemorrhage	left, basal ganglia and internal capsule	42	42
S6	57/M	14	Ischemia	left, posterior limb of the internal capsule	45	46
S7	75/M	26	Ischemia	left, cortical and subcortical territories of MCA	26	10
S8	46/M	8	Ischemia	left, cortical and subcortical territories of MCA	53	49
S9	65/M	116	Ischemia	right, cortical and subcortical territories of MCA	30	36
S10	49/M	13	Ischemia	right, pons	53	50
S11	33/F	13	Ischemia	left, pons middle cerebral peduncles	45	48
S12	33/F	12	Ischemia	left, subcortical territories of MCA	21	25
S13	57/M	18	Ischemia	right, cortical and subcortical territories of MCA	41	42
S14	56/M	34	Ischemia	right, cortical and subcortical territories of MCA	29	29
S15	75/M	12	Ischemia	left, subcortical territories of MCA and hippocampus uncus	50	54
S16	74/M	34	Ischemia	right, pons	23	28
S17	66/M	6	Ischemia	left, subcortical territories of MCA	47	47
<i>Controls</i> (n=8)	43±21/3F	-	-	-	-	-



Eight healthy control volunteers ( $43 \pm 21$  years, three females) and seventeen post-stroke patients in chronic phase ( $58.2 \pm 12.7$  years, four females), none of which was specifically trained to the task, were recruited from two different ongoing prospective studies (see Tableau 3.1 for detailed patient demographics). Patients with cognitive disorders preventing simple instruction comprehension, with an active elbow extension angle less than 20 degrees or suffering from painful movement of the paretic arm were excluded from the study. The first study, approved by the Research Ethical Committee of Toulouse University Hospitals (No. 07-0716), included five post-stroke patients and all healthy controls, and the second study, approved by Research Ethics Board (No. ID-RCB: 2017-A01616-47), included the remaining subjects. Both studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and all participants gave written informed consent.

#### 3.3.2.2. Experimental procedure

The experimental procedure was the same as described in Chalard et al. (Chalard et al., 2020). Briefly, in the initial position, subjects were comfortably seated, their arms resting on a table with shoulders  $80^\circ$  flexed, the elbow  $90^\circ$  flexed and the forearm placed in front of the thorax. They were instructed to perform two series of ten full elbow extension/flexion cycles at a self-selected speed, returning to the initial position once the flexion movement has ended. Each movement cycle was preceded with an audible stimulus, with at least 10 s rest between each elbow extension and flexion. The experimental procedure was performed on both the dominant and the non-dominant arms for control subjects and on both the paretic and the non-paretic arms for post-stroke patients.

### 3.3.2.3. Materials

#### 3.3.2.3.1. Kinematics:

Upper limb kinematics were recorded at 125 Hz with eight infrared cameras (model S250e, Optitrack, NaturalPoint, Corvallis, Oregon, USA). Reflective markers were placed upon breastbone, C7 vertebra, and both acromion, lateral epicondyle, ulnar styloid and second metacarpal. Arm et forearm segments were defined by acromion-lateral epicondyle and lateral epicondyle-ulnar styloid markers, respectively.

#### 3.3.2.3.2. Electroencephalography:

EEG data were continuously recorded at 1024 Hz using a 64-channel EEG cap (ActiveTwo System, Biosemi, Amsterdam, the Netherlands) placed according to the international 10-20 system. Reference electrodes were included in the cap and impedance of all electrodes was maintained below 30 k $\Omega$  before the experiment start.

#### 3.3.2.3.3. Electromyography:

Surface EMG signals from triceps brachii (TB), biceps brachii (BB), brachialis (BA) and brachioradialis (BR) were recorded at 1000 Hz using disposable Ag-AgCl electrodes in bipolar configuration with an inter-electrode distance of 2 cm, by using the MP150 system with EMG100C amplifier (Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA). After standard skin preparation procedures (Hermens et al., 2000), the pairs of electrodes were placed over the belly of each muscle, identified from palpations and few blank tests of elbow extension, in a same manner was done in (Charissou et al., 2017) for surface EMG of hand and wrist muscles. The reference electrode was placed on the right mastoid. Additionally, the EMG signals were monitored online before the experiment start to assess the good positioning of electrodes and the recordings quality.

#### 3.3.2.3.4. Synchronization:

Kinematic, EEG and EMG data were synchronized with a common Transistor-Transistor Logic (TTL) pulse generated from the Biopac MP150 system.

#### 3.3.2.4. Data analysis

Data preprocessing and analysis were performed offline with MATLAB 2017b (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). In this study, only elbow extensions of the dominant arm in controls and of the paretic arm in post-stroke patients were considered, mainly because the non-paretic arm is known to be also affected in post-stroke patients (Graziadio et al., 2012), suggesting that it may not be a suitable control for our analysis. It is noteworthy that no significant differences were found between dominant and non-dominant arms in controls.

##### 3.3.2.4.1. Data preprocessing

Kinematic data were low-pass filtered at 6 Hz. Elbow joint angle was calculated as the two-dimensional angle between the arm and forearm segments. Elbow angular velocity and acceleration profiles were obtained from elbow angular displacement data by finite differentiation. An angular velocity threshold over  $0.01 \text{ degrees.s}^{-1}$  was chosen to identify the beginning and end of each elbow extension movement (Chalard et al., 2020).

Continuous EMG and EEG data were 3-100 Hz band-pass and 45-55 Hz notch filtered, all filters being zero-lag fourth order Butterworth filters.

Kinematic, EMG and EEG data were segmented into epochs from -3 s prior to the beginning and +3 s after the end of each movement.

EMG signals were visually inspected to reject epochs with movement artifacts. Additionally, for each subject, the epochs with outlier values for which EMG root mean square (RMS) was

larger than twice the standard error were also rejected in order to exclude potential unexpected movements. EEG data were common average referenced and visually inspected to reject epochs with eye-blinks or face and neck muscles contractions artifacts.

The average number of remaining elbow extensions for analysis was similar between control subjects and post-stroke patients ( $13.9 \pm 4.6$  vs.  $14.2 \pm 3.5$ ;  $t(20) = 0.18$ ,  $p > 0.05$ ).

#### 3.3.2.4.2. Kinematic analysis:

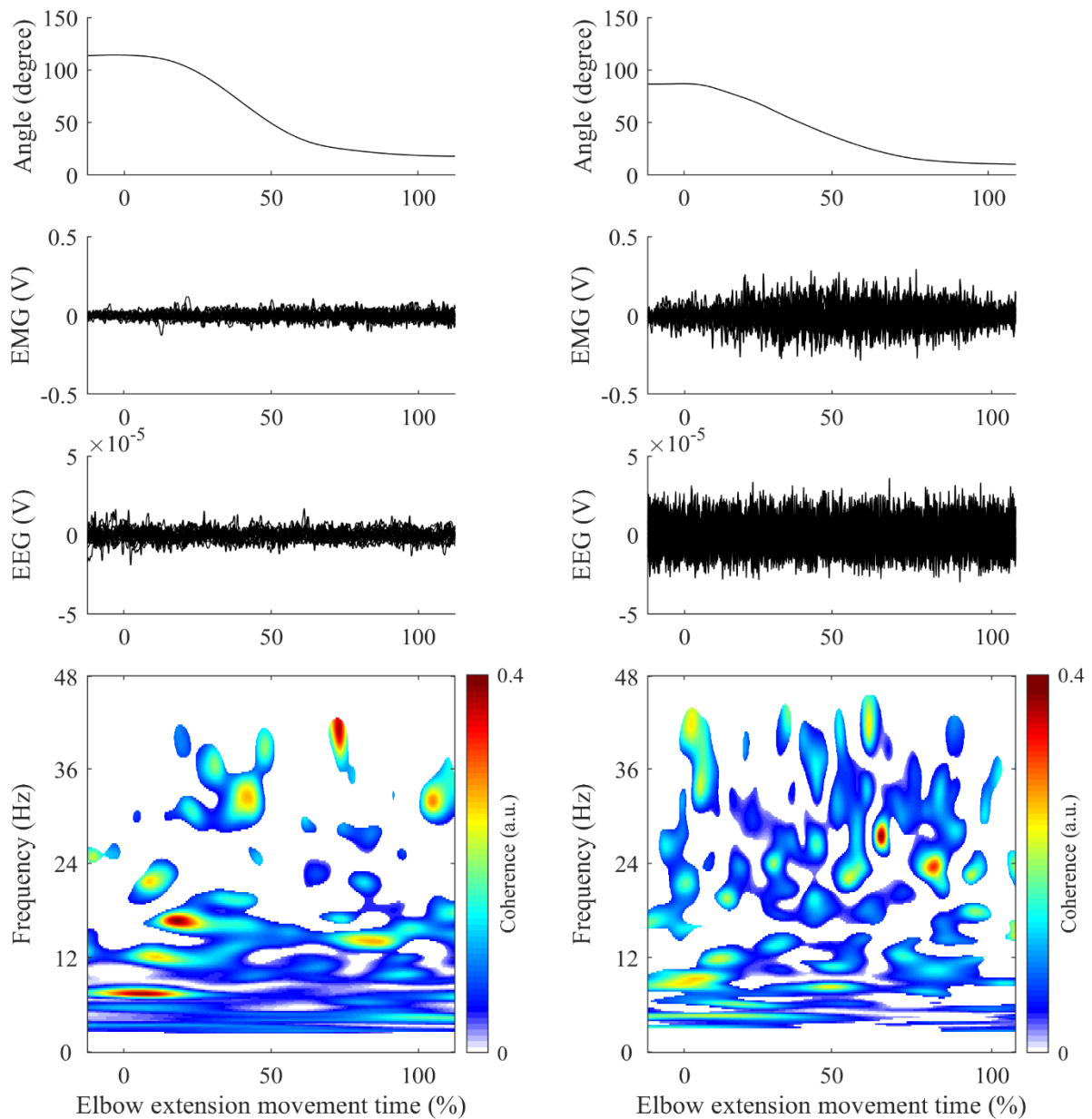
Active elbow extension angle was calculated from the difference of the elbow joint angle between the initial and the fully extended arm positions.

As recommended by Rohrer et al. (Rohrer et al., 2002), movement smoothness was quantified as the number of peaks of the acceleration profile analysis, further normalized by the mean angular velocity (Chalard et al., 2020; de los Reyes-Guzmán et al., 2014).

#### 3.3.2.4.3. Corticomuscular coherence analysis:

##### 3.3.2.4.3.1. Corticomuscular coherence calculation:

CMC between EEG signals and unrectified EMG signals was first computed in the time-frequency domain using wavelet analysis with the WaveCrossSpec package proposed in Bigot et al. (Bigot et al., 2011) and previously used for corticomuscular coherence analysis (Cremoux et al., 2017; Dal Maso et al., 2017). In the ongoing debate on EMG rectification for coherence analysis, we clearly advocate the non-rectification of EMG signals to satisfy both theoretical arguments (Bigot et al., 2011; McClelland et al., 2014) and experimental evidence showing that EMG rectification is not suitable for coherence analysis (Ruiz-Gonzalez et al., 2019). In WaveCrossSpec, the wavelet parameters 'nvoice', 'J1' and 'wavenumber' were respectively set to 7, 30 and 10 to yield time-frequency transforms of full signals in the 0.002-48 Hz frequency range. These parameters set the time-frequency precision compromise to a 0.1 s -



**Figure 3-5** Illustration of typical recordings obtained in controls (left panels) and patients (right panels) during elbow extension movement. First row: Elbow joint kinematics. Second row: Mean EMG signals from Triceps Brachii. Third row: Mean EEG signals from C3/C4 electrodes (depending on the studied arm). Fourth row: CMC computed between EMG (Triceps Brachii) and EEG signals following steps described in methods. All time series are represented in percent of elbow extension.

3Hz precision window within the  $\beta$  (13-30 Hz) frequency band. To cope with the issue of inter-trial duration variability that can lead to power spectrum cancelation, a normalization procedure was used to obtain EEG and EMG time-frequency power and EEG-EMG coherence spectra

with time expressed as a percentage of elbow extension movement time (Fauvet et al., 2019). This normalization step is designed as to preserve frequency content of signals and enable point-wise comparison between trials of different durations. Typical recordings of kinematics, EMG from TB electrode, EEG from C3 electrode and CMC obtained in controls (left) and patients (right) are presented in Figure 1 (Figure 3.5).

#### 3.3.2.4.3.2. Corticomuscular coherence detection and quantification:

In order to consider the functional reorganization of motor networks following stroke (Grefkes & Ward, 2014), the choice of interest EEG electrodes was individualized among participants. Then, for each subject, CMC was analyzed with the EEG electrode where event-related desynchronization in the  $\beta$  band was highest among the electrodes covering bilateral sensorimotor areas (Krauth et al., 2019) (FC1, FC3, FC5, C1, C3, C5, CP1, CP3, CP5, FCz, Cz, CPz, FC2, FC4, FC6, C2, C4, C6, CP2, CP4, CP6). The choice of the EEG electrodes showing the maximum event-related desynchronization values during movement ensures that CMC is computed from the sensorimotor regions with the maximum cortical activity. Only these selected and personalized sets of EEG electrodes were used in the following steps of analysis.

For each subject and each muscle separately, CMC was finally quantified from EEG-EMG coherence values where the interactions between the EEG and EMG was significant in the time-frequency plane with two key approaches:

- First approach: Average CMC was computed as the mean of magnitude-squared coherence values in the  $\beta$  band where a significant correlation between EEG and EMG was detected on the wavelet cross-spectrum (Bigot et al., 2011) over i) the whole elbow extension movement duration, ii) the acceleration phase of elbow extension and iii) the deceleration phase of elbow extension. This distinction between the acceleration and deceleration phases, as

indicated by the time to peak elbow angular velocity, has been made to consider the changes in the coordination and the functional role of agonist and antagonist muscles between the two phases (Chiovetto et al., 2013).

- Second approach: To investigate temporal dynamics of CMC, instantaneous CMC was computed at each time instant  $t$  as the mean of the magnitude-squared coherence values in the  $\beta$  band where a significant correlation between EEG and EMG was detected on the wavelet cross-spectrum (Bigot et al., 2011).

#### 3.3.2.5. Statistics

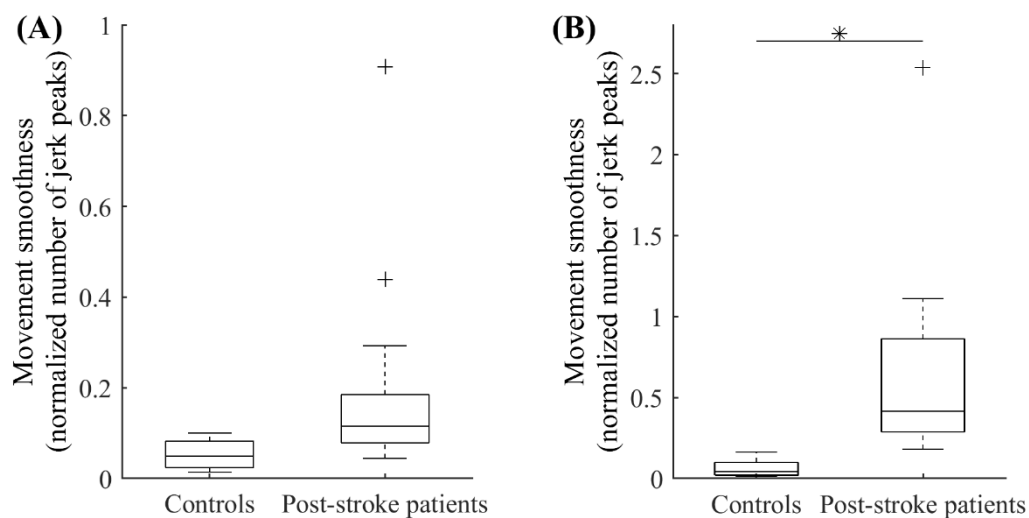
Statistical analyses were performed with Matlab built-in functions. Generalized linear models were used to test the group effect (i.e., controls vs. patients) on the mean values of active elbow extension angle, peak angular velocity, movement smoothness and average CMC computed over the entire movement and in both the acceleration and deceleration phases. Models' results are presented as mean  $\pm$  standard error (SE) difference between patients and controls, with the corresponding explained variance ( $R^2$ ) and p-value. The models' quality was graphically assessed by visual evaluation of residuals normality and variance homogeneity (Anscombe, 1973). It is noteworthy that all models showed normal residuals distribution and explained at least half of the total variance. For all tests, significance was accepted at  $p < 0.05$ .

Inter-group instantaneous differences in angular kinematic and CMC profiles were assessed with Tmax non-parametric tests (Wilcoxon signed-rank-based) using 2000 permutations as implemented in EEGLAB, 2019 version, function `statcond` (Delorme & Makeig, 2004). As performed by Castelhana et al. (Castelhana et al., 2017), p-values were corrected for multiple comparisons with a successive use of False Discovery Rate (Benjamini & Hochberg, 1995) and cluster-based (Maris & Oostenveld, 2007) methods.

The same statistical procedure was used to determine instantaneous differences from either the mean or the null value on CMC profiles, and to inspect the inter-group differences in the instantaneous CMC of each EEG/EMG electrode pairs. For the antagonist muscles, the periods showing significant CMC with BA, BB and BR were pooled for this analysis.

### 3.3.3. Results

#### 3.3.3.1. Elbow angular kinematics



**Figure 3-6** Smoothness of elbow extension for controls and patients during the acceleration phase (A) and the deceleration phase (B). \* indicates a significant between-group difference ( $p < 0.05$ ).

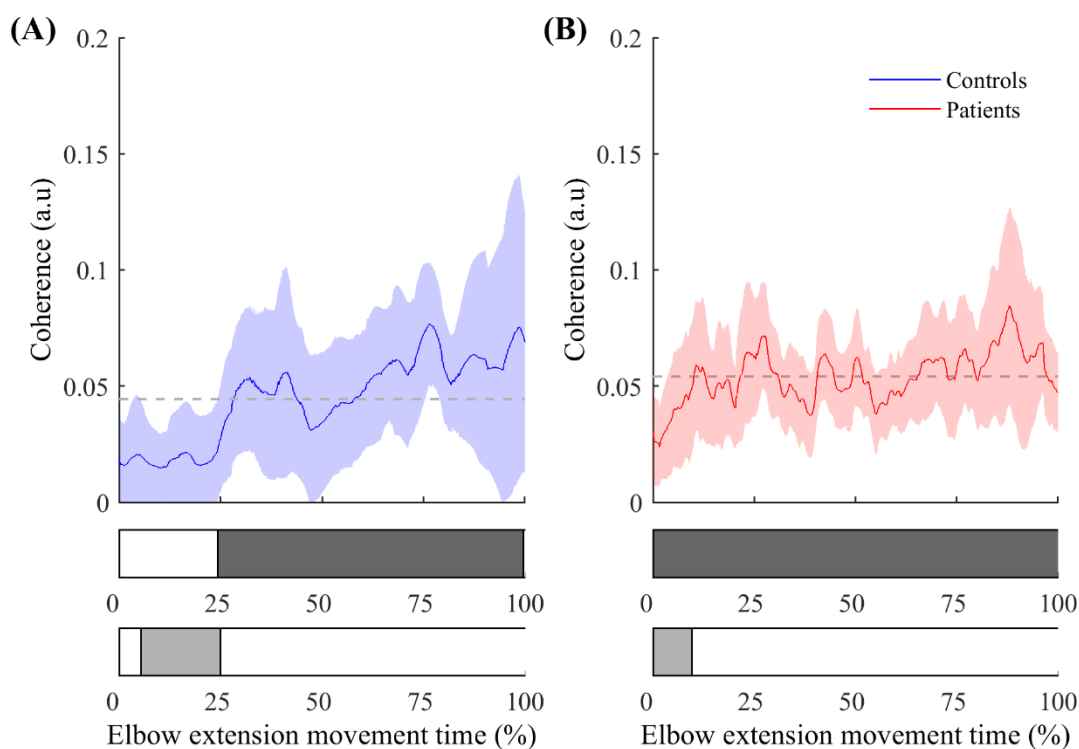
For the same functional task of elbow extension performed by both healthy controls and post-stroke patients, the analysis revealed between-groups differences in motor performance. The mean amplitude of active elbow extension was  $91 \pm 11$  degrees for controls and  $60 \pm 12$  degrees for patients, indicating that a significant decrease ( $-32 \pm 2.3$  degrees,  $R^2 = 0.61$ ,  $p < 0.01$ ) was found in the patient group when compared to the control group. Similarly, the peak angular velocity was  $-0.86 \pm 0.02$  degrees.ms<sup>-1</sup> for controls and  $-0.58 \pm 0.02$  degrees.ms<sup>-1</sup> for patients, leading to a significant velocity peak decrease in patients ( $-0.32 \pm 0.02$  degrees.s<sup>-1</sup>,  $R^2 = 0.50$ ,  $p < 0.01$ ). Moreover, the analysis of sub-phases of movement revealed that movement



smoothness was significantly altered in patients compared with controls during the deceleration phase only ( $+0.60 \pm 0.23$ ,  $R2 = 0.22$ ,  $p = 0.02$ ; Figure 3.6).

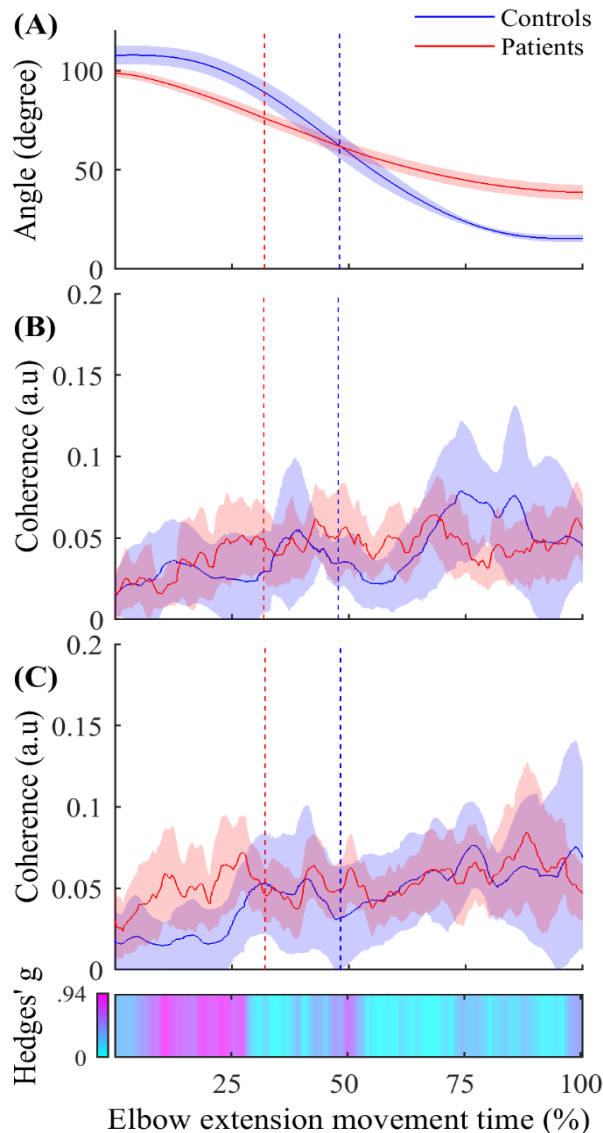
### 3.3.3.2. Average and instantaneous CMC

Average CMC computed over the whole elbow extension movement duration with elbow extensor or each flexor did not significantly differ between groups ( $0.01 < R2 < 0.08$ , all  $p > 0.12$ ). Likewise, no significant inter-group differences were observed on average CMC during either the acceleration or deceleration ( $0.01 < R2 < 0.06$ , all  $p > 0.30$ ; and  $0.01 < R2 < 0.04$ , all  $p > 0.35$ , respectively). Detailed average CMC of each group are presented in Tableau 3.2. Nevertheless, the results provided by the analysis of CMC dynamics showed differences between the two groups, revealing the substantial interest of such analyses:



**Figure 3-7** Instantaneous CMC with BA muscle (mean  $\pm$  95% CI) as a function of time expressed in percent for controls (A) and patients (B). The colored areas inside the horizontal bars beneath the graphs indicate time periods where CMC is significantly different from mean instantaneous CMC (light grey areas) or from null value (dark grey areas). In both graphs, the dashed lines represent the average CMC computed over the whole movement duration.

- The instantaneous CMC magnitude for BA of each group is represented in Figure 3.7. Point-wise comparison of CMC to zero showed a biphasic pattern for healthy controls: CMC was not significantly different from zero during the first 25% of movement duration (CMC < 0.02, all  $t < 2.32$ , all corrected p-values > 0.05), while it was significantly above zero during



**Figure 3-8** (A) Active elbow extension angle (mean  $\pm$  95% CI) as a function of time expressed in percent for controls (in blue) and patients (in red). (B) Mean instantaneous CMC with agonist TB muscle (mean  $\pm$  95% CI) as a function of time expressed in percent for controls (in blue) and patients (in red). (C) Instantaneous CMC with antagonist BA muscle (mean  $\pm$  95% CI) as a function of time expressed in percent for controls (in blue) and patients (in red). In (C), CMC is higher in patients in more than half the acceleration phase and not different in deceleration phase when using non-corrected p-values ( $\alpha = 0.05$ ). Instantaneous Hedges' g, representing effect size of the CMC difference are shown as a horizontal bar with values ranging from 0 (cyan) to magenta (0.94). In all graphs, the vertical dashed lines represent the boundary between the acceleration and the deceleration phases for controls (in blue) and patients (in red).

the remaining time of movement ( $0.02 < \text{CMC} < 0.07$ ,  $2.33 < t < 5.91$ , all corrected p-values  $< 0.05$ ). Conversely, instantaneous CMC remained continuously above zero during the whole movement duration for post-stroke patients ( $0.03 < \text{CMC} < 0.09$ ,  $2.74 < t < 7.30$ , all corrected p-values  $< 0.05$ ).

The comparison of instantaneous CMC to mean CMC values of each group showed a biphasic pattern for both healthy controls and post-stroke patients. However, CMC was significantly below the mean for the first 25% of movement duration for healthy controls ( $\text{CMC} < 0.02$ ,  $2.13 < t < 3.52$ , all corrected p-values  $< 0.05$ ), while it was significantly below the mean during only the first 15% of movement duration for post-stroke patients ( $\text{CMC} < 0.035$ ,  $2.23 < t < 7.94$ , all corrected p-values  $< 0.05$ ). Noteworthy, the same pattern for both groups was observed in the two other antagonist muscles (i.e., BB and BR), whereas it was not observed in the agonist muscle (i.e., TB) (results not shown).

- The inter-group comparisons of instantaneous CMC magnitude are shown in Figure 3.8. In reference to the inter-group differences of the amplitude of active elbow extension, point-wise comparison of the mean CMC with TB – i.e., with the agonist muscle – between the two groups did not reveal any difference ( $0.00 < \text{CMC difference} < 0.04$ ,  $0.01 < t < 2.17$ , all corrected p-values  $> 0.05$ ). Similarly, the dynamic analysis of CMC with BA muscle did not reveal differences of CMC magnitude between the two groups ( $0.00 < \text{CMC difference} < 0.03$ ,  $0.01 < t < 2.43$ , all corrected p-values  $> 0.05$ ). However, when compared to healthy controls, higher CMC was observed and subsequently confirmed by the effect size analysis ( $0.23 < \text{Hedges' } g < 0.94$ ) in post-stroke patients during the acceleration phase of elbow extension only. Noteworthy is that the same results were observed for the two other antagonist muscles (i.e., BB and BR) (results not shown).

**Tableau 3-1** : Average CMC magnitude  $\pm$  SE of each group in all muscles and all movement phases. Statistical analyses did not reveal any inter-group differences.

Muscle	Full movement		Acceleration phase		Deceleration phase	
	Controls	Patients	Controls	Patients	Controls	Patients
TB	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.03
BA	0.03 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.03
BB	0.03 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.04
BR	0.03 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.05	0.03 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.04

### 3.3.4. Discussion

This study originally investigated temporal dynamics of CMC in healthy subjects and post-stroke patients involved in a self-paced elbow extension movement to provide an understanding of whether the alteration of the functional coupling between brain and muscles contributes to motor function impairment. We analyzed kinematic data and changes of CMC magnitude over time during both the acceleration and deceleration phases of elbow extensions. Observed alterations of movement kinematics after stroke and changes in CMC compared to controls are discussed in relation to motor control theories in order to better understand the functional significance of CMC parameters in the neural motor control of agonist and antagonist muscles. The higher CMC levels observed in patients during the acceleration phase of the elbow extension is proposed to reflect the loss of selectivity of motor command occurring after stroke.

In line with the findings of previous studies (Chalard et al., 2020; Murphy et al., 2011), our results showed alteration of kinematic elbow extension performance parameters in post-stroke patients compared to healthy subjects. As expected, active elbow extension angle and extension angular velocity decreased in post-stroke patients. Besides these well-known motor function alterations (Parker et al., 1986), our results further confirmed that movement smoothness was also altered in post-stroke patients, but this group difference was specific to the deceleration

phase of elbow extension. This finding complements previous results which have highlighted that stroke patients' movement amplitude was related to movement smoothness (Murphy et al., 2011), and suggests an alteration of the central nervous mechanisms involved in the control of agonist or antagonist muscles during the braking phase of elbow extension. Indeed, even if it has been largely demonstrated that stretch reflex is increased in post-stroke patients (McPherson et al., 2018), i.e. a lower stretch sensitivity threshold leads to increased muscle contraction when the muscle is stretched, this hypothesis is supported by several key pieces of evidence. Among these evidence of increased antagonist muscle activity in post-stroke patients during voluntary movements, an association was found between altered beta cortical activity and excessive antagonist muscle activation (Chalard et al., 2020), and it has been shown that a less smooth movement is associated with recruitment of secondary motor areas of the brain during reaching and grasping after stroke (Buma et al., 2016). Referring to the single joint movement model proposed by Gottlieb et al. in the speed-insensitive condition (Gottlieb et al., 1989) which argues that only the duration of the excitation pulse to each muscle group is modified in a given task, herein we also saw evidence to suggest that the control of antagonist muscles may be less stationary after stroke compared to the situation in healthy subjects. We cannot exclude that agonist muscles weakening (Tang & Rymer, 1981) or inter-joint synergies impairment (Kisiel-Sajewicz et al., 2011) may take part in the alteration of movement smoothness. However, based on the assumption that agonist and antagonist muscles are controlled through the emission of continuous pulses triggering the agonists in acceleration phase and the antagonists in deceleration phase, we propose that post-stroke patients present sporadic excessive motor command to the antagonist muscles during the deceleration phase, which may at least partly contribute to altering the smoothness and, in fine, the performance of their movement (Chalard et al., 2020).

Both the average and instantaneous CMC analyses employed here clearly showed a significant amount of CMC during movement in all muscles for both healthy subjects and post-stroke patients. CMC is known to be highly dependent on experimental design (von Carlowitz-Ghori et al., 2014), task difficulty (McClelland et al., 2014) or computation method (Bigot et al., 2011), and the actual presence of CMC during movements is still controversial. While some studies showed a total disappearance of CMC during lever displacement (Kilner et al., 2000, 2003), others highlighted significant CMC during either ankle cyclical (Yoshida et al., 2017) or isokinetic arm movements (Liu et al., 2019). In light of this debate, our results lend support to the idea that the detection of significant CMC occurs during both isometric contraction tasks and dynamic movements. In the same way as the conclusions drawn from isometric contraction paradigms, the presence of CMC during dynamic movements could indicate that it reflects central mechanisms involvement in control of agonist and antagonist muscles. Besides the detection of significant CMC during the whole elbow extension movement, the analysis of the temporal dynamics of CMC revealed the presence of CMC magnitude variations during movement in antagonist muscles for both healthy subjects and post-stroke subjects, suggesting non-constant coupling between cortical and muscular pools of neurons. Beyond the evident methodological interest of such an analysis of CMC, this finding reveals that the flow of afferent or efferent information reflected through CMC (Riddle & Baker, 2005; Witham et al., 2011) varies over movement duration. From a functional point of view, the presence of variable CMC during movement might thus reflect a movement-phase dependent sensorimotor integration participating in the online motor control along the visual control of trajectory (Elliott et al., 1999).

The intra-group analysis (see Figure 3.7) revealed that the temporal dynamics of CMC were different between controls and post-stroke patients in the acceleration phase. Compared to

controls, patients showed a shorter period of non-significant CMC relatively to the total acceleration phase, suggesting an earlier functional coupling.

Even though the absence of significant instantaneous differences of CMC magnitude in the dynamic inter-group analysis may challenge this finding, some convincing evidence allow us to consider inter-group differences of CMC in antagonist muscles as meaningful differences of the functional coupling between brain and muscles. Firstly, the lack of significant differences can be related to the high variability of instantaneous CMC (see Figure 3.8). Given the massive number of observations in the dynamic analysis ( $> 2000$ ), the correction for multiple comparisons, although mandatory, required less CMC variability and our analysis lacked statistical power allowing existing small differences to withstand the FDR correction. Secondly, by performing an instantaneous estimation of Hedges'  $g$  (Hedges & Olkin, 2014) as a complementary analysis to evaluate the magnitude of the difference of CMC between both groups in antagonist muscles, we highlighted medium to large effect size reflecting meaningful differences (J. Cohen, 2013). Effect size analyses are thought to overcome the inherent limitations of the  $p$ -values and may reveal meaningful differences even if the statistical power of the study is relatively weak (Sullivan & Feinn, 2012). These complementary results are presented in the third panel of Fig. 3 as a horizontal bar representing the instantaneous values of Hedges'  $g$  in a cyan-magenta spectrum. According to the common interpretation of Cohen's  $d$  values (J. Cohen, 2013), the effect size of the difference in CMC magnitude ranges from medium to large effect (from 0.5 to 0.94) in roughly the same period highlighted in Figure 3.7 and does not exceed medium effect ( $< 0.5$ ) during the remaining movement time.

In light of those converging arguments, the observed inter-group meaningful differences of CMC in antagonist muscles provide valuable additional evidence for the alteration of antagonist muscles control at the beginning of the movement in post-stroke patients. Indeed, these findings suggest an increase in the efferent and afferent information flow, which may be interpreted in

different ways. Firstly, one may suggest that the presence of a premature CMC during the acceleration phase in post-stroke patients could be explained by the previously reported hypothesis from Witham et al.: an earlier increase of afferent information flow in patients would be reflected in CMC quantification. Secondly, one may argue that the task of elbow extension does not involve the same motor control strategy in healthy subjects and post-stroke patients since patients may use compensatory strategies involving more than one joint while controls can easily perform the task with a single joint strategy. Even though the relationship between muscular synergy and CMC remains unclear in the literature (X. Chen et al., 2018; Reyes et al., 2017), the earlier emergence of CMC in post-stroke patients might reflect these different strategies. However, we rather explain the earlier detection of functional coupling between the cortex and the antagonist muscles during the acceleration phase in post-stroke patients by the fact that the central command to antagonist muscles could be altered during the acceleration phase with a concomitant trigger of both agonist and antagonist commands. Referring to the  $\lambda$  model of the equilibrium-point theory (Feldman, 1986), this interpretation appears consistent with the well-documented impairment of muscle selectivity in post-stroke patients, which has already been correlated to the loss of motor function (C. E. Lang & Schieber, 2004; Schieber et al., 2009). This model proposes that the central mechanisms are represented through two commands: the reciprocal command (R) which regulates the net torque production around the joint from agonist and antagonist activities and the coactivation command (C) which controls the simultaneous activity of agonist and antagonist muscles. In line with the study of Levin & Dimov (Levin & Dimov, 1997) on agonist/antagonist coactivation in healthy subjects and post-stroke subjects, the observed modulation of CMC may reflect that post-stroke patients present a modification of the temporal representation of the C-command, leading to an altered control of the concomitant activity of elbow extensor and flexor muscles and, in fine, an alteration of the co-contraction dynamics to the detriment of their motor function. Even though the activation



of alternate motor fibers in patients (Rüber et al., 2012) could induce a concomitant noise, disturbing the synchronization through corticospinal pathways, we rather explain that the major mechanism underlying such alteration is the discrepancy observed in inhibitory mechanisms in post-stroke patients, both in the brain (Grefkes et al., 2008) and in the spinal cord (Katz & Pierrot-Deseilligny, 1982).

### *3.3.5. Limits and Perspectives*

One could point out few limits of this work. Firstly, a relatively small number of control subjects have been included, potentially reducing the probability of finding inter-group differences. However, the choice of strict statistical analyses reduced the possible biases and allowed for strongly supported discussion. The number of patients and the presence of antagonist co-contractions motivated the non-separation of the different patients according to their motor functions during movements even in patients with a good recovery level. Nevertheless, the individualized analysis of the association between the alteration of temporal patterns of CMC and the alteration of motor function would be interesting to support the hypothesis of the potential role of CMC as a marker of motor recovery (Krauth et al., 2019). Secondly, the EMG signals recordings and investigations could reflect a small degree of crosstalk between the EMG electrodes, mainly for antagonist muscles as BA and BR electrodes were located relatively close to each other. However, special care was taken to locate EMG sensors on the desired target muscle, and the potential impact of crosstalk between EMG electrodes can be regarded as low given that the intermuscular interactions were not studied in the present work. Nevertheless, further data collection should favor the use of intramuscular electrodes for an accurate measure of individual muscle activity. Thirdly, the high dynamicity of the task may have induced EEG contaminations from muscular contractions of the upper body. However, as was done in all previous studies by our group on EEG during upper limb contraction (Chalard et al., 2020;

Cremoux et al., 2013; Tisseyre et al., 2019), each trial was visually inspected to remove trials where EEG signals were contaminated by muscle artifacts. Finally, even though the experimental task is the same for all participants, strategies to achieve the elbow extension may vary between subjects, especially for stroke patients. Given that our CMC magnitude comparison between healthy subjects and post-stroke patients might reveal different muscular synergies rather than actual alterations of the same central motor control mechanisms (X. Chen et al., 2018), the present results may require further investigations with more controlled dynamic tasks (and then less degrees of freedom for unexpected movement) to fully understand the part of the central motor control mechanisms supplied by CMC analyses.

The dynamic CMC analysis showed discontinuous levels of CMC magnitudes during elbow extension in both groups and suggested the presence of a fluctuating mix of afferent and efferent information taking part in voluntary movement control. The earlier functional coupling in the antagonist muscles during the acceleration phase of paretic elbow extension fits well to existing motor control models and to the contribution of the lack of motor selectivity to the loss of motor function in post-stroke patients. In line with recent neurophysiological studies (e.g. Coffey et al., 2021), our study supports the view that CMC, especially when considering its temporal dynamics for analysis, can be regarded as an appropriate tool for exploring the mechanisms underlying the online control of voluntary movements in healthy subjects and post-stroke patients, and can also provide a relevant ground for further analyses involving effective connectivity quantifications and dynamic causal modelling.

### *Synthèse de la deuxième contribution*

Cette étude permet premièrement de prendre position sur la controverse actuelle quant à la détection de cohérence pendant un mouvement volontaire en confirmant des résultats récents de la littérature (Nijhuis et al., 2021) à propos à la fois de la détection et de la quantification

lors de contractions musculaires non-isométriques. En effet, les résultats montrent que les sujets sains et les patients expriment tous un niveau significatif de cohérence corticomusculaire lors de l'extension du coude à vitesse spontanée effectuée. Cet indice de connectivité fonctionnelle conservé entre les muscles et le cortex sensorimoteur laisse supposer que les synchronisations entre les motoneurones  $\alpha$  et les neurones corticaux sont présentes pendant le mouvement, sans pouvoir déterminer si cette synchronisation est le reflet d'une communication formée d'un mix d'afférences et d'efférences ou si la communication se fait dans un seul sens. La présence de cohérence corticomusculaire pourrait être le reflet de l'intervention des mécanismes centraux de contrôle de l'activité motrice pendant la réalisation d'un mouvement. Etant donné que seule la phase de mouvement a été explorée, il est possible que les niveaux de cohérence enregistrés pendant le mouvement soient moindres que ceux observés dans les phases précédant et suivant la période d'intérêt, ce qui pourrait expliquer les discordances dans la littérature. Deuxièmement, les différences de cohérence corticomusculaire observées entre les sujets sains et les patients présentées dans cette étude peuvent renseigner sur l'altération des mécanismes de contrôle de l'activité motrice chez les patients. En effet, les altérations des patterns temporels de la connectivité fonctionnelle, spécifiques des muscles antagonistes chez les patients, associées aux altérations de la performance motrice (amplitude, rapidité, fluidité de mouvement...) pourraient refléter une altération de la sélectivité de la commande motrice et la disruption partielle des échanges nécessaires à la réalisation d'un mouvement fluide. Dans l'ensemble, ces résultats confirment le choix des patients AVC comme modèles du contrôle altéré de l'activité motrice volontaire et poussent à s'interroger plus précisément sur les synchronisations entre les motoneurones  $\alpha$  et les neurones du cortex sensorimoteur via des analyses de connectivité effective.

### ***3.4. Troisième contribution***

En prenant du recul sur ce qu'ont apporté les deux précédents chapitres dans le processus de réponse à l'objectif final de ce travail, on peut relever que l'analyse dynamique de la connectivité fonctionnelle mesurée entre les signaux EEG et les signaux EMG enregistrés au cours d'un mouvement est méthodologiquement réalisable. On relève par ailleurs que les résultats issus de ces analyses dynamiques révèlent des comportements différents des échanges entre les différentes structures entre sujets sains et patients AVC, notamment observés dans le contrôle des muscles antagonistes. Ces résultats, conformes en certains points à ceux de la littérature (Nijhuis et al., 2021; Yoshida et al., 2017) et complémentaires en d'autres (Baker et al., 2006; Witham et al., 2011), représentent un premier pas dans les apports potentiels à intégrer aux modèles de contrôle moteur existants en mettant en évidence des corrélations d'activités entre des structures éloignées les unes des autres dans l'espace. Afin d'approfondir ces résultats, il est nécessaire de franchir le pas entre mesures de corrélation et mesures de causalité tout en conservant le contexte de l'étude de mouvements volontaires. De telles mesures permettraient de déterminer les relations de hiérarchie entre les différentes structures observées et renseignerait également sur leur éventuelle évolution dans le temps pendant un mouvement volontaire. Il est à noter que les études de connectivité effective chez le patient AVC traitent de l'évolution de cette connectivité au cours de la récupération (Chouinard et al., 2006), de son altération (Grefkes et al., 2008) ou encore de ses changements lors de mouvements passifs (Nagy et al., 2020) ou de tâche d'imagerie motrice (Bajaj et al., 2015) mais ces études sont centrées sur la connectivité corticale et actuellement, aucune information n'est disponible sur la connectivité effective corticomusculaire chez les patients. Nous proposons donc de compléter cette littérature en abordant cette problématique sous l'angle de la dynamique de la connectivité effective. Cependant, l'application des méthodes de calcul de la causalité entre les différents signaux présentés en introduction requiert une mise en place rigoureuse, des choix de

paradigmes éclairés et des paramètres clairs applicables à tous les sujets afin de pouvoir comparer les résultats. Ces questions méthodologiques ont occupé un temps relativement important de ce travail de thèse et ont abouti à la proposition d'une ligne de conduite à observer dans l'analyse de la dynamique de la connectivité effective.

Ainsi, ce chapitre, à l'inverse des deux précédents, n'est pas basé sur un travail publié mais a pour objectif de décrire et justifier les choix méthodologiques successifs qui ont permis de mettre en place les techniques d'analyse de connectivité effective les mieux adaptées aux données expérimentales et à en fixer les paramètres. De ce fait, chaque sous-partie traite d'une question méthodologique précise et tente d'y apporter une réponse en alternant entre théorie, étude de signaux simulés et signaux expérimentaux en fonctionnant sur un raisonnement de type tâtonnement étant donné que les signaux simulés contiennent toujours les mêmes informations connues. L'objectif de chacune de ces méthodes d'analyse a été de déduire des relations causales entre les signaux EEG et EMG au cours du temps (i.e. qui peuvent varier au cours du mouvement) et si possible, d'extraire des valeurs de délais de transmission de l'information. Le chapitre se conclut sur une analyse préliminaire des résultats expérimentaux obtenus dans le cadre du chapitre 2 et propose une série de perspectives tenant compte des enseignements tirés de l'analyse combinée des signaux simulés et expérimentaux.

### *3.4.1. Sélection des mesures de la connectivité effective adaptées à l'étude*

Selon les notions de connectivité présentées dans l'introduction (Friston, 2011), les analyses exploratoires menées avec la connectivité fonctionnelle (i.e., la cohérence corticomusculaire dans ce travail) sont à approfondir avec des mesures de connectivité effective afin de proposer des hypothèses de causalité entre les signaux observés et renseigner sur la hiérarchie au sein du réseau sensorimoteur. En effet, si les résultats issus de l'analyse de la corrélation entre les

signaux EEG et EMG a permis de différencier certains comportements entre sujets sains et patients AVC, ils ne sont pas assez précis pour répondre à l'objectif initial de l'approfondissement des modèles de contrôle moteur existants. Ainsi, les approches présentées en introduction reposent presque toutes sur une notion causale simple : dans le cadre de l'analyse de deux signaux corrélés, si on arrive d'une manière ou d'une autre à prouver qu'un signal est antérieur à l'autre, alors il est en amont de l'autre dans la hiérarchie (c'est le principe de causalité de Wiener (Bressler & Seth, 2011)). Cette causalité (indirecte, comme le rappellent Bastos & Schoffelen dans un article présentant différentes limites à ces analyses (Bastos & Schoffelen, 2016)) a été formalisée par Granger (Granger, 1969) sous la forme de modèles autorégressifs dans le domaine temporel. Pour rappel, il s'agit de modéliser les deux signaux par des modèles autorégressifs puis de comparer les prédictions pour un signal à un instant  $t$  d'un modèle seul ou de la combinaison des deux modèles. Si la combinaison des deux modèles produit un meilleur résultat que le modèle seul, on dit que le signal dont l'information a été ajoutée pour former la combinaison est causal de l'autre. La résolution de cette comparaison de modèles fait intervenir plusieurs caractéristiques : l'ordre des modèles autorégressifs retenus pour la modélisation, le décalage entre les deux séries temporelles retenues suite à la comparaison des modèles et la significativité (ou force) de cette comparaison (Barnett & Seth, 2014). La première notion, l'ordre des modèles autorégressifs (noté  $p$ ), représente le nombre de points antérieurs mis en jeu dans la modélisation de la série temporelle à l'instant  $t$ . C'est-à-dire que si  $p = 50$ , le point  $t$  du signal  $x$  est modélisé par les points allant de  $t-1$  à  $t-51$ , cette modélisation donnant 'naissance' à un vecteur de paramètres du modèle contenant 50 éléments. La sélection de l'ordre du modèle est encadrée par des paramètres objectifs issus de la théorie de comparaison des modèles (et donc en majorité des travaux d'Akaike) qui sont nommés critères (Lütkepohl, 2006) : critère d'information d'Akaike (AIC), critère d'information bayésien (BIC), critère de prédiction d'erreur finale d'Akaike (FPE). Tous ces modèles sont

calculés comme une différence entre un terme caractérisant la vraisemblance du modèle (provenant de la théorie de l'information) et un terme de correction pour le nombre de paramètres utilisés dans le modèle. On peut assimiler ces critères à des rasoirs d'Ockham plus ou moins sensibles au nombre de paramètres inclus dans les modèles. Un choix optimal d'ordre de modèle dans une analyse de connectivité effective est basé sur un compromis entre les recommandations des critères et les objectifs de l'étude (niveau de précision dans les domaines temporels ou fréquentiels) et il existe de nombreux articles favorisant les critères objectifs (Brovelli et al., 2004; Mima, Matsuoka, et al., 2001) et d'autres les objectifs de précision des analyses (Bourguignon et al., 2015; Witham et al., 2011). La deuxième notion est le décalage observé entre les deux modélisations (celle basée sur un signal et celle basée sur la combinaison de deux) : une fois que les ordres des modèles ont été sélectionnés pour les deux signaux (cet ordre est le même pour les deux signaux et est conservé pour toute l'analyse même si on observe des fenêtres temporelles qui évoluent dans le temps), il s'agit de déterminer l'écart entre les deux signaux. Pour ce faire, on cherche quelle valeur de décalage donne la meilleure prédiction issue de la combinaison des deux modèles autorégressifs : si on représente les deux modèles comme des râteaux avec un nombre de dents égal à  $p$  (ordre du modèle), on mesure initialement la qualité de la prédiction quand les deux râteaux sont parfaitement alignés puis de manière itérative, on décale un râteau par rapport à l'autre en mesurant à chaque étape la qualité de la prédiction jusqu'à ce que les râteaux ne partagent plus de points en commun (Barnett & Seth, 2014). La meilleure prédiction ainsi obtenue correspond au décalage entre les signaux et, dans le domaine temporel, peut être considérée comme le délai qui sépare l'émission du signal et sa réception. On peut faire un parallèle entre cette méthode et une méthode d'optimisation, ce qui attire déjà l'attention sur le coût computationnel que cette approche peut représenter. La troisième notion intervenant à la suite de ces analyses est la significativité du résultat obtenu : il faut pouvoir déterminer si les valeurs de causalité calculées ont un sens par rapport à une

hypothèse nulle de non causalité. Il est possible d'obtenir ces résultats statistiques par une approche asymptotique (Wald, 1943) et une approche non paramétrique (Efron, 1982; Theiler et al., 1992). Dans le cadre de la causalité de Granger, les distributions des résidus des modèles ont été caractérisées (distributions suivant une loi du  $\chi^2$  (Granger, 1969)) et il est possible d'appliquer des analyses statistiques asymptotiques sur les résultats et extraire des valeurs de  $p$  (ici le  $p$  des tests d'hypothèses nulles) pour les valeurs de délais obtenues (Barnett & Seth, 2014). Il est également possible de réaliser des tests de permutation à partir des signaux et d'extraire les distributions empiriques des indicateurs recherchés pour obtenir une valeur de seuil statistique (Maris & Oostenveld, 2007; Theiler et al., 1992). Cependant, les analyses statistiques de la connectivité effective représentent souvent un point méthodologique qu'il convient de préciser (et qui fait l'objet d'une présentation en détail dans ce travail).

Vis-à-vis de l'objectif de ce travail (i.e., l'étude de signaux électrophysiologiques), l'approche temporelle de la connectivité effective n'est pas suffisante puisqu'on sait que beaucoup d'informations sont transmises via le domaine fréquentiel (Buzsaki & Draguhn, 2004). En appliquant les transformations de Geweke à partir des modèles autorégressifs initiaux (cf. introduction), il est possible d'obtenir la matrice de densité spectrale des coefficients des modèles, la fonction de transfert ainsi que les résidus du modèle (Geweke, 1982). Ces éléments permettent de calculer les différentes mesures de connectivité effective présentées en introduction : la cohérence dirigée partielle (PDC), la fonction de transfert dirigée (DTF) et bien sûr la causalité de Granger (GC) dans le domaine fréquentiel. Il existe dans la littérature une discussion autour de la mesure optimale de connectivité effective, chacun avançant des arguments basés sur des études de signaux simulés et enregistrés. Ainsi, Blinowska (Blinowska, 2011) ne fait pas de différence entre la PDC et la DTF sur des enregistrements EEG, Campfens et al. (Campfens et al., 2014) montrent que seule la PDC permet d'obtenir une estimation correcte du délai séparant deux signaux simulés tandis que Bastos & Schoffelen (Bastos &



Schoffelen, 2016) recommandent une utilisation combinée d'un maximum de mesures de connectivité effective pour obtenir un niveau de preuve robuste. Cekic et al. (Cekic et al., 2017) précisent que les interprétations en termes de causalité entre PDC d'un côté et DTC et GC de l'autre ne répondent pas exactement aux mêmes théories : la PDC est interprétée dans le sens de la causalité de Sims (Sims, 1972) tandis que les deux autres sont interprétées selon la causalité de Granger. Compte tenu des différents arguments présentés par Campfens et Bastos & Schoffelen, les mesures de connectivité effective étudiées sont la causalité de Granger et la PDC : la PDC est la plus adaptée pour extraire des valeurs de délais et il faut associer différentes mesures de connectivité pour créer un faisceau de preuves.

Conformément à l'objectif de ce travail, à savoir proposer une analyse dynamique de la connectivité effective lors de la réalisation de mouvements, il est nécessaire d'intégrer la notion de variabilité temporelle de ces mesures et de tenir compte de la non-stationnarité des signaux pendant un temps relativement long. Plusieurs méthodes ont été proposées pour adapter les extensions des mesures de connectivité au domaine fréquentiel vis-à-vis de la non-stationnarité : l'utilisation de fenêtre glissantes et donc le calcul consécutif des indicateurs au fur et à mesure de l'avancée de la fenêtre (Ding et al., 2000), l'utilisation de modèles autorégressifs adaptatifs (Schlogl et al., 2000) et l'utilisation de filtres de Kalman (Kalman, 1960). Toutes ces méthodes ont pour objectif de localement proposer une approximation de stationnarité afin d'appliquer les méthodes de calcul présentées précédemment. Les fenêtres glissantes ont l'avantage d'être simple à appréhender et à implémenter mais font face à un compromis difficile à résoudre entre la longueur de la fenêtre (qui détermine entre autres la résolution temporelle de l'analyse) et l'ordre des modèles autorégressifs (si on veut un ordre de modèle élevé, il faut augmenter la taille de la fenêtre et donc réduire la précision temporelle). Cette approche souffre d'une relativement grande subjectivité dans le choix des différents paramètres comme l'indiquent Cekic et al. et doit être employée avec précaution dans ce travail.

Les modèles autorégressifs adaptatifs (AVAR ou AMVAR pour modèles autorégressifs adaptatifs multivariés) sont basés sur l'estimation des paramètres du modèle au temps  $t+1$  de manière récursive et reposent donc sur une minimisation de l'erreur de prédiction pouvant faire intervenir un ou plusieurs algorithmes différents (Schlogl et al., 2000). D'une manière similaire, les filtres de Kalman proposent de déterminer les paramètres optimaux des modèles autorégressifs au temps  $t$  d'une manière récursive en travaillant sur l'état du système au temps  $t+1$ . La majorité des implémentations des filtres de Kalman est réservée à des enregistrements uniques tandis que la méthode des fenêtres glissantes est disponible pour des enregistrements de plusieurs signaux (Cekic et al., 2017). Il existe une approche qui se soustrait à la principale limite de ces méthodes (i.e., la sélection de l'ordre des modèles autorégressifs) : c'est l'approche non paramétrique proposée par Dhamala et al. (Dhamala et al., 2008). Ces auteurs proposent d'estimer la causalité de Granger et les autres mesures de connectivité effective directement à partir des transformées en ondelettes des signaux. Il s'agit de pourvoir la fonction de transfert et la matrice de covariance nécessaires aux calculs de Geweke d'une manière n'impliquant pas de modèles autorégressifs. Les auteurs proposent d'extraire les matrices spectrales de la transformée en ondelettes puis de les factoriser afin d'obtenir un jeu de matrices contenant les phases des signaux. Cette opération est répétée pour tous les points du temps, permettant donc d'obtenir une mesure de la connectivité effective dans le domaine temps-fréquence tout en ayant évité l'écueil que peut représenter l'estimation de modèles autorégressifs. Cette approche est favorisée dans les deux toolbox qui ont été utilisées dans ce travail, à savoir MVGC (Barnett & Seth, 2014) et fieldtrip (Oostenveld et al., 2010).

Enfin, parallèlement aux mesures de connectivité basées sur la causalité de Granger (ou de Wiener), il est important de rappeler les approches mesurant directement le délai entre les signaux considérés. Ces mesures font directement suite aux analyses de connectivité fonctionnelle et sont basées sur l'exploitation directe de la partie imaginaire de la cohérence ou

autrement dit, la différence de phase entre les signaux considérés (Halliday et al., 1998). Bien que plus rudimentaire par rapport aux mesures reposant sur des modèles autorégressifs, cette méthode a pour avantage de donner directement accès à une estimation du délai qui existe entre les signaux. En effet, la partie imaginaire de la cohérence reflète les interactions déphasées entre les signaux (les interactions ayant lieu à la même phase étant représentées dans la partie réelle (M. X. Cohen, 2014; Lachaux et al., 1999)). Il est donc possible d'extraire de cette partie imaginaire la valeur de la pente de la droite qui relie la phase (en abscisses) et la fréquence (en ordonnées), et en divisant cette valeur par  $2\pi$ , on obtient la valeur du délai entre les signaux (Halliday et al., 1998). Le groupe de Nolte et ses collaborateurs propose un indice de conservation de cette valeur de pente au sein du graphe phase-fréquence : c'est le Phase Slope Index (PSI, Nolte et al., 2008). Brièvement, il s'agit de calculer la constance de la différence de phase dans une bande de fréquences donnée et d'en extraire une valeur de délai. La méthode est attrayante car peu coûteuse en termes de calculs et la détermination de la bande de fréquence d'intérêt peut être facilement guidée par des hypothèses biologiques. Cependant, cette méthode est sensible à la présence d'informations bidirectionnelle car elle ne peut pas décrire les interactions dont le décalage de phase est nul et doit donc être associée à d'autres mesures de connectivité effective (Bastos & Schoffelen, 2016).

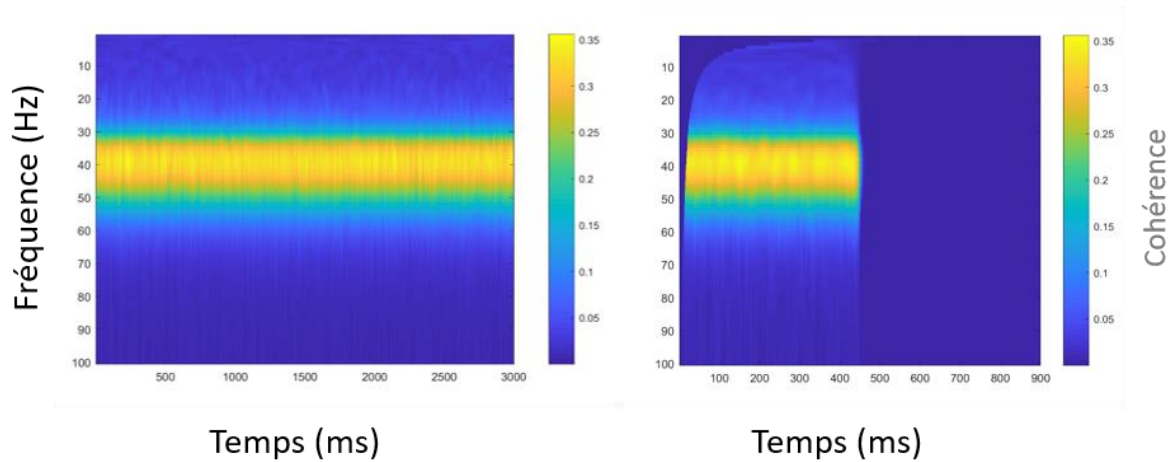
### *3.4.2. Présentation des différents modèles de signaux simulés employés*

Avant de présenter certaines des interrogations méthodologiques qui ont été explorées dans ce travail, il faut présenter les différents modèles de données simulées ainsi que leurs conditions d'application et les phénomènes qu'ils sont censés décrire qui ont été employés ici.

Le modèle 1 représente une condition bivariée telle qu'on peut la rencontrer dans les analyses présentées dans les parties précédentes de ce travail (contributions 1 et 2) :

$$\begin{cases} Y_1(t) = 0.55Y_1(t - 1) - 0.8Y_1(t - 2) + C * Y_2(t - 1) + \epsilon_{Y_1}(t) \\ Y_2(t) = 0.55Y_2(t - 1) - 0.8Y_2(t - 2) + \epsilon_{Y_2}(t) \end{cases} \quad (\text{modèle 1})$$

Dans ce modèle, l'interaction entre les deux signaux se fait autour de 40 Hz et seul Y<sub>2</sub> a une influence sur Y<sub>1</sub>. De plus, en jouant sur la valeur de C, l'expérimentateur peut décider d'annuler cette influence (en fixant C = 0). Ainsi, ce modèle présente l'intérêt de mimer une non stationnarité des signaux (à la frontière entre deux valeurs de C) et une causalité qui varie dans le temps, comme celle qu'on pourrait attendre pendant un mouvement. Les analyses de connectivité fonctionnelle peuvent donner les résultats présentés dans la figure 3.9 :

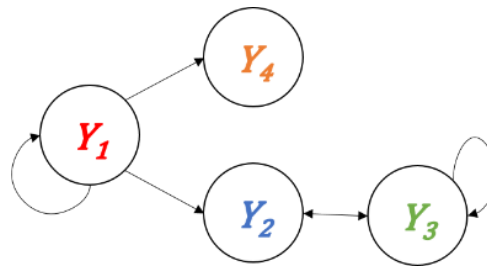


**Figure 3-9** Cartes temps-fréquence du modèle 1 pour une corrélation constante à gauche et une corrélation interrompue à droite (c = 0 pour t > 400 ms).

Le modèle 2 est un modèle multivarié qui est composé de quatre signaux dont les interactions se font entre 0 et 50 Hz et qui répond au système d'équations suivant :

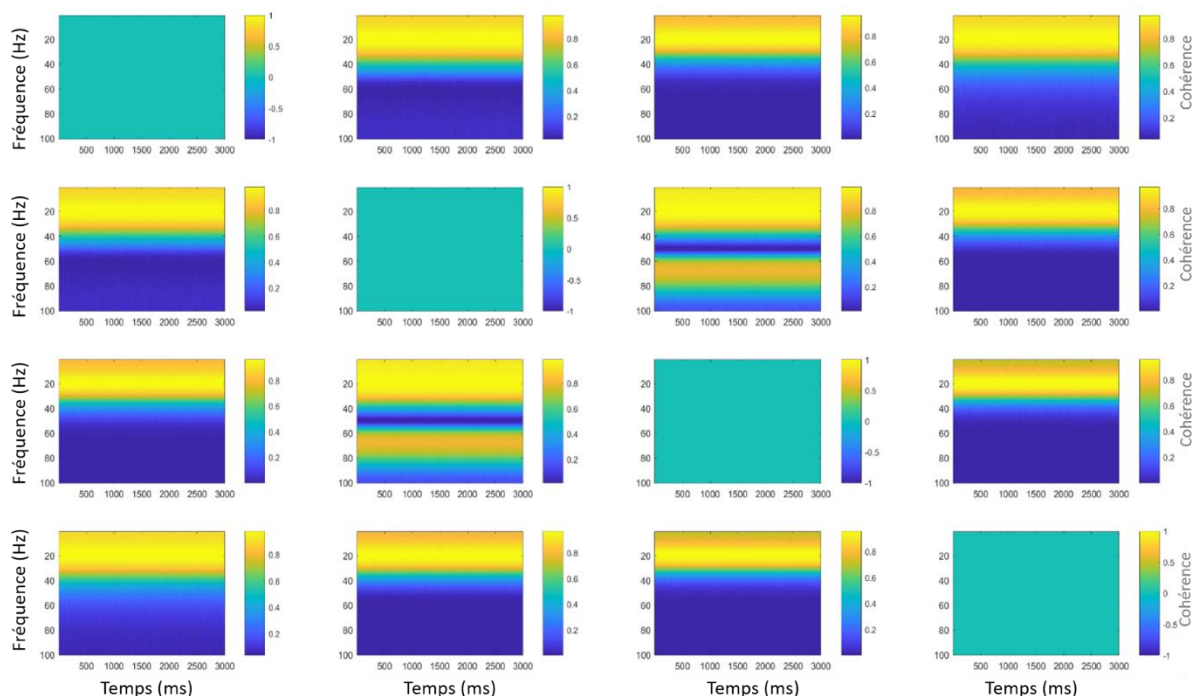
$$\begin{cases} Y_1(t) = 2\rho\cos(2\pi f_1)Y_1(t - 1) - \rho^2Y_1(t - 2) + \epsilon_1(t) \\ Y_2(t) = Y_1(t - 1) + 0.5 * Y_3(t - 1) + \epsilon_2(t) \\ Y_3(t) = 2\rho\cos(2\pi f_3)Y_3(t - 1) - \rho^2Y_3(t - 2) + 0.5 * Y_2(t - 1) + 0.5 * Y_2(t - 2) + \epsilon_3(t) \\ Y_4(t) = Y_1(t - 2) + \epsilon_4(t) \end{cases}$$

Les paramètres  $\rho$ ,  $f_1$  et  $f_3$  ont été respectivement fixés à 0,9 ; 0,1 et 0,3 et permettent de fixer les interactions entre les différentes sources de signal sur des bandes de fréquence précises sans être eux-mêmes des fréquences. Ce modèle peut être représenté comme suit (figure 3.10):



**Figure 3-10** Représentation schématique du modèle 2. Les signaux Y1 et Y3 exercent une rétroaction sur eux-mêmes.

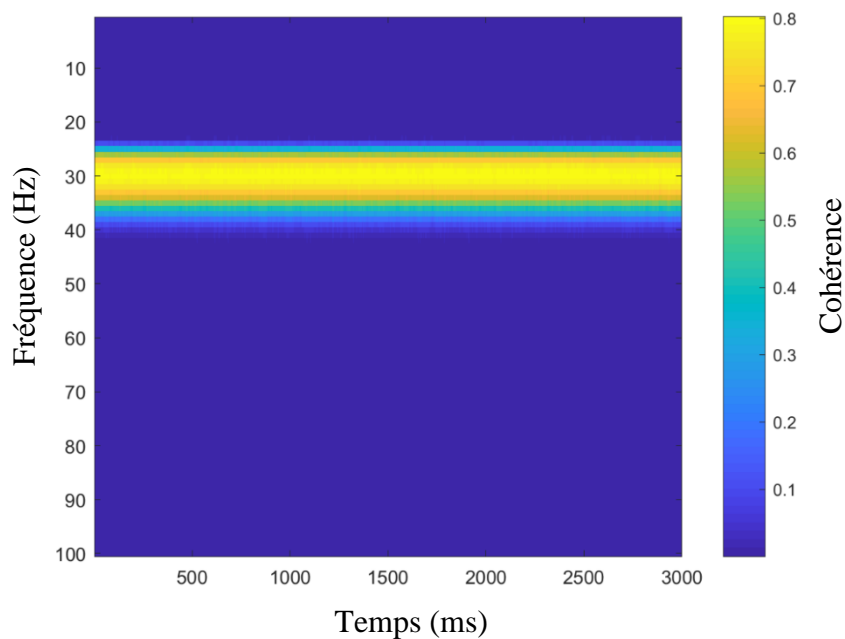
Ce modèle permet de représenter des interactions indirectes ainsi que des boucles de rétroaction qui sont plus proches de la réalité de ce que serait un réseau complexe simulé avec le modèle 1 et dont l'analyse de connectivité fonctionnelle est représentée sur la figure 3.11 :



**Figure 3-11** Matrice des cartes temps-fréquence de cohérence du modèle 2. Chaque carte représente la corrélation entre deux nœuds. De haut en bas et de droite à gauche : signal de 1 à 4. La diagonale de la matrice est composée de cartes de cohérence nulle.

Le modèle 3 est bivarié et les deux signaux qui le composent partagent la même information (autour de 30 Hz) mais sont séparés par un décalage de phase constant de  $\pi/2$  : ils sont en quadrature de phase (figure 3.12). Ils représentent le cas idéal de deux signaux étant toujours soumis à la même source d'information (ou partageant en continu la même information) ce qui veut dire que l'information est ici bidirectionnelle.

Enfin, les données expérimentales qui ont été exploitées pour illustrer l'état d'avancée des travaux sont issues du jeu de données de l'article 2 : on a toujours considéré une seule électrode EEG et les quatre muscles (TB, BA, BB et BR) par sujet.



**Figure 3.12** Carte temps-fréquence de la cohérence du modèle 3.

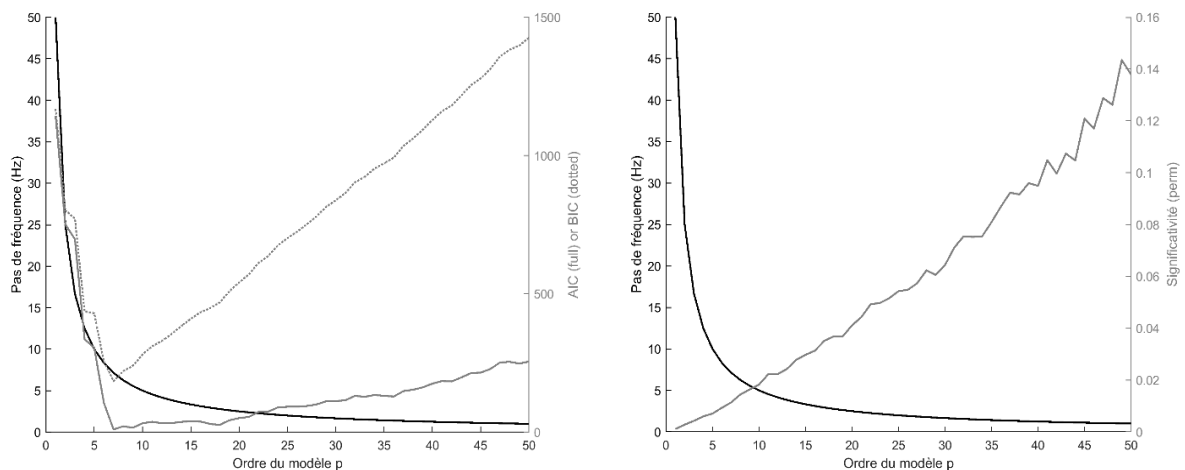
### *3.4.3. Sélection de l'ordre du modèle pour les approches paramétriques*

La sélection de l'ordre des modèles autorégressifs est le point capital de toutes les mesures paramétriques puisqu'il détermine le compromis entre la précision du modèle (que ce soit la résolution temporelle ou la résolution fréquentielle) et la vraisemblance des modèles (i.e. la qualité des modèles). Il est impératif de dédier un paragraphe à la sélection de cet ordre dans n'importe quelle publication afin de justifier le choix (Witham et al., 2011). D'une manière historique, les premiers articles ont sélectionné les ordres de leurs modèles sur la base des critères de sélection présentés précédemment : Mima et al. (Mima et al., 1999) ont employé le FPE pour un calcul de DTF ( $p = 7$ ) tandis que Brovelli et al. (Brovelli et al., 2004) se sont basés sur l'AIC ( $p = 10$ ) sur des données expérimentales. Cependant, très rapidement les ordres des modèles employés dans les études ont augmenté afin de répondre à la préoccupation première des auteurs, i.e. la précision des analyses, au détriment de la qualité des modèles (Baker et al., 2006 ( $p=100$ ) ; Witham et al., 2011 ( $p = 100$ ) ; Bourguignon et al., 2015 ( $p = 100$ )). En effet, il existe un lien direct entre le taux d'échantillonnage des signaux et la précision fréquentielle qui est déterminée par l'ordre du modèle : le pas de fréquence est égal à la fréquence d'échantillonnage divisée par l'ordre du modèle (Florian & Pfurtscheller, 1995). Cette relation implique qu'il faut un ordre du modèle assez proche du taux d'échantillonnage pour avoir une résolution suffisante. De plus, l'augmentation de l'ordre du modèle, outre le manque de parcimonie, induit un coût computationnel très important. Ces deux paramètres font donc que les signaux étudiés en connectivité effective doivent être ré-échantillonnés (on vise habituellement 100 Hz) et que l'ordre du modèle autorégressif ne peut pas être choisi sur la seule base des critères objectifs. En effet, si on se place dans une situation où  $p = 10$  avec des

signaux à 100 Hz et que l'objectif est d'étudier la bande  $\beta$ , il n'y a que deux points disponibles pour l'étude : un à 20 Hz et un à 30 Hz ce qui est inenvisageable.

*Est-ce que les ordres des modèles obtenus par les critères objectifs sont applicables aux données simulées ?*

Comme pour les études citées précédemment, le choix de l'ordre des modèles autorégressifs a été un sujet de nombreuses explorations en fonction des objectifs de ce travail. Pour des raisons de rigueur et d'objectivité, la première approche a été de sélectionner l'ordre des modèles à partir de signaux simulés présentant une cohérence dans la bande  $\beta$  en utilisant les critères de sélection AIC et BIC et en acceptant un léger compromis pour augmenter la précision fréquentielle. Il est à noter que l'AIC est plus performant que le BIC dans le cas d'un nombre de données réduit (Lütkepohl, 2006), ce qui est le cas dans ce travail. Ainsi, il a été possible de représenter l'évolution de ce compromis entre l'ordre du modèle autorégressif optimal et la précision fréquentielle en fonction de l'ordre du modèle. La figure 3.13 montre cette évolution

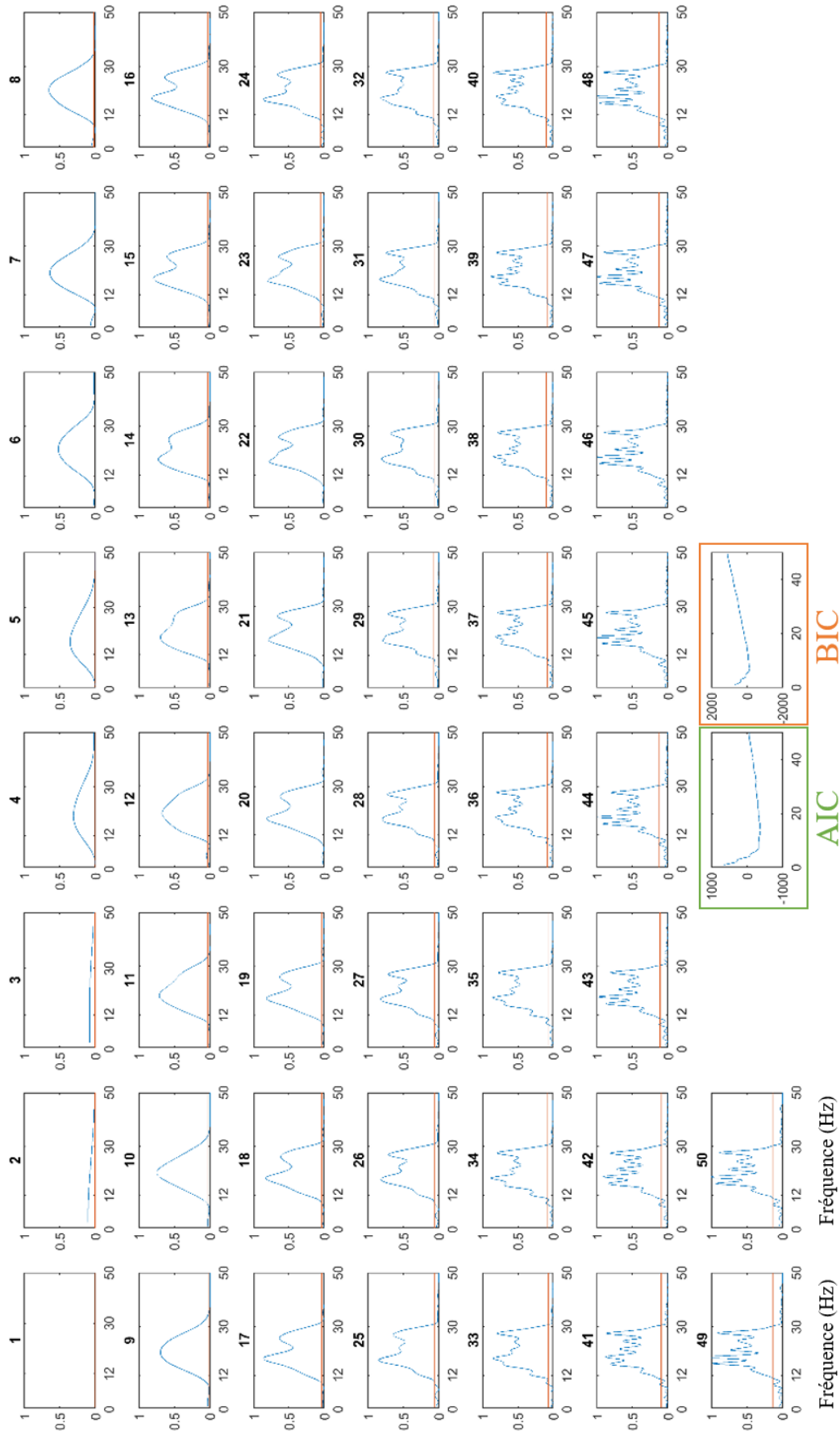


**Figure 3-13** Critères de choix de l'ordre du modèle autorégressif (AIC en trait plein, BIC en pointillé) pour deux signaux simulés en fonction du compromis résolution fréquentielle/ordre du modèle (gauche). Evolution du seuil statistique obtenu par permutations en fonction du compromis résolution fréquentielle/ordre du modèle (droite).



(à gauche) et l'évolution du seuil de significativité obtenu par permutations (à droite) sur des signaux simulés à 50 Hz. Les critères de sélection AIC ou BIC représentent bien le compromis entre parcimonie et vraisemblance des modèles : les coudes présents dans ces courbes sont les ordres optimaux des modèles autorégressifs. On observe que le BIC donne un ordre optimal de 7 et corrige très sévèrement le manque de parcimonie des modèles (coude très marqué) tandis que l'AIC donne un ordre optimal de 7 également mais est moins affecté par l'excès de paramètres. Compte tenu de l'importance de la définition fréquentielle dans les analyses de connectivité effective, le choix à l'issue de cette première simulation s'est porté sur un ordre de modèle à  $p = 25$ , ce qui induit un pas de fréquence de 4 Hz pour des signaux enregistrés à 100 Hz et donne accès à 6 points dans la bande  $\beta$ .

Afin d'observer en détail l'effet de l'ordre du modèle sur l'estimation de la connectivité effective et sur l'analyse statistique individuelle que l'on peut en faire, nous avons réalisé une estimation de la causalité de Granger sur deux ensembles de signaux ( $n = 20$ ) simulés échantillonnés à 100 Hz, le signal 1 influençant le signal 2 dans la bande  $\beta$ , pour tous les ordres de modèles entre 1 et 50. Les résultats de cette simulation sont présentés dans la figure 3.14. Chaque fenêtre numérotée de 1 à 50 représente l'estimation de la causalité de Granger du signal 1 vers le signal 2 dans le domaine fréquentiel. On note que ces fenêtres contiennent une ligne rouge représentant le seuil statistique obtenu avec 1000 permutations entre les signaux du groupe 1 et du groupe 2 (on a pris le 95ème percentile de la distribution ainsi obtenue comme valeur seuil). Les deux fenêtres non numérotées situées sur la dernière ligne représentent les résultats des critères objectifs (AIC à gauche, BIC à droite) : le comportement des critères objectifs est cohérent avec celui observé précédemment et l'ordre optimal des modèles autorégressifs de cette simulation se situe autour de 10.



**Figure 3-14** Evolution de l'estimation de la causalité de Granger en fonction de l'ordre du modèle autorégressif (de 1 à 50). Chaque cadre est numéroté avec l'ordre du modèle qui lui correspond. Cadre vert : Valeur du critère AIC en fonction de l'ordre du modèle. Cadre orange : Valeur du critère BIC en fonction de l'ordre du modèle.

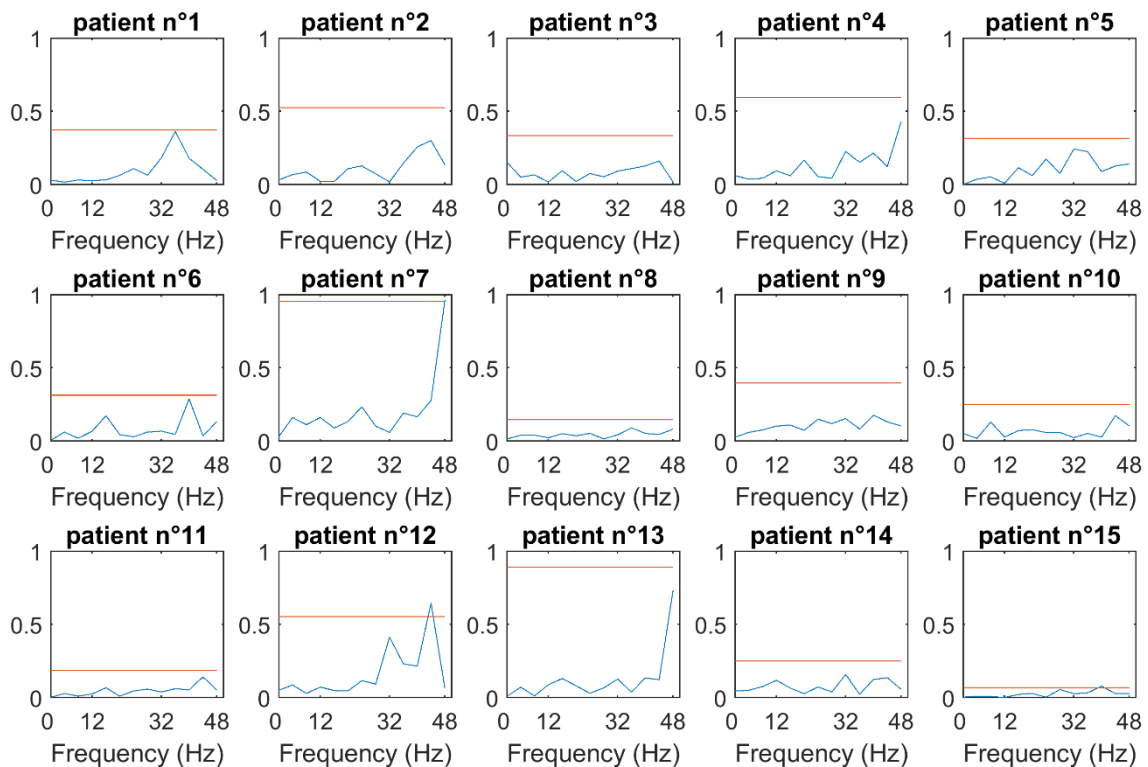
On observe que pour des ordres de modèles inférieurs à l'ordre optimal, l'estimation de la causalité de Granger est faible et peu précise (on attend une causalité entre les bornes 12 Hz et 30 Hz). Pour des ordres de modèles proches de la valeur optimale, l'estimation de la GC est correcte : significative entre les bornes attendues, avec une faible variabilité et une force suffisante. L'augmentation de l'ordre du modèle (à partir de  $p = 15$ ) semble modifier la variabilité de l'estimation de la causalité de Granger dans la bande  $\beta$  : on observe des pics et des vallées dans le spectre fréquentiel de la GC. De plus, conformément au résultat présenté précédemment, le seuil de significativité obtenu avec des permutations augmente de manière proportionnelle avec l'ordre du modèle. Dans le cadre de signaux simulés, cette augmentation n'est pas problématique puisque le rapport signal/bruit est fort et on sait quelles sont les bandes de fréquence qui contiennent l'information de connectivité effective. En revanche, on peut imaginer que dans le cadre de l'étude des signaux expérimentaux, l'augmentation artificielle de l'ordre du modèle autorégressif choisi peut induire des variations importantes dans les profils de connectivité et altérer la détection de la significativité des résultats. On peut noter qu'il est possible d'explorer visuellement la qualité des modèles autorégressifs avec les outils classiques d'évaluation des modèles : q-q plots, distance de Cook, graphique des résidus (Anscombe, 1973). Bien qu'il apparaisse impossible de réaliser cette évaluation pour tous les modèles et tous les sujets, une évaluation de certains modèles pris au hasard permet de renseigner sur la qualité globale des modélisations et la pertinence des résultats obtenus.

*Peut-on extraire des valeurs de délais des signaux expérimentaux en employant les ordres de modèles déterminés à partir des critères objectifs ?*

La mesure de la connectivité effective sur les signaux expérimentaux disponibles dans la base de données de l'article 2 (et ré-échantillonnés à 100 Hz) a été réalisée en tenant compte des résultats issus des explorations des signaux simulés et de l'objectif d'extraire une valeur en millisecondes du délai entre un signal EEG et un signal EMG (ou inversement). Ainsi, nous

avons calculé la causalité de Granger et la cohérence partielle dirigée dans le domaine fréquentiel (uniquement pour un ordre de modèle  $p = 25$  initialement) entre le signal EEG spécifique à chaque sujet identifié dans l'article 2 et les EMG des quatre muscles. Les statistiques individuelles pour ces deux mesures ont été obtenues en suivant la méthode employée pour les signaux simulés : nous avons réalisé 1000 permutations entre les groupes de signaux (EEG et EMG) et nous avons extrait la valeur seuil comme étant le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution obtenue (Theiler et al., 1992). Cette approche permet de détecter les plages de fréquence où la connectivité effective est significative à l'échelle de l'individu afin de proposer une mesure du délai séparant les deux signaux respectant la condition de calcul présentée précédemment : l'estimation du délai entre deux signaux peut se faire à partir de la pente de la droite reliant la phase et la fréquence tracée entre des points dont la connectivité est significative (Halliday et al., 1998). Il est donc possible d'obtenir le délai entre les signaux étudiés accompagné d'une mesure de son incertitude et de sa variance, reflété par la droite de régression et le  $r^2$  associé. De la même manière que la mesure de connectivité effective entre deux signaux simulés, il est possible de simuler la mesure du délai entre les signaux partageant des composantes fréquentielles communes et en fixant ce délai puis d'appliquer la méthode de la pente de la droite de régression reliant la phase et la fréquence. Bien que les résultats sur les signaux simulés soulèvent certaines questions quant à l'interprétation des valeurs de délai obtenues (il n'y a pas une concordance parfaite entre le délai induit entre les signaux et celui mesuré (Witham et al., 2010)), il apparaît à l'issue de cette simulation que la condition de significativité de la connectivité est importante dans l'estimation du délai. En effet, si on réduit le nombre de points inclus dans la régression, il y a une surestimation du délai.

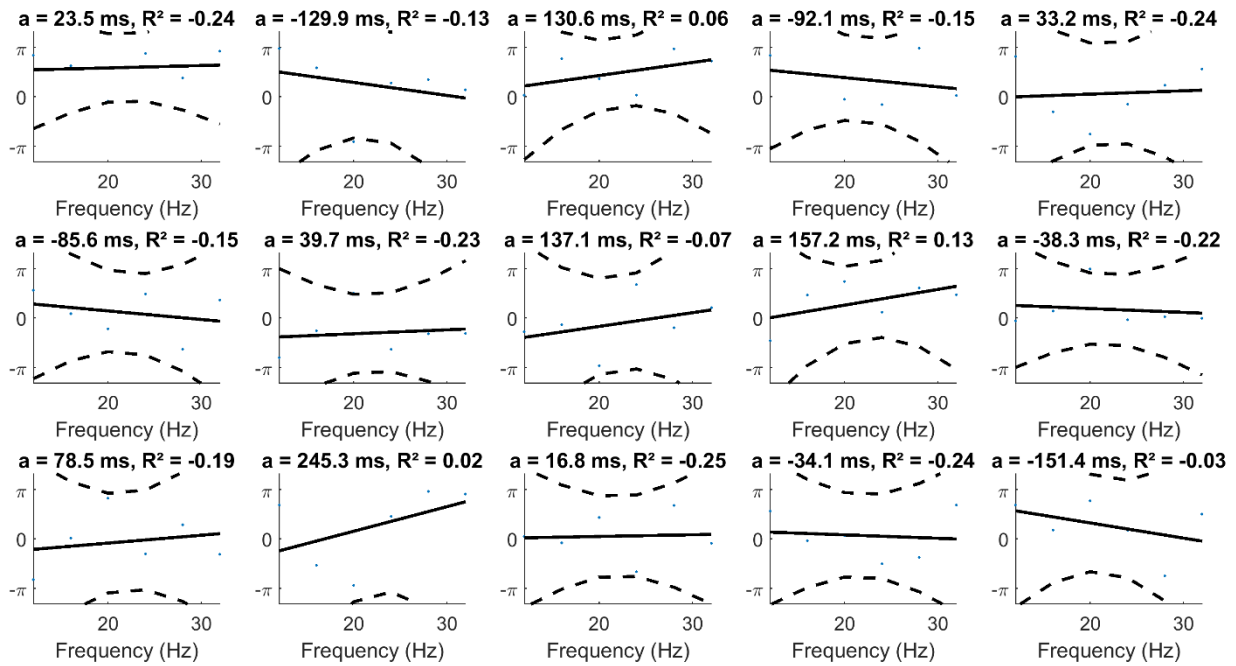
Les résultats de PDC et de GC obtenus avec  $p = 25$  sur les signaux expérimentaux sont tous similaires, que l'on considère les patients ou les sujets sains, le sens EEG  $\rightarrow$  EMG ou EMG  $\rightarrow$  EEG, ou encore les différentes associations de sources de signaux possibles. Un exemple



**Figure 3-15** Résultats individuels de l'application du calcul de la PDC avec un modèle autorégressif d'ordre 25 aux signaux expérimentaux issus de l'étude 2. L'analyse est réalisée dans le sens EEG vers EMG à partir des signaux du TB.

caractéristique de ces résultats est présenté dans la figure 3.15. La PDC (dont la valeur est bornée entre 0 et 1) obtenue pour chacun des 15 patients est représentée en fonction de la fréquence pour le muscle agoniste du mouvement d'extension du coude (TB) dans le sens EEG vers EMG.

Comme indiqué précédemment, la ligne rouge représente le seuil de significativité issu des permutations. Le résultat principal qui se retrouve dans toutes les analyses est que les mesures de connectivité effective ne sont jamais significatives à l'exception de deux ou trois points sur l'ensemble des mesures. On note également la présence de deux comportements différents dans ces résultats : certaines mesures ont un profil globalement plat (e.g., patient n°10) et un seuil statistique associé bas tandis que d'autres présentent une brusque augmentation dans la bande  $\gamma$  et un seuil statistique associé élevé (e.g., patient n°7). Cette différence de comportement reste



**Figure 3-16** Résultats individuels de l'estimation de délai entre les signaux à partir des analyses de PDC de la figure 3.15. Le délai est donné en millisecondes et chaque droite de régression est représentée avec son intervalle de confiance à 95%.

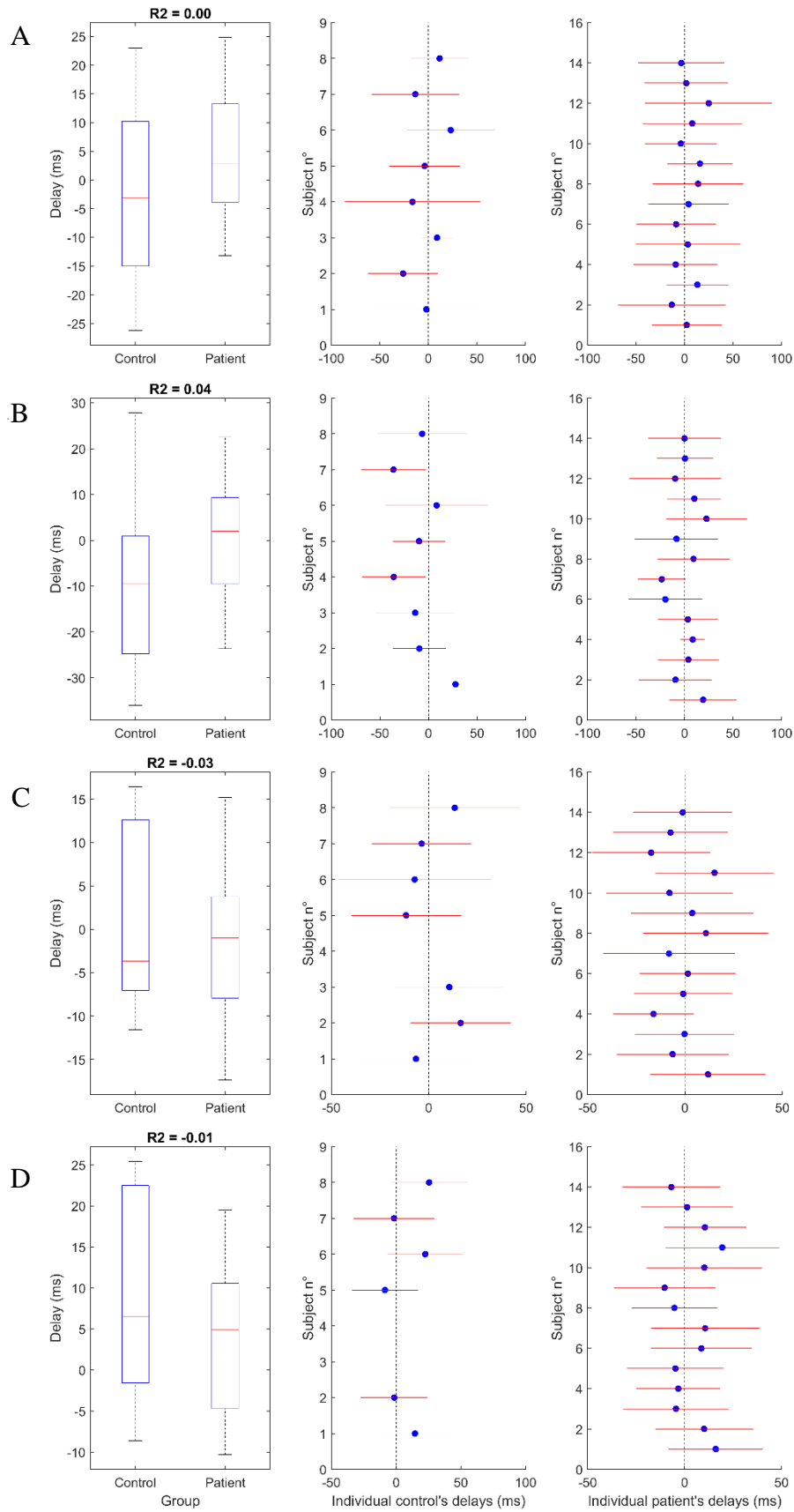
aujourd'hui inexplicée. Malgré l'absence de plage de fréquences significatives dans les mesures de connectivité effective, nous avons tracé les droites de régression entre la phase et les fréquences d'intérêt (bande  $\beta$ , représentée par 6 points dans le cadre où  $p = 25$ ). Ces résultats sont présentés dans la figure 3.16, qui correspond exactement aux données présentes dans la figure 3.15 (patients, sens de communication analysé, signaux pris en compte).

Les phases sont représentées de  $-\pi$  à  $\pi$  en fonction de la fréquence et les droites de régression ainsi que leurs intervalles de confiance ont été tracés. Pour chaque sujet (suivant la numérotation de la figure 3.15), la valeur de la pente de la droite est exprimée en millisecondes et le coefficient de régression est donné. On observe une grande variabilité interindividuelle à la fois dans les valeurs absolues de pentes et les signes de ces pentes. On note également la très faible qualité de ces régressions et la taille très importante des intervalles de confiance qui leur sont associés. De la même manière que les résultats observés sur la PDC et la GC, cette figure est caractéristique des résultats obtenus parmi tous les sujets et pour toutes les conditions. Parmi

les résultats qui ne sont pas représentés ici, on relève que les estimations de connectivité effective et de délais par la PDC ou la GC ne donnent pas strictement les mêmes résultats, suggérant que conditions d'application des deux méthodes n'ont pas été respectées (que ce soit à cause des signaux expérimentaux ou du choix des paramètres).

*Est-ce que l'augmentation de l'ordre du modèle permet une meilleure estimation de la causalité ?*

Afin d'aller plus loin dans l'exploitation de la PDC et de la GC dans le domaine fréquentiel pour les signaux expérimentaux, nous avons répété les calculs en augmentant l'ordre des modèles autorégressifs successivement entre 50, 75 et 100 en accord avec la littérature. Les résultats obtenus avec ces différents ordres de modèles autorégressifs sont similaires à ceux obtenus avec  $p = 25$ . Les résultats individuels de PDC et de GC ne sont pas significatifs et présentent toujours les mêmes comportements (i.e., soit des profils plats soit des profils avec une augmentation brusque de la mesure de connectivité effective en  $\gamma$ ) tandis que les estimations de délais à partir des graphes phase-fréquence sont toujours aussi aléatoires et peu conservés en fonction de la méthode de calcul ou de l'ordre du modèle. Les résultats de l'analyse de second niveau (i.e., de comparaison des sujets sains et des patients) sont présentés dans la figure 3.17 pour les ordres de modèles 25, 50, 75 et 100 (respectivement de A à D). On a comparé les estimations de délais exprimés en millisecondes du signal EEG vers le signal EMG de l'agoniste pour le groupe (colonne de gauche), les sujets sains (colonne du milieu) et les patients (colonne de droite) pour les ordres. Les données individuelles sont représentées avec les intervalles de confiance (barres rouges) autour de la pente des droites de régression (points bleus). On observe la grande disparité des résultats au niveau individuel : les délais mesurés avec un ordre donné ne se retrouvent pas avec les autres ordres.



**Figure 3-17** Résultat des analyses de second niveau (colonne de gauche) et de premier niveau (colonnes du milieu et de droite) sur l'estimation du délai à partir de la PDC en fonction de l'ordre du modèle (respectivement 25, 50, 75 et 100 de A à D).



Conformément aux résultats simulés, on observe que l'augmentation de l'ordre du modèle réduit en moyenne le délai estimé. On note également que pour l'ordre 100, il manque deux estimations de délais pour les sujets sains. Ce phénomène s'explique par la combinaison de l'ordre du modèle et du ré-échantillonnage des signaux. En effet, afin de réduire le temps de calcul et augmenter la précision fréquentielle des analyses, les signaux ont été ré-échantillonnés à 100 Hz ce qui signifie que des signaux durant moins d'une seconde contiennent moins de 100 points. Or, il faut que le signal contienne au moins autant de points que l'ordre du modèle sans quoi le calcul de la matrice des coefficients du modèle est impossible. Ce même problème a été rencontré pour des ordres inférieurs lorsque nous avons cherché à faire un parallèle entre cette analyse de connectivité effective et la connectivité fonctionnelle abordée dans l'étude 2. Pour rappel, nous avons divisé les mouvements enregistrés en une phase d'accélération et une phase de décélération afin d'intégrer une première notion d'analyse dynamique de la connectivité à nos résultats. L'objectif ici est le même : proposer une analyse différenciée de la connectivité effective entre les phases d'accélération et les phases de décélération en conservant les paramètres exploités précédemment (i.e. les mesures de GC et PDC dans le domaine fréquentiel pour les 4 ordres de modèles autorégressifs prédéfinis). Les résultats de cette analyse pseudo-dynamique sont encore moins pertinents que ceux sur les signaux complets puisqu'en plus de l'absence de significativité au niveau individuel, la réduction de la longueur des signaux entraîne de nombreuses impossibilités de calcul de la PDC ou de la GC.

A l'observation des différents résultats obtenus sur les signaux simulés et expérimentaux, ainsi qu'aux difficultés méthodologiques rencontrées dans l'analyse des signaux expérimentaux procédant en une impossibilité d'interprétation, nous avons cherché à passer outre la modélisation par modèles autorégressifs et la sélection de l'ordre qu'elle impose.

### *3.4.4. Orientation du calcul de la connectivité effective vers le domaine temps-fréquence*

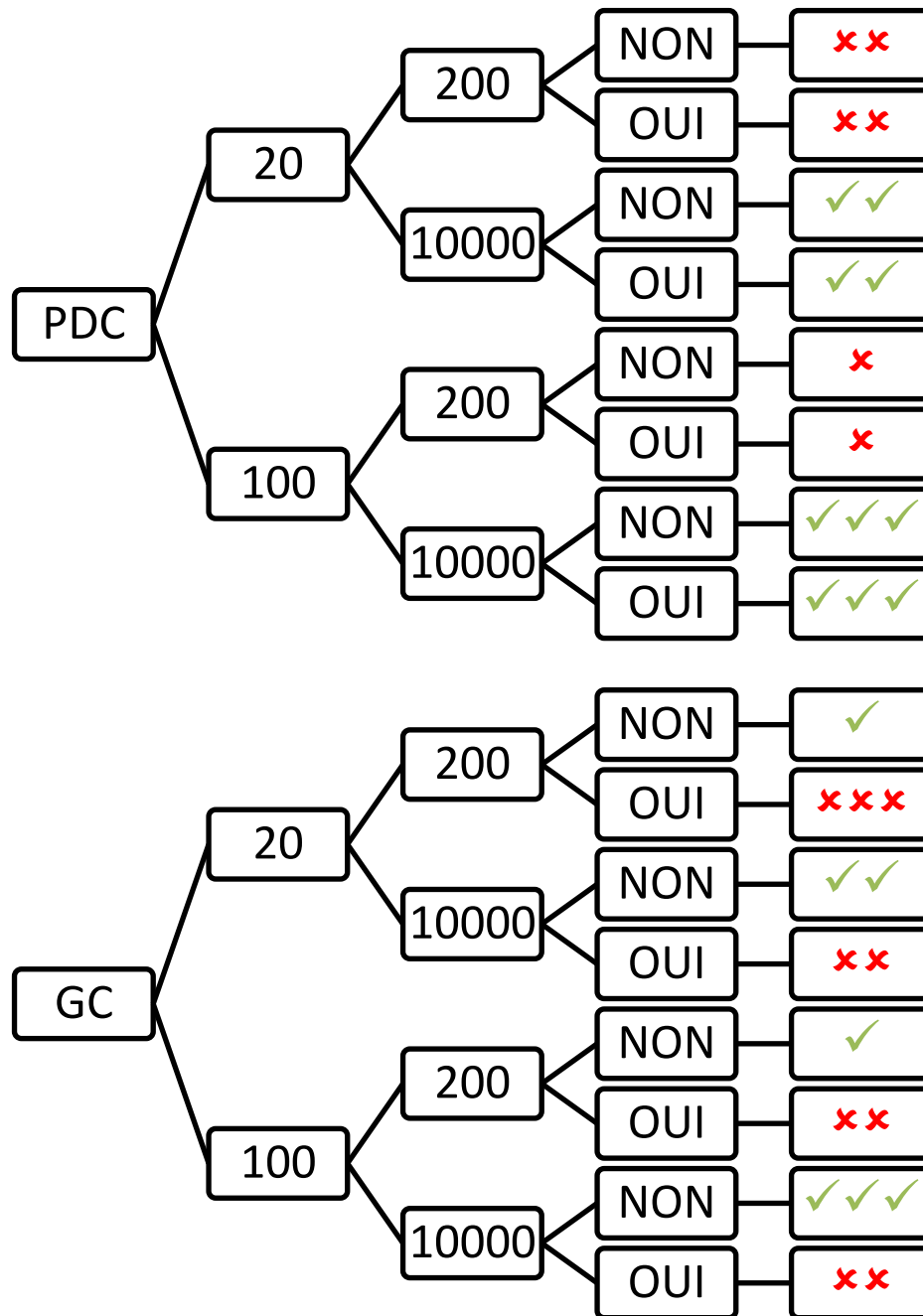
Les résultats précédents ont été obtenus en utilisant des fonctions issues de la MVGC toolbox (Barnett & Seth, 2014) pour la GC et des codes gracieusement fournis par Mathieu Bourguignon pour la PDC. Ces deux sources d'outils de calcul de la connectivité effective permettent de la mesurer dans le domaine temporel et de produire l'analyse statistique asymptotique associée.

*Quels paramètres employer dans les analyses de connectivité dans le domaine fréquentiel ?*

Parallèlement aux différents essais menés sur l'ordre des modèles autorégressifs employés dans la MVGC toolbox et les codes de Mathieu Bourguignon, nous avons également cherché à caractériser l'impact de plusieurs paramètres sur les mesures de connectivité effective dans le domaine fréquentiel. Ainsi, toujours sur les conseils de Mathieu Bourguignon et en échangeant avec Germain Garcia (électronicien à l'Insa et spécialiste de l'automatisation des systèmes), nous avons testé sur des signaux simulés l'influence du nombre d'essais pris en compte dans l'analyse, le nombre de points dans les signaux (i.e., la durée de l'enregistrement) et la différence de magnitude entre les signaux (i.e., l'unité d'enregistrement des signaux, volts ou millivolts). Tous ces paramètres ont été testés en regard de l'ordre des modèles régressifs : pour chaque combinaison de paramètres, on a fait varier l'ordre des modèles pour observer les variations induites dans l'estimation de la connectivité effective. Les signaux simulés sont échantillonnés à 100 Hz, le nombre d'essais pris en compte est soit 20 soit 100, le nombre de points dans les signaux est soit 200 soit 10000 (i.e. respectivement 2 secondes et 100 secondes) et la différence de magnitude est soit nulle soit de  $10^6$  (i.e. respectivement des signaux enregistrés dans la même unité [volts] et des signaux enregistrés avec des unités différentes

[volts et millivolts]). Les résultats qualitatifs de ces différentes simulations sont présentés dans la figure 3.18 pour la GC et la PDC.

Le premier niveau de différenciation est lié au nombre de signaux simulés considérés, le deuxième est lié au nombre de points dans les signaux et le troisième est lié à la présence ou



**Figure 3-18** Diagrammes d'évaluation subjective de la qualité des analyses de connectivité effective (PDC en haut, GC en bas) en fonction du nombre de signaux simulés (premier niveau), du nombre de points dans les signaux (deuxième niveau) et l'équivalence de l'ordre de grandeur de l'amplitude des signaux (troisième niveau).

l'absence de différence de magnitude entre les signaux. Le paramètre le plus important qui émerge de cette simulation est le nombre de points disponibles dans les signaux. En effet, plus il y a de points dans les signaux, plus les modèles autorégressifs sont estimés précisément et moins ils induisent de variance dans le calcul de la connectivité effective. On note également que la différence de magnitude est délétère pour le calcul de la GC alors qu'elle n'a pas d'effet sur la PDC. Ce résultat peut s'expliquer par la présence d'une étape de normalisation des signaux dans le calcul de la PDC et qui n'est pas présent dans la MVGC toolbox. Enfin, le nombre de signaux considérés dans les simulations influe assez peu les mesures de connectivité effective dans ces deux approches : les estimations à partir de 100 signaux sont d'une qualité légèrement supérieure. Enfin, les analyses statistiques asymptotiques réalisées sur ces estimations sont sensibles au nombre de points dans les signaux et ne semblent pas affectées par le nombre de signaux disponibles.

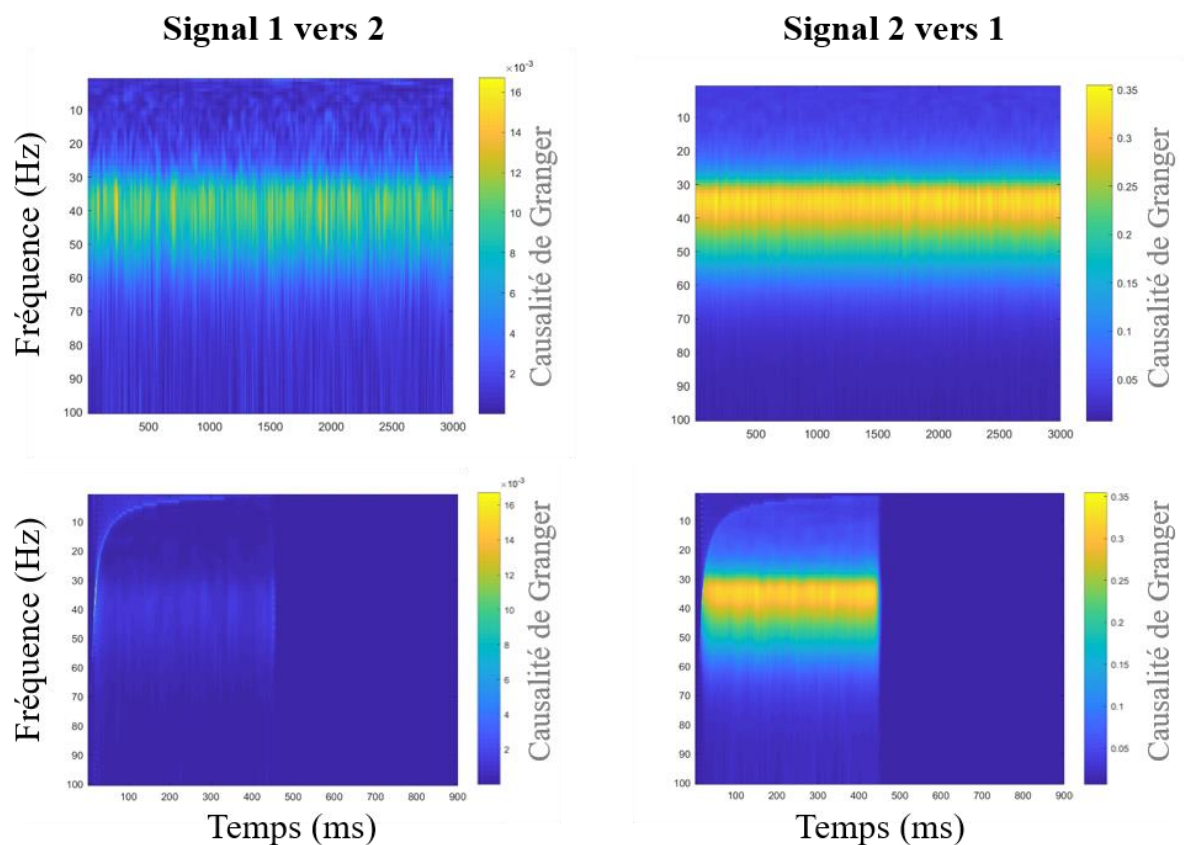
#### *Evaluation de l'analyse temps-fréquence de la connectivité sur des signaux simulés*

Compte tenu des difficultés mises en évidence dans l'estimation des mesures de connectivité dans le domaine fréquentiel par une approche paramétrique (i.e., faisant intervenir la détermination de paramètres de modèles autorégressifs), nous avons fait le choix d'adopter la méthode non paramétrique proposée par Dhamala et al. (Dhamala et al., 2008) et qui est implémentée directement dans la toolbox fieldtrip. Pour rappel, l'approche non paramétrique repose sur l'obtention de la matrice de transfert et les matrices des résidus des modèles par une factorisation des matrices issues des spectres des signaux. En plus de s'affranchir de la sélection de l'ordre des modèles autorégressifs, cette méthode a pour caractéristique d'être applicable sans transformation au domaine temps-fréquence, ce qui signifie que l'analyse de la dynamique de la connectivité effective est réalisable sur la base des résultats issus des graphiques de fieldtrip. Cette solution apparaît comme étant le meilleur compromis entre les objectifs de ce travail et la facilité de mise en œuvre des calculs. On peut cependant anticiper une des difficultés

qui peut émerger de ce choix : la détermination des éléments de calculs de la GC et de la PDC sans passer par un modèle autorégressif limite l'estimation du délai entre les signaux considérés puisque l'accès à la matrice des coefficients des modèles n'est plus possible.

De la même manière que lors de l'approche paramétrique de la connectivité effective, nous avons évalué les performances de l'approche non paramétrique sur des signaux simulés : nous avons calculé la causalité de Granger pour les différents modèles présentés précédemment (modèles 1 à 3).

Le modèle 1 est composé de deux signaux, le signal 2 ayant une influence sur le signal 1 dans une bande de fréquence proche de la bande  $\beta$  (entre 35 et 40 Hz) dont la dynamique peut être

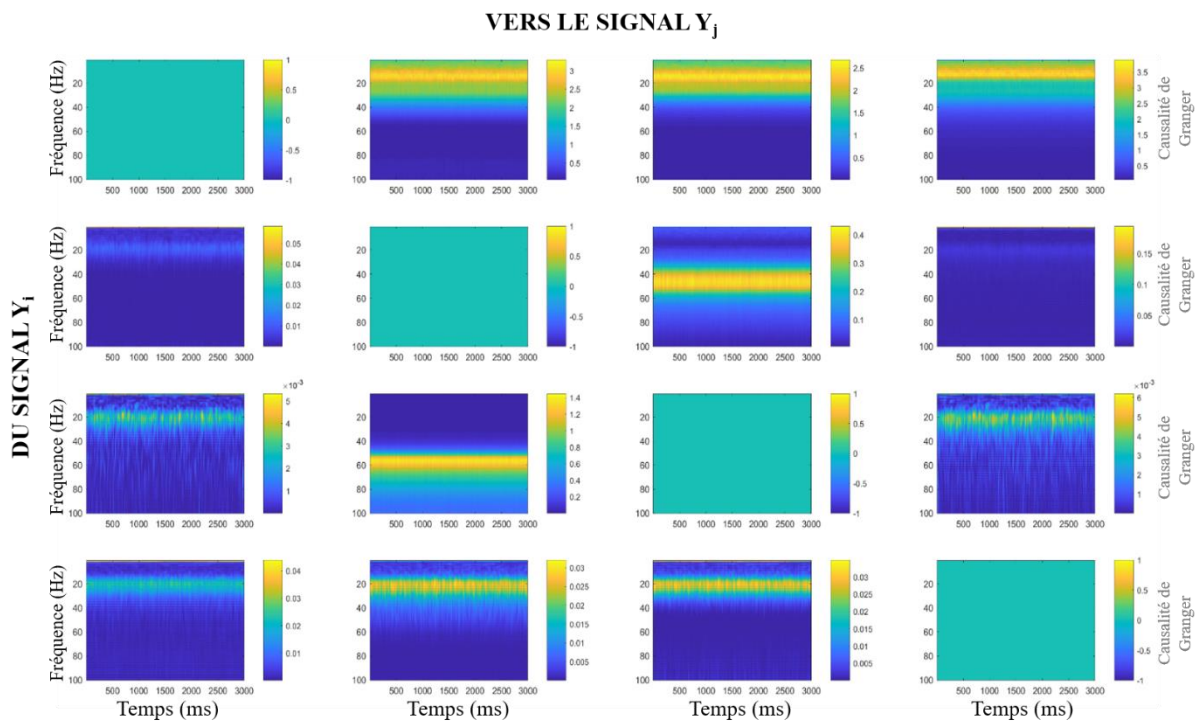


**Figure 3-19** Mesures de causalité de Granger du modèle 1 dans le domaine temps-fréquence. Ligne du haut : influence constante du signal 2 sur le signal 1 ( $C = \text{constante}$ ). Ligne du bas : influence du signal 2 sur le signal 1 discontinue ( $C = 0$  pour  $t > 450$  ms).

modifiée par l'expérimentateur. Les résultats de l'analyse de causalité de Granger du modèle 1 sont présentés dans la figure 3.19. La première ligne correspond à une influence continue du signal 2 vers le signal 1 tandis que la seconde ligne correspond à une influence de durée limitée.

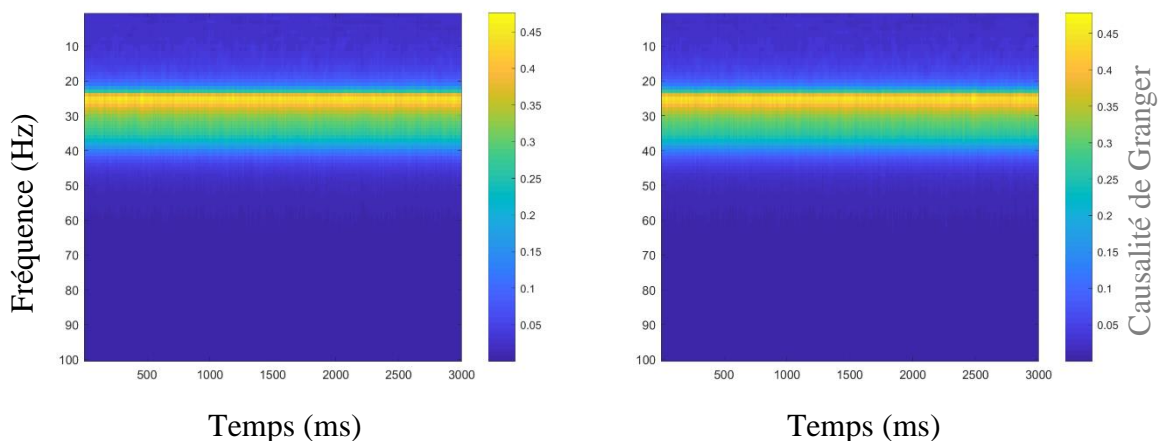
Les résultats de connectivité effective du modèle 1 sont en accord avec la construction du modèle : il n'y a pas de causalité de Granger du signal 1 vers le signal 2 et celle qui est significative entre le signal 2 et le signal 1 respecte la dynamique implémentée dans le modèle. Ainsi, l'approche non paramétrique proposée par fieldtrip permet d'extraire la dynamique de la connectivité effective dans une bande fréquence donnée à partir d'une paire de signaux simulés.

Le modèle 2 est composé de 4 signaux ayant des influences variées les uns sur les autres (cf. figure 3.10). Les résultats de connectivité effective de ce modèle sont présentés dans la figure 3.20.



**Figure 3-20** Matrice de mesures de causalité de Granger dans le domaine temps-fréquence pour le modèle 2. Chaque carte représente la causalité mesurée du signal en ligne vers le signal en colonne.

On observe sur la première ligne la forte causalité de Granger exercée par le signal 1 sur les trois autres signaux, causalité directe sur les signaux 2 et 4 et indirecte sur le signal 3 (valeur de causalité de Granger légèrement inférieure). On note également les influences respectives des signaux 2 et 3 à des fréquences différentes, qui sont représentatives de la différence des composantes de chacun des signaux dans l'équation implémentée dans le modèle. On peut aussi observer la rémanence de l'influence du signal 4 sur les signaux 2 et 3 qui est un artefact (le signal 4 n'a pas d'influence sur les autres signaux selon l'écriture du modèle). Ce dernier résultat attire l'attention sur l'importance de l'analyse statistique à mettre en place suite aux analyses de connectivité effective pour limiter la détection de faux positifs, surtout si un des sens de causalité a une valeur très élevée. La mesure d'une connectivité effective importante du signal 1 vers le signal 3 attire l'attention sur une des limites les plus importantes de ces analyses de connectivité effective : comment faire la différence entre une influence directe et une influence indirecte et quel crédit apporter à une analyse qui prend en compte peu de sources de signaux par rapport à la diversité de sources présentes en réalité. Ce dernier point sera abordé dans un chapitre ultérieur mais on peut noter que l'approche paramétrique (non représentée ici) du même modèle ne fait pas ressortir l'influence du signal 1 sur le signal 3 ce qui sous-entend qu'il est possible avec des étapes de prétraitement des données de pallier cette limite

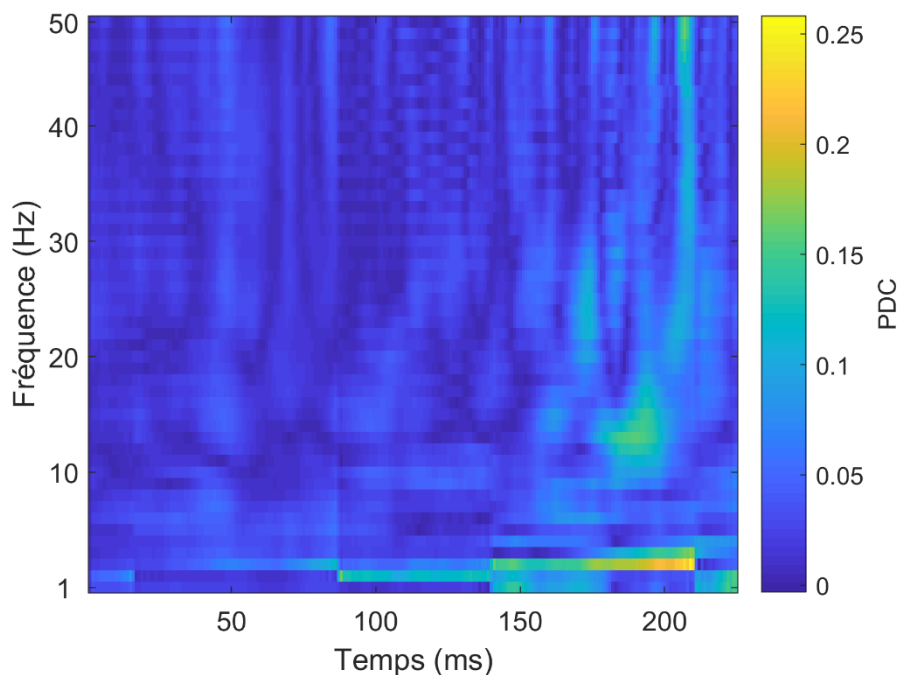


**Figure 3-21** Mesure de causalité de Granger dans le domaine temps-fréquence du signal 1 vers le signal 2 (gauche) et du signal 2 vers le signal 1 (droite).

méthodologique. Globalement, ces résultats montrent que l'approche non paramétrique permet de mettre en évidence des liens de causalité dans un réseau complexe dont les nœuds peuvent être reliés de manière directe ou indirecte. De plus, des interactions dites bidirectionnelles mais réalisées dans des bandes de fréquence différentes peuvent être révélées par cette approche.

A l'inverse, l'analyse de la causalité de Granger du modèle 3, qui contient deux signaux ayant une influence mutuelle dans la même bande de fréquence, dans le domaine temps-fréquence ne permet pas de différencier les deux influences, comme le présente la figure 3.21.

Ainsi, le choix de la méthode d'analyse de la connectivité effective des signaux expérimentaux est arrêté sur les outils proposés par fieldtrip : une décomposition spectrale de signaux permettant d'extraire les éléments nécessaires au calcul de la causalité de Granger et de la cohérence partielle dirigée dans le domaine temps-fréquence. Un résultat caractéristique de cette mesure est présenté dans la figure 3.22 : la carte temps-fréquence de PDC obtenue pour un sujet sain représentant l'influence de l'EEG sur l'EMG du muscle agoniste.



**Figure 3-22** Carte temps-fréquence de la PDC calculée sur les signaux expérimentaux. Pour un sujet sain, on a représenté la PDC allant de l'EEG vers l'EMG du TB.



### 3.4.5. *Etablissement de la méthode statistique pour les analyses de premier niveau*

La principale question qui subsiste à la suite du choix méthodologique du calcul de la connectivité effective est la question de l'analyse statistique des cartes temps-fréquence. En effet, avant de procéder aux analyses de groupes et déterminer de possibles différences dans l'évolution de la dynamique de la connectivité effective entre les sujets sains et les patients (i.e. réaliser des analyses de second niveau), il faut extraire les régions significatives des cartes temps-fréquence pour tous les individus. Cette différenciation entre analyses du premier niveau et du second niveau est un élément incontournable des études menées en neuroimagerie, toutes les toolbox habituelles (EEGlab, fieldtrip, SPM, brainstorm...) permettant de réaliser ces deux niveaux d'analyse (Gläscher, 2009; Oostenveld et al., 2010).

Dans le cadre de la connectivité effective et notamment de l'analyse de la causalité de Granger, l'analyse statistique de premier niveau dépend de la méthode de calcul de la causalité : la distribution de la causalité de Granger calculée dans le domaine temporel suit une loi du  $\chi^2$  ce qui signifie que des analyses asymptotiques sont possibles (Granger, 1969). En revanche, il n'existe pas de distribution connue pour les mesures de connectivité effective réalisées dans le domaine fréquentiel selon l'approche non paramétrique (Barnett & Seth, 2014), ce qui signifie que les analyses statistiques dites classiques ne sont pas réalisables. Il faut donc être en capacité d'estimer la distribution des valeurs de la connectivité à partir des données afin de tester la significativité de ces valeurs par rapport à l'hypothèse nulle ou déterminer des différences entre des conditions. Il existe une manière empirique de déterminer cette distribution : la création d'un jeu de données de substitution (*surrogate data*) en se basant sur les propriétés des données expérimentales (Efron, 1982).

On peut isoler deux méthodes de création de ce jeu de données de substitution : les permutations (ou bootstrap) et la randomisation des phases des signaux. La méthode des permutations (Efron, 1982) repose sur un grand nombre (au moins 1000) de répétitions de l'estimation des valeurs de connectivité effective suite à la permutation des signaux d'une source de signal à l'autre. Ainsi, chaque itération du calcul de la connectivité effective se fait sur des groupes de signaux dont la causalité est normalement détruite et on sauvegarde les valeurs obtenues dans une distribution qui représente les valeurs de connectivité obtenue sous l'hypothèse nulle d'une absence de connectivité. On peut extraire de cette distribution un seuil statistique que l'on peut appliquer aux cartes temps-fréquence, un intervalle de confiance autour de cette valeur, ou encore proposer des tests statistiques tels que des ANOVA ou des tests de Student.

L'autre méthode de génération de données de substitution se repose sur une randomisation des phases des signaux obtenues en prenant l'argument des valeurs de connectivité tout en conservant les amplitudes intactes, contrairement à la méthode des permutations simples. Cette méthode, proposée par Theiler et al. (Theiler et al., 1992) est particulièrement adaptée à la recherche d'une connectivité dans un système dynamique. Afin d'obtenir la distribution qui correspond à l'hypothèse nulle (absence de connectivité), on calcule la FFT des signaux dont on extrait phase puis on remplace cette phase par une matrice aléatoire de phases tirées entre  $-\pi$  et  $\pi$  et enfin, on applique la transformée inverse de Fourier pour retrouver des signaux définis dans le domaine réel. Cet algorithme de création de données de substitution est répété un grand nombre de fois (au moins 1000) et les signaux qui en résultent sont utilisés pour déterminer la distribution de la connectivité sous l'hypothèse nulle. Cette distribution est employée pour déterminer le seuil statistique à appliquer sur les cartes temps-fréquence : on extrait le 95<sup>ème</sup> percentile de cette distribution qui est donc l'équivalent d'une p-value.

Ces deux méthodes ont été implémentées pour tester à la fois des données simulées et des données expérimentales et décider de la méthode statistique à appliquer dans la suite de ce

travail. Les données de connectivité fonctionnelle ont été également incluses dans ces simulations afin de comparer les seuils obtenus par des données de substitutions et les statistiques asymptotiques. De plus, nous avons testé différentes valeurs de seuils afin de choisir le meilleur compromis entre significativité et conservation des données pertinentes : les cartes temps-fréquence obtenues en utilisant la médiane, le 90<sup>ème</sup> percentile, le 95<sup>ème</sup> percentile, le 99<sup>ème</sup> percentile et le maximum des distributions générées par les données de substitution ont été comparées.

Les cartes temps-fréquence de connectivité fonctionnelle (cohérence) montrent que les seuils construits à partir du 99<sup>ème</sup> percentile et du maximum des distributions sont trop sévères, que ce soit pour la randomisation de phase ou la permutation. A l'inverse, la sélection d'un seuil correspondant à la médiane des distributions n'est pas assez spécifique et fait apparaître de nombreux faux positifs sur les cartes de cohérence. Les cartes temps-fréquence de cohérence obtenues avec les seuils 90<sup>ème</sup> percentile et 95<sup>ème</sup> percentile sont proches des cartes issues de l'analyse statistique asymptotique proposée par Bigot, sans montrer de différence qualitative entre les deux méthodes de création des données de substitutions. Ainsi, nous faisons le choix de conserver le seuil classique du 95<sup>ème</sup> percentile qui correspond généralement à une p-value de 0,05 pour la suite des analyses pour les deux sources de *surrogate data*.

L'analyse des cartes temps-fréquence de la connectivité effective (GC et PDC) basées sur le 95<sup>ème</sup> percentile des distributions révèle que les seuils issus de la permutation des signaux sont moins conservateurs que ceux issus de la randomisation de phase. En effet, que l'on étudie une connectivité effective de faible ou forte intensité, les cartes temps-fréquence issues de la permutation des signaux présentent plus de points situés au-dessus du seuil. Cependant, ces points ne peuvent pas être considérés comme des faux positifs puisqu'ils font partie des régions où on attend une connectivité effective significative selon l'implémentation des modèles. Ainsi, nous retenons les données de substitution issues des permutations pour la suite du travail

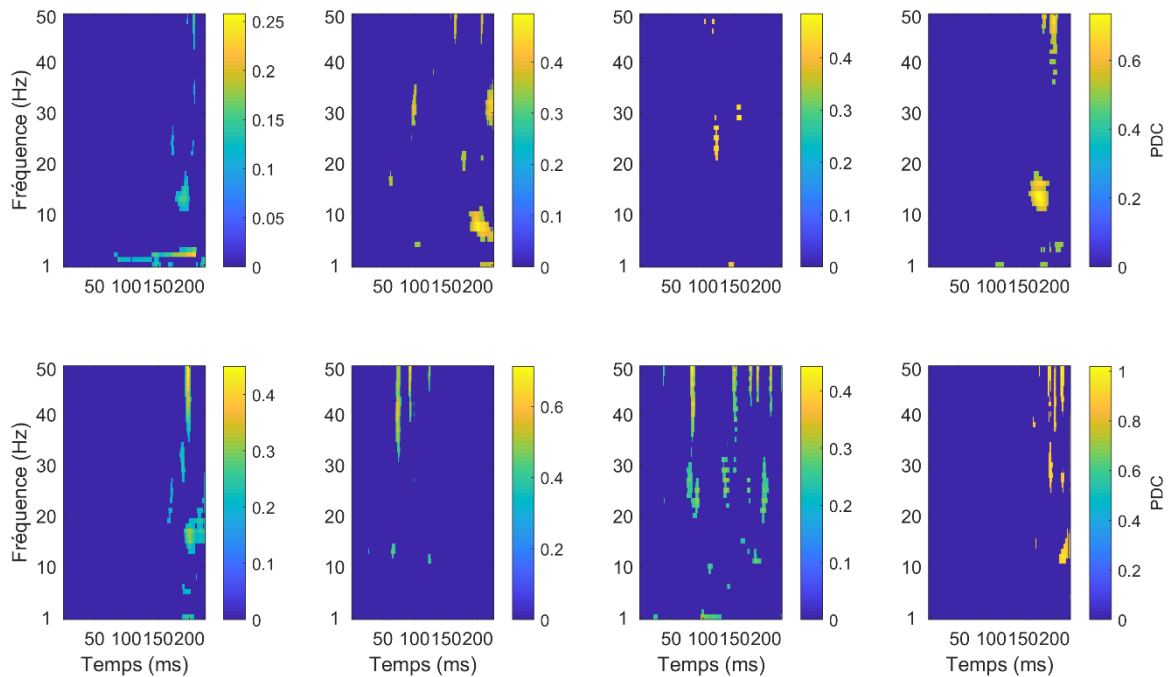
puisqu'elles représentent le meilleur compromis entre rigueur statistique et conservation des données.

Il est important de noter que ces analyses statistiques ne s'appliquent qu'à la détermination des points significatifs dans une carte temps-fréquence. Toute comparaison point-par-point dans le temps nécessite une correction supplémentaire comme il a été proposé dans la troisième contribution expérimentale (une correction par FDR associée à une correction par clusters (Castelhano et al., 2017)).

### *3.4.6. Premiers résultats de l'analyse de second niveau*

Au fur et à mesure des parties précédentes, nous avons répondu aux principales questions qui se sont posées dans le développement de la méthode de calcul de la connectivité effective dans le cadre de nos objectifs et de nos conditions expérimentales : le choix du domaine d'analyse, le choix de l'analyse statistique de premier niveau, le choix des toolbox et des paramètres associés. On peut désormais appliquer la méthode retenue sur les données expérimentales issues de la deuxième contribution : les enregistrements EEG (une électrode par sujets) et EMG (muscles agoniste et antagonistes) de sujets sains et de patients AVC impliqués dans une tâche d'extension du coude.

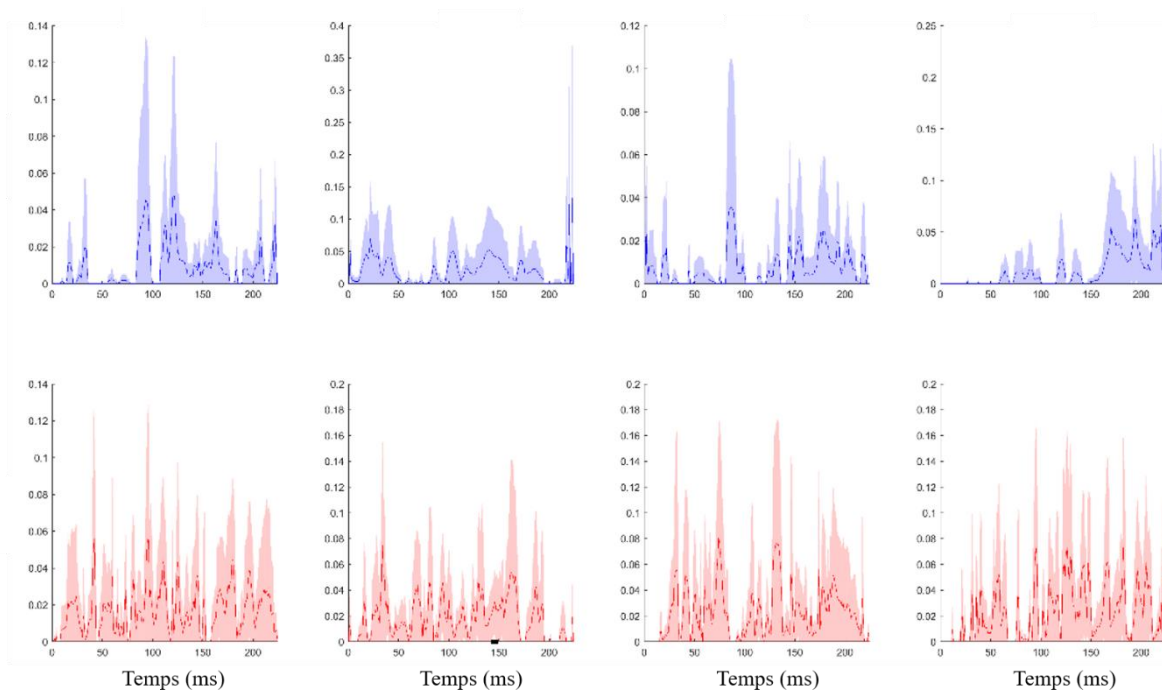
La figure 3.23 présente les résultats individuels de l'analyse de la PDC dans le domaine temps-fréquence chez les sujets sains ( $n=8$ ) pour le muscle agoniste de l'extension du coude (TB) dans le sens EEG  $\rightarrow$  EMG. Il est à noter que cette figure est caractéristique des résultats individuels obtenus pour tous les sujets et pour toutes les méthodes de calcul de la connectivité effective. Les résultats à l'échelle individuelle semblent difficilement exploitables. En effet, les régions significatives de PDC situées dans les fréquences de la bande  $\gamma$  semblent présenter des artéfacts de calcul (points isolés, valeurs aberrantes, zones avec une faible résolution temporelle...). De plus, on observe une absence presque totale de points au-dessus du seuil de significativité dans



**Figure 3-23** Résultats individuels significatifs (issus de permutations) de PDC chez les sujets sains. Les signaux sont ceux émis de l'EEG vers l'EMG du TB.

l'ensemble des cartes, et particulièrement dans la bande  $\beta$ , ce qui apparaît contradictoire avec les cartes temps-fréquence individuelles obtenues avec les mesures de connectivité fonctionnelle. En effet, ces dernières présentent en majorité des zones significatives dans la bande  $\beta$  avec une définition temporelle supérieure à celle employée dans l'analyse de la connectivité effective. On peut expliquer ces résultats peu représentatifs par le nombre réduit d'essais pris en compte dans cette étude (au maximum 20 essais par sujets, (Bastos & Schoffelen, 2016)). En effet, l'étape de factorisation de matrices mise en jeu dans la détermination de la PDC et de la GC nécessite de faire intervenir des outils d'optimisation (factorisation de Cholesky et décomposition QR) qui ont besoin de plus de données pour produire des résultats stables. Il est possible de retrouver ces résultats expérimentaux avec des signaux simulés présentant des caractéristiques telles qu'un faible nombre d'essais, une longueur de signaux réduite ou encore une différence d'amplitude résultant en une impossibilité de convergence des algorithmes de décomposition QR. Etant donné que la tâche motrice proposée dans ce travail a une durée relativement limitée (entre 1 et 3 secondes pour tous les

sujets) et que le taux d'échantillonnage est fixé à 100 Hz afin de limiter les temps de calculs et augmenter la définition fréquentielle, il paraît impossible d'augmenter le nombre de points de chacun des signaux ce qui induit d'avoir plus d'essais dans le protocole pour pouvoir envisager des analyses de connectivité effective réalisées dans des conditions optimales. L'autre point de différence majeure entre les signaux simulés et les signaux expérimentaux est le rapport signal sur bruit disponible dans les signaux (Bastos & Schoffelen, 2016). Bien que l'influence de ce paramètre ait également été testé à partir des signaux simulés, l'extrapolation à des signaux expérimentaux réels, dont le SNR n'est pas constant et dont la non stationnarité n'a pas été entièrement évaluée, s'avère difficile. Pour pallier ce problème, on peut envisager de réaliser une tâche motrice plus contrôlée afin d'augmenter ce rapport et produire des analyses de connectivité effective plus rigoureuses.



**Figure 3.24** Analyses de second niveau de PDC chez les sujets sains (bleu) et les patients AVC (rouge) issue des cartes temps-fréquence individuelles pour les muscles BA, BB, BR et TD de droite à gauche.

Compte tenu de l'aspect préliminaire de ces résultats et malgré l'absence de significativité des mesures de connectivité effective au niveau individuel dans la bande de fréquence  $\beta$ , on peut

représenter les analyses dynamiques de second niveau afin d'observer le comportement de cette connectivité à l'échelle des groupes (figure 3.24) afin de faire le parallèle avec les résultats du chapitre 2. Cette figure, caractéristique des autres résultats de GC et de PDC au niveau des groupes, représente la moyenne de PDC ( $\pm$  son intervalle de confiance à 95%) de l'EEG vers l'EMG pour les sujets sains en haut et les patients en bas et pour les quatre muscles disponibles (de gauche à droite : BA, BB, BR et TB). D'une manière similaire à l'analyse de second niveau présentée dans le chapitre 2, l'analyse statistique de la moyenne versus zéro est représentée par une barre noire sur l'axe des abscisses révélant une différence significative de la PDC du groupe par rapport à zéro. Analogiquement aux résultats de l'analyse de premier niveau, les résultats présentés ici semblent peu exploitables. En effet, on observe une très grande variabilité de PDC quel que soit le groupe considéré et sa haute instabilité dans le temps suggérant que la non-stationnarité des signaux influence beaucoup les résultats. De plus, l'analyse statistique de PDC versus zéro ou testant la différence de PDC entre les groupes ne met pas en valeur de plage temporelle contenant une connectivité effective significative (résultat retrouvé sur les analyses de GC et PSI). Ainsi, en plus des limites présentées précédemment pour le niveau individuel, on peut relever la nécessité de considérer des effectifs plus importants pour limiter la variabilité très importante observée dans les analyses de second niveau.

En conclusion, l'analyse préliminaire de cette base de données sous l'angle de la connectivité effective apparaît donc comme décourageante, malgré l'utilisation des résultats méthodologiques présentés tout au long de ce chapitre. Cependant, le développement des méthodes des mesures de connectivité effective telles que la PDC et la GC qui a été mené dans ce travail ne doit pas rester sans suite. En effet, le succès des analyses des signaux simulés associée à l'optimisation des paramètres pour tel ou tel jeu de données laisse espérer que des signaux expérimentaux acquis en respectant les prérequis mis en évidence dans ce travail (nombre d'essais et de sujets, tâche motrice contrôlée, fenêtre temporelle adaptée...) pourront

être intégrés à une analyse de la dynamique de la connectivité effective. C'est pourquoi, suite à la prise de conscience de la non-éligibilité de la base de données employée jusqu'ici pour les analyses nécessaires à la réalisation de l'objectif de ce travail, nous mettons en place, sous l'impulsion de Celia Delcamp et Joseph Tisseyre, un protocole expérimental visant à produire la meilleure base de données possible pour répondre à notre objectif. Ce protocole, actuellement à l'état de CER, doit commencer en mai 2022 et permettra d'inclure environ 30 sujets sains. Ils réaliseront une série de contractions isométriques et de mouvements isocinétiques d'extension du coude, chaque condition permettant d'analyser 100 essais par sujet, pendant lesquelles seront enregistrées les activités corticales et musculaires par EEG et EMG. En plus de l'augmentation du nombre d'essais et du nombre de sujets, ce protocole présente l'avantage de mettre en parallèle des contractions isométriques et des mouvements volontaires ce qui signifie que l'analyse dynamique de la connectivité effective pourra permettre de mettre en évidence une éventuelle différence entre les deux modalités de contraction dans le contrôle moteur. Une fois cette base de données constituée, il sera possible d'appliquer les codes développés pendant cette thèse pour aller plus loin que les résultats préliminaires présentés dans ce travail. S'ils s'avéraient exploitables, ces résultats préciseraient les résultats obtenus dans la deuxième contribution et permettraient d'avancer sur l'objectif de ce travail en proposant une vision dynamique des échanges d'information ayant lieu pendant le mouvement entre les muscles et le cortex et en ouvrant la voie à l'étude de nouvelles structures du réseau moteur (e.g., prolonger ces analyses aux études cortico-corticales ou intermusculaires). De plus, une telle analyse dynamique représenterait un apport non négligeable à la littérature en levant des interrogations qui ont été formulées par Witham et ses collaborateurs (Witham et al., 2011) sur les difficultés à estimer des délais de communication entre des signaux lorsque les informations vont dans les deux sens simultanément avec la perspective d'aider à différencier les influences spinales des influences corticales dans les signaux EMG. Enfin, l'adaptation de ce nouveau protocole à des



patients AVC, dont la fatigabilité et l'hétérogénéité seraient prises en compte, représenterait une source inédite d'informations sur la dynamique des relations causales entre les muscles et le cortex dans le cadre d'une motricité altérée et compléterait le corpus de connaissances disponibles sur la dynamique des échanges corticaux intra-cérébraux.

## **Quatrième partie**

### **Discussion générale et perspectives**



## **4. Discussion générale et perspectives**

### ***4.1. Synthèse des principaux résultats et apports méthodologiques***

L'objectif principal de ce travail de thèse a été de compléter les connaissances actuelles sur le contrôle de l'activité motrice volontaire en développant l'analyse dynamique des communications intervenant entre différentes structures impliquées dans ce contrôle, à la fois chez des sujets sains et dans des conditions de motricité altérée.

Afin de répondre à cet objectif, nous avons opté pour une avancée progressive dans la complexité des analyses des échanges d'informations, permettant de résoudre petit à petit certains problèmes méthodologiques et de passer peu à peu d'une analyse descriptive à une analyse de causalité. La base de données utilisée pour répondre à ces différents points a été obtenue à partir de sujets sains et de patients AVC chroniques impliqués dans une tâche d'extension du coude sans contrainte spécifique de vitesse ni d'amplitude articulaire et dont les activités musculaires et corticales ont été enregistrées par EMG et EEG.

La principale originalité de ce travail repose sur la nature de la tâche motrice choisie, un mouvement dit écologique induisant une variabilité inter et intra-sujets, associée à son analyse dynamique, nous ayant amené à développer une méthode de normalisation temporelle des signaux électrophysiologiques. En effet, afin de respecter les prérequis à l'analyse de la connectivité fonctionnelle et effective, il s'est avéré nécessaire de transformer les signaux de manière à ce qu'ils partagent suffisamment de caractéristiques communes pour qu'ils soient

inclus dans la même analyse tout en conservant leurs propriétés fréquentielles propres. La méthode de normalisation temporelle appliquée à des signaux simulés et des signaux expérimentaux a démontré son efficacité pour extraire les corrélations dans le domaine temps-fréquence entre deux sources de signaux par rapport à une analyse similaire de cohérence réalisée sans normalisation. Ce résultat a été fondamental pour la poursuite du travail puisqu'il a autorisé les analyses de la dynamique de la connectivité fonctionnelle et effective à partir de la base de données disponible.

Ce verrou méthodologique levé, nous avons pu réaliser les analyses dynamiques de la connectivité fonctionnelle entre des signaux EEG et des signaux EMG grâce à la mesure de la cohérence corticomusculaire et nous avons comparé ces dynamiques entre les sujets sains et les patients AVC. Nous avons émis l'hypothèse que les deux populations expriment une connectivité fonctionnelle significative au cours du temps mais avec des niveaux variables pendant la réalisation de la tâche et que ces variations sont différentes entre les populations. Nous avons montré la présence d'une corrélation entre les activités des muscles et du cortex chez les sujets sains et les patients à quasiment tous les instants du mouvement, interprétée comme un échange d'information constant entre ces structures pendant le mouvement. De plus, nos résultats ont mis en évidence une différence dans les évolutions de cette connectivité entre les sujets sains et les patients spécifique aux muscles antagonistes, laissant suggérer que les altérations de la motricité des patients peuvent être liée à des altérations des échanges entre le cortex et les muscles antagonistes.

Suite à cette mise en évidence de corrélations entre les activités du cortex et des muscles, nous avons proposé d'approfondir le résultat précédent en adoptant cette fois une démarche non plus descriptive mais basée sur la recherche de causalité entre les signaux afin d'établir la dynamique de la hiérarchie des communications ayant lieu entre les structures observées. Une telle approche repose sur des analyses de connectivité effective et permet *in fine* de déterminer les

sens des communications et de proposer des modèles explicatifs des échanges ayant lieu au sein du réseau sensorimoteur pendant un mouvement. La mise en place de ces méthodes dans le contexte de leur analyse dynamique requiert de nombreux choix de paramètres et procédures de traitement. Ainsi, sur la base de signaux simulés, nous avons sélectionné les paramètres optimaux pour les analyses qui seront employées pour répondre à l'objectif principal de ce travail. Si les premiers résultats expérimentaux que nous avons obtenus sont inexploitable, nous avons tout de même mis en place le cadre méthodologique des analyses de connectivité effective qui n'attend donc qu'un jeu de données adapté pour remplir son office.

## ***4.2. Intégration des résultats aux modèles du contrôle moteur existants***

### *4.2.1. L'analyse dynamique de la connectivité fonctionnelle lors de mouvements volontaires*

Le principal résultat expérimental de ce travail se situe dans l'approche dynamique de la cohérence corticomusculaire qui a été adoptée dans l'étude d'un mouvement considéré comme écologique. Nous avons mis en évidence dans l'article 2 la présence d'une connectivité fonctionnelle significative entre le cortex et les muscles pour les sujets sains et les patients. Comme cela a été présenté précédemment, il existe une controverse dans la littérature quant à la présence ou non de cohérence corticomusculaire pendant un mouvement. Les études les plus anciennes ont montré une annulation de cette mesure de connectivité pendant le mouvement (Kilner et al., 1999) tandis que des études plus récentes mettent en évidence une cohérence significative dans le cadre de contractions musculaires dynamiques (Nijhuis et al., 2021; Yoshida et al., 2017). Les résultats obtenus au cours de ce travail sont proches de ceux de ces dernières études et tendent à laisser supposer que les interactions entre le cortex et les muscles

sont maintenues pendant un mouvement. En complément de l'hypothèse associée à la présence de cohérence en amont et en aval du mouvement qui propose que cette synchronisation assure un retour à l'équilibre du système moteur (Baker, 2007), nous pouvons supposer que la présence d'interactions continues entre les différentes structures du réseau moteur permet la réalisation de la tâche motrice. En effet, si la cohérence est majoritairement influencée par les efférences corticales représentant la commande effectrice de l'action (Mima, Matsuoka, et al., 2001), la part associée aux retours sensoriels, qui est difficilement estimable (Y. Yang et al., 2018), ne peut être négligée. Ces informations afférentes renseignent en temps réel le cortex sensorimoteur, via le relais du thalamus et du tronc cérébral, sur l'état de la périphérie et des membres en mouvement (Rosenbaum, 2009). Associées aux informations apportées par les autres sens, dont notamment la vision (Held & Hein, 1963), ces informations permettent par exemple le guidage de la main lors d'une tâche de pointage (Jeannerod, 1986). Si la présence d'une synchronisation entre les activités corticales et les activités musculaires pendant le mouvement mais également pendant la phase de préparation au mouvement et de retour à l'équilibre devaient être confirmés, une théorie unificatrice pourrait être proposée. Les différences de caractéristiques de ces synchronisations entre les différentes phases du contrôle du mouvement peuvent être vues comme des marqueurs d'informations échangées différentes via des voies de communication différentes. Ainsi, la cohérence observée en amont de la phase de mouvement pourrait être le signe de la préparation de la périphérie au mouvement. En effet, la préparation au mouvement implique de nombreux échanges d'informations au niveau cortical (Y. Yang et al., 2016) dont on peut supposer qu'une partie est à destination de la périphérie pour modifier les seuils d'excitabilité des motoneurons  $\alpha$  via les voies motrices alternatives (Clair, 2010; Lemon, 2008). La cohérence enregistrée pendant le mouvement serait le signe de la commande motrice effective donc majoritairement composée d'efférences corticospinales (Mima, Matsuoka, et al., 2001) mais contenant également des afférences sensorimotrices à

direction de l'aire corticale S1 (Baker et al., 2006; Witham et al., 2011). Enfin, le rebond de cohérence observé après la fin du mouvement pourrait représenter le retour à une commande de posture et donc de stabilisation de la périphérie, médié par les voies vestibulo et tecto-spinales (Lawrence & Kuypers, 1968).

Parallèlement à la détection de cohérence au cours du temps qui soutient l'idée d'une communication entre le niveau central et la périphérie maintenue pendant le mouvement, nos résultats indiquent également que l'intensité des synchronisations entre le cortex et les muscles a un niveau variable au cours du mouvement. Si l'interprétation précédente est valable, cela signifie que les échanges d'informations relevés par la cohérence n'ont pas nécessité d'être constants. Cette notion est particulièrement intéressante lorsqu'elle est mise en parallèle des modèles de contrôle de l'activité motrice qui ont été présentés précédemment. En effet, l'une des interrogations principales de ces modèles réside dans la temporalité des différentes commandes émises vers les muscles, que ce soit pour le modèle tri-phasique de Gottlieb ou le modèle des programmes moteurs généralisés de Schmidt. La tâche proposée aux sujets dans ce protocole a été réalisée à vitesse spontanée, i.e. sans contrainte particulière de temps, ce qui la place par définition dans le cadre des mouvements réalisés sous la condition « insensible à la vitesse » (Gottlieb et al., 1989). Dans ce cadre précis, le modèle de Gottlieb propose que le contrôle du mouvement soit principalement caractérisé par une commande initiale émise vers le muscle agoniste dont la durée conditionne les paramètres cinématiques et cinétiques. Les résultats présentés dans l'article 2 peuvent supporter cette théorie puisque nous avons montré une synchronisation retardée entre le cortex et les muscles antagonistes, suggérant que les échanges d'informations entre ces structures sont surtout concentrés pendant la phase de décélération, ce qui pourrait correspondre à la commande émise vers les muscles antagonistes pour freiner le mouvement (Gottlieb et al., 1992). Cependant, les variations de synchronisations au cours du mouvement n'ont pas été mises en évidence pour le muscle agoniste. Ce résultat



précis peut être interprété simplement tout en restant dans le cadre de la théorie de « mouvement insensible à la vitesse » : la synchronisation continue contient les informations relatives à la contraction de l'agoniste en phase d'accélération et en phase de décélération mais ces informations sont mêlées à des afférences qui lissent les variations au cours du temps (Baker et al., 2006).

#### *4.2.2. Comparaison des données sujets sains/patients AVC*

L'inclusion de patients dont la motricité est altérée à une étude portant sur le contrôle moteur s'inscrit dans une longue tradition d'analyses des sujets présentant des déficits moteurs mises en relation avec des corrélats cérébraux. On peut ainsi citer l'étude des patients Parkinsoniens (Krause et al., 2014; Salenius et al., 1999), de patients présentant un trouble du tremblement essentiel (Sharifi et al., 2017), des blessés médullaires (Cremoux et al., 2013) ou encore des patients AVC (Fang et al., 2009; von Carlowitz-Ghori et al., 2014). Chacune de ces populations permet d'étudier un point précis du réseau moteur en fonction des structures affectées par leurs pathologies (noyaux gris centraux, structures pontiques, moelle épinière, cortex moteur...). Les patients AVC inclus dans cette étude répondent aux critères cités précédemment : ils présentaient tous un degré plus ou moins élevé d'altération motrice (comme révélé par les analyses cinématiques et les tests fonctionnels) associée à une altération des voies de communication au sein du réseau moteur. Les résultats principaux de la présente étude vis-à-vis des patients sont d'une part l'altération de la fluidité du mouvement spécifique à la phase de décélération et d'autre part la différence de la dynamique de connectivité fonctionnelle spécifique des muscles antagonistes entre les sujets sains et les patients. Bien que l'amplitude et la vitesse de l'extension du coude soient également altérée chez les patients, confirmant les résultats de nombreuses études (Murphy et al., 2011; Parker et al., 1986), la diminution de la fluidité du mouvement en phase de décélération apporte une perspective intéressante dans le

cadre de la régulation de l'activité des muscles antagonistes. En effet, selon le modèle de Gottlieb et ses collaborateurs, le muscle antagoniste intervient en tant que freinateur du mouvement (Gottlieb et al., 1992), en association avec le muscle agoniste pour produire une fin de mouvement fluide. De récents résultats mettent en évidence qu'il y a un lien direct entre l'altération de la fonction des muscles antagonistes et l'activité corticale (Chalard et al., 2020) tandis que l'on sait que les seuils d'activation des muscles antagonistes sont altérés chez les patients AVC (McPherson et al., 2018). Ainsi, il existe une corrélation entre les altérations de la connectivité fonctionnelle spécifique des muscles antagonistes, la modification des paramètres liés au contrôle de ces muscles et la production d'un mouvement fluide. On peut supposer que l'altération des mécanismes de contrôle des muscles antagonistes se retrouve dans les analyses de connectivité. Il est possible de rattacher cette hypothèse à un autre modèle de contrôle moteur : le modèle du point d'équilibre de Feldman spécifique d'un mouvement mono-articulaire (Feldman, 1986). Ce modèle propose que le contrôle de la paire agoniste/antagoniste soit réalisé par deux commandes efférentes modifiant les longueurs au repos des muscles : la commande de cocontraction C qui détermine la stabilité de l'articulation et la commande réciproque R qui détermine la position de l'articulation. Ces deux commandes sont émises du système nerveux central et ciblent en priorité les fuseaux neuromusculaires et modifient donc les seuils de réflexes à l'étirement des muscles. Or, comme cela a été précisé précédemment, ces seuils ont été retrouvés altérés chez les patients AVC (McPherson et al., 2018). Ainsi, une commande motrice C dont la dynamique serait altérée produirait des phénomènes de cocontractions à des amplitudes articulaires inadéquates tant que l'articulation n'a pas atteint le point fixé par la commande R. Ce modèle, bien que très simplificateur, peut être supporté par les données présentes dans ce travail. En effet, l'altération spécifique de la synchronisation entre l'activité corticale et l'activité des muscles antagonistes pourrait être interprétée comme une

incapacité à fixer correctement le seuil du réflexe à l'étirement de ces muscles qui procéderait en une modification des commandes C ou R.

En plus de représenter une source d'informations renseignant sur l'altération de potentiels mécanismes de contrôle de l'activité motrice chez les patients AVC, les résultats de ce travail peuvent également être vus comme des arguments en faveur de l'intégration des analyses de connectivité dans le suivi des patients. Les altérations de la connectivité au sein du réseau moteur sont étudiées depuis de nombreuses années chez les patients AVC, que ce soit en connectivité fonctionnelle (Grefkes et al., 2008; Mima, Toma, et al., 2001; Zhang et al., 2017) ou en connectivité effective. Cependant, on note récemment un regain d'intérêt pour le lien qui existe entre connectivité, plasticité cérébrale et récupération post-AVC. On peut citer le lien retrouvé fréquemment entre la normalisation de la connectivité fonctionnelle dans le réseau moteur cérébral et la récupération motrice des patients (Park et al., 2011) ou encore la corrélation entre le retour des valeurs de cohérence à un niveau similaire à celui de sujets sains et la bonne récupération des patients (von Carlowitz-Ghori et al., 2014). Certains auteurs ont même proposé d'intégrer la connectivité à la liste des biomarqueurs de la plasticité cérébrale (Krauth et al., 2019; Philips et al., 2017). A l'issue de ce travail, on peut proposer différentes utilisations de l'étude de la connectivité dans le protocole de suivi des patients AVC. La première est cohérente avec le cadre d'application de la connectivité fonctionnelle donné par Friston (Friston, 2011), à savoir la catégorisation de patients en différents groupes (Varoquaux et al., 2010). Si des liens sont faits entre tel groupe de patients et tel niveau de récupération ou l'efficacité de tel protocole de rééducation, il est envisageable de considérer les analyses de connectivité en phase aigüe comme un outil d'orientation des patients dans le parcours de soins. De nombreux auteurs proposent d'intégrer les analyses de connectivité au suivi des patients lors de protocoles de rééducations, que ce soit des thérapies basées sur les interfaces cerveau machine (Young et al., 2014), la stimulation électrique (Lai et al., 2016) ou de l'imagerie

motrice (Zheng et al., 2018). Ces utilisations placent la connectivité comme outil de suivi des patients tout au long de leur rééducation et vient compléter les données issues de l'imagerie et des tests fonctionnels. Enfin, on peut utiliser les mesures de connectivité comme outil d'évaluation de nouveaux protocoles de rééducation, comme par exemple la combinaison d'injections de toxine botulique et d'auto-rééducation (Delcamp et al., 2022). Dans ce cas précis, la connectivité fonctionnelle peut renseigner sur la plasticité induite par la toxine botulique sur les structures centrales du réseau moteur.

#### *4.2.3. Les apports de la connectivité effective aux modèles de contrôle moteur*

Il faut préciser en amont de ce paragraphe que la connectivité effective fait partie depuis plusieurs années de la construction d'une partie des modèles du contrôle moteur : ces modèles sont centrés sur les échanges d'informations corticaux et sous-corticaux (e.g. C.-C. Chen et al., 2010) et n'incluent pas les enregistrements EMG, à l'exception d'une étude (Buijink et al., 2015). Ainsi, il existe un champ entier de littérature à construire sur la modélisation des communications, leur hiérarchie et leur dynamique au sein du réseau moteur en incluant cette-fois les activités musculaires (et spinales). C'est l'objectif principal de ce travail de thèse et ce vers quoi les efforts de développement méthodologiques ont été orientés. Bien que les résultats préliminaires obtenus avec les choix méthodologiques proposés n'aient pas pu être exploités pour des raisons d'inéligibilité de la base de données à de telles analyses, il est possible de projeter les résultats obtenus sur les signaux simulés sur les modèles actuels de contrôle moteur et anticiper les compléments qu'ils peuvent apporter. Ainsi, la possibilité de mettre en évidence le transfert d'une information d'une structure à l'autre dans des cartes temps-fréquence permet, dans le cadre du modèle de Gottlieb, d'extraire le sens des communications dans les signaux adressés aux muscles agonistes. La difficulté d'interprétation des données issues des données

de connectivité fonctionnelle qui a émergé précédemment peut être résolue grâce à ces méthodes : si on arrive à déterminer que les communications dans le sens cortex muscles se font en deux évènements distincts, on peut valider une partie du modèle de mouvement insensible à la vitesse. En effet, ce modèle propose que la réponse à des modifications de la tâche motrice à effectuer est médiée par une augmentation ou une réduction de la durée de l'impulsion initiale envoyée aux agonistes. Si une corrélation est trouvée entre la variation de la durée de la connectivité effective dans le sens cortex-muscle et la durée de l'activité musculaire, on met en évidence que la communication spécifique du cortex vers le muscle dirige la mise en action du mouvement, et ce raisonnement peut être répété pour les autres impulsions émises vers les antagonistes et les agonistes. Dans le cadre du modèle de Schmidt, et plus particulièrement de son extension aux mouvements considérés comme lents, l'application des méthodes de connectivité effective peut renseigner sur la présence ou l'absence d'afférences qui pourraient être prises en compte pour corriger des mouvements. En effet, la phase balistique du mouvement générée par le programme moteur généralisé ne repose pas sur les afférences et ne devrait donc pas être associée à leur intégration dans le système sensorimoteur tandis que la phase d'approche de la cible devrait présenter une combinaison d'afférences et d'efférences reflétant le système de correction mis en place pendant cette phase. On peut également envisager de confirmer ou appuyer la théorie du contrôle moteur basé sur l'anticipation (feedforward) en étudiant les afférences et leur traitement au niveau des aires corticales. Afin de valider le modèle de Schmidt, on peut envisager une expérimentation modifiant spécifiquement les efférences ou les afférences à des moments précis et observer le comportement macroscopique des sujets. L'application de la connectivité effective en regard du modèle du point d'équilibre peut viser à identifier les modulations des réflexes à l'étirement des muscles et surtout à faire la différence entre les commandes C et R qui sont supposées régir la position d'une articulation dans l'espace. Il est possible dans une étude comparant des sujets

sains et des patients présentant une altération spécifique d'une de ces commandes ou de leurs dynamiques d'explorer les corrélats cérébraux de ces deux commandes.

Toutes ces hypothèses et propositions de paradigmes expérimentaux montrent la richesse des apports potentiels de la connectivité effective si elle est intégrée aux modèles actuels du contrôle moteur.

### ***4.3. Limites et perspectives***

Ce travail, à l'instar de tout travail de recherche, présente un certain nombre de limites inhérentes aux choix méthodologiques qui ont été faits tout au long de la progression vers l'objectif final de cette thèse. Cependant, de nombreux axes d'amélioration et d'approfondissement existent pour enfin produire un modèle dynamique des communications entre toutes les structures intervenant dans le contrôle de l'activité motrice.

La principale limite du paradigme expérimental employé pour constituer le jeu de données se situe dans le nombre d'essais mis en jeu ainsi que le nombre de sujets inclus. Bien que le choix du nombre d'essais réduit soit pertinent dans le cadre de l'inclusion de patients AVC dont la fatigabilité peut être importante dépendamment de leur niveau de récupération motrice, ce nombre de signaux disponible pour les analyses de connectivité effective réduit grandement leur pertinence et leur exploitabilité (Bastos & Schoffelen, 2016). En effet, l'obtention des meilleurs paramètres des modèles autorégressifs utilisés dans la détermination de la causalité de Granger ou la cohérence partielle dirigée nécessite une quantité importante de données afin de produire des modèles avec la vraisemblance la plus importante et une faible variabilité de résidus. La constitution des effectifs de chacun des groupes d'étude peut également représenter une limite à l'interprétation des résultats obtenus. En plus du nombre relativement faible de sujets sains inclus ( $n=8$ ), limitant la puissance statistique des analyses de second niveau, les deux groupes ne sont appariés ni en âge, ni en nombre, ni en sexe ce qui représente autant de

sources possibles de facteurs confondants. Ceci est d'autant plus vrai pour le facteur âge dont les effets sur les mesures de connectivité fonctionnelle sont encore méconnus mais non négligeables a priori (Bayram et al., 2015; Graziadio et al., 2010). En ce qui concerne les patients inclus dans ce travail, le principal manque réside dans l'absence de localisation précise des lésions encéphaliques, ce qui crée une difficulté supplémentaire dans l'interprétation des résultats sur des scalp entiers de l'activité corticale (Krauth et al., 2019). Enfin, la très grande variabilité observée dans les résultats de connectivité pourrait être liée à une grande variabilité de capacités fonctionnelle des patients : certains des patients inclus sont capables d'étendre le coude avec des durées de mouvement semblables à celles des sujets sains tandis que d'autres peuvent mettre jusqu'à 6 ou 7 fois plus de temps. Bien que les signaux soient normalisés temporellement, de telles différences de longueur de signaux ont sans doute un impact sur les informations contenues dans ces signaux une fois la normalisation effectuée, d'autant plus que ces durées de mouvement longues sont généralement associées à des stratégies de compensation proximales des patients, avec le tronc et/ou l'épaule. Il est donc possible que les mouvements comparés entre sujets sains et patients ne soient pas exactement les mêmes et reposent sur des stratégies de contrôle différentes (X. Chen et al., 2018).

En plus de ces limites liées directement aux sujets inclus dans le protocole, un certain nombre de points méthodologiques liés soit aux méthodes d'enregistrement, soit aux méthodes d'analyse peuvent être considérés comme des limites à ce travail. L'électromyographie est sensible à des phénomènes de cross-talk, i.e. d'enregistrement des muscles voisins de ceux visés mais dont l'activité représente une source de bruit rendant difficile l'extraction du signal d'intérêt. Ce phénomène est d'autant plus marqué que les muscles visés sont à proximité de voisins ou qu'ils se trouvent en profondeur (Mogk & Keir, 2003), comme cela peut être le cas des muscles antagonistes BA et BR étudiés dans ce travail. A l'instar de l'électromyographie, l'électroencéphalographie a une très bonne précision temporelle mais souffre d'une précision

spatiale faible. Ainsi, les signaux enregistrés à la surface du scalp sont majoritairement issus des neurones pyramidaux du cortex mais compte tenu de l'effet de conduction qui a lieu entre des régions plus ou moins proches dans le cerveau (van den Broek et al., 1998), il est impossible de se prononcer sur la localisation réelle de la source dans les analyses qui ont été menées dans ce travail. Les choix des électrodes EEG d'intérêt a été réalisé sur la mesure de la désynchronisation liée à la génération de mouvement qui est un marqueur reconnu de l'activité corticale suite à un mouvement (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999), mais elles reflètent l'activité neuronale des nombreuses régions voisines malgré les prétraitement. Ce constat est d'autant plus vrai chez les patients AVC dont le cortex a souvent été le lieu d'une réorganisation neuronale suite à la lésion. Afin de pallier cette limite, il est possible d'appliquer des méthodes de localisation de source basées sur des filtres spatiaux (Delorme & Makeig, 2004) et ainsi appliquer des analyses de connectivité directement sur les sources identifiées, comme cela peut être recommandé dans les guides d'analyse de la cohérence cortico-corticale (Bastos & Schoffelen, 2016; van Wijk et al., 2012) ou dans les analyses de signaux provenant de la magnétoencéphalographie (Schoffelen et al., 2005). En plus de ces approches méthodologiques complémentaires que l'on peut appliquer au protocole existant, il existe une série de limites associées à l'utilisation des mesures de connectivité dont il faut tenir compte dans leur exploitation. On retrouve dans ces limites certains des points évoqués précédemment : la quantité de données disponibles pouvant mener à la détection de faux positifs, l'enregistrement trop peu précis dans l'espace qui génère des incertitudes sur la localisation précise de la source de l'activité, ou encore le rapport signal sur bruit qui peut différer entre les deux sources et créer des différences artificielles de connectivité effective d'un sens à l'autre (Bastos & Schoffelen, 2016). Enfin, le « problème de l'afférence commune » est un élément présent dans toutes les analyses de connectivité : quelle que soit la méthode utilisée, il est impossible de déterminer si la relation de causalité observée entre deux sources est effectivement le reflet de l'action d'une



région sur l'autre ou si ces deux régions sont influencées de la même manière par une troisième région non enregistrée, ou autrement dit, il est difficile de faire la différence entre des interactions directes et indirectes (Bastos & Schoffelen, 2016). C'est pour tenir compte de cette problématique que les méthodes de cohérence partielle dirigée, de causalité de Granger multivariée et autres ont été mises en place. Cependant, elles ne sont valables que lorsque la zone susceptible d'avoir une influence indirecte est prise en compte, ce qui n'a pas été le cas dans ce travail. Ainsi, une analyse ayant pour objectif de tenir compte de toutes les régions intervenant dans le contrôle de l'activité motrice devrait enregistrer en même temps les activités corticales, sous-corticales, cérébelleuse et pontiques, ce qui représente un défi technique important.

Enfin, un troisième volet de limites que l'on pourrait relever vis-à-vis de l'objectif final de ce travail correspond au choix des paramètres observés et représente plus un ensemble de directions à explorer que de véritables biais expérimentaux. Par rapport à l'objectif, on peut noter que seules les interactions entre les activités corticales et musculaires ont été analysées, laissant inexplorées les interactions cortico-corticales et intermusculaires. On note également que l'analyse du réseau moteur à l'échelle globale n'a pas été réalisée, seules des paires de signaux ayant été prises en compte jusqu'ici. La raison sous-jacente ces choix est assez simple : le projet initial tel qu'il a été envisagé en début de thèse était très ambitieux et a requis l'acquisition d'un grand nombre de compétences méthodologiques qui ont mis du temps à se mettre en place. A l'heure actuelle, une partie de ces verrous a été levée et le travail mené au cours de cette thèse a permis de mettre en avant des points importants à respecter dans le protocole expérimental de constitution d'une base de données adaptée à l'objectif énoncé au début de cette thèse. Il est à noter que les analyses de connectivité fonctionnelle ou effective ont déjà été étendues à l'échelle d'un réseau plus complexes. On trouve en effet un volet de la littérature consacré à l'analyse d'un grand nombre de muscles impliqués dans une tâche précise

avec pour objectif de mettre en évidence des synergies musculaires (Boonstra et al., 2019). Plus récemment, des auteurs ont développé une nouvelle méthode de calcul de la connectivité effective nommé couplage corticomusculaire fonctionnel (fCMC) qui étend l'utilisation de la cohérence corticomusculaire aux analyses de connectivité effective. Ces auteurs ont appliqué ces méthodes à l'étude de patients (Liu et al., 2021, 2022) avec des résultats encourageants.

Ainsi, les perspectives à l'issue de ce travail sont de deux types : l'acquisition d'une nouvelle base de données répondant aux exigences des analyses de connectivité effective et l'enrichissement méthodologique des approches présentées précédemment afin de répondre à l'objectif final de ce travail. La nouvelle base de données devra permettre l'analyse de mouvements chez des sujets sains et des patients présentant une altération du contrôle moteur tout en respectant les prérequis mis en évidence ici. Ainsi, le nombre d'essais par conditions de mouvement devra être revu à la hausse pour atteindre au moins la centaine d'essais par condition et le nombre de sujets doit lui aussi être augmenté (avec une attention particulière portée sur l'appariement des sujets sains aux patients et en veillant à ne pas introduire une variabilité trop importante qui dépasserait les limites des analyses de connectivité). L'enregistrement des signaux EEG et EMG devra observer la contrainte principale liée au rapport signal sur bruit, ce rapport devant être maximisé et comparable entre les deux sources de signaux pour permettre des analyses de causalité équivalentes dans les différents sens de communication. Si ces conditions sont respectées, il sera envisageable de réaliser une localisation de sources à partir des données EEG et donc de réaliser les analyses de connectivité fonctionnelle et effective au niveau de ces sources, complétant les résultats de cohérence corticomusculaire par la cohérence cortico-corticale. De telles données pourraient également ouvrir la voie à des analyses comprenant plus de deux sources en incluant plusieurs sources cérébrales et des muscles agonistes et antagonistes grâce à la PDC par exemple. Les résultats issus de ces analyses représenteraient un grand pas en avant vers la réalisation de l'objectif

puisque'ils donneraient accès à la dynamique des interactions dans le réseau moteur lors d'un mouvement. Cependant, même ces méthodes d'analyse réalisées dans les meilleures conditions possibles et dont les résultats seraient retrouvés à travers les différents type d'analyse présentent des limites.

La principale faiblesse des analyses proposées jusqu'ici réside dans la linéarité des mesures de connectivité mises en jeu, tandis que les échanges d'informations entre les différentes structures peuvent se faire linéairement et non-linéairement. Autrement dit, nous avons exploré les interactions réalisées dans la même bande de fréquence entre deux groupes de neurones alors qu'elles peuvent également se faire dans des bandes de fréquence différentes (C.-C. Chen et al., 2010). Les analyses de connectivité fonctionnelle telles que la cohérence corticomusculaire ne sont pas capables de rendre compte des échanges non-linéaires (Farina et al., 2014) et ne renseignent donc pas totalement sur les communications sous-jacentes au contrôle moteur. Cette non-linéarité est liée aux connexions présentes dans la chaîne de transmission des afférences (Poppele, 1981) et dans les réseaux cortico-corticaux (C.-C. Chen et al., 2010). Il est donc nécessaire de mettre en place des analyses tenant compte de ces particularités du réseau moteur. Une telle méthode a été proposée par Yang et ses collaborateurs (Y. Yang et al., 2016) sous la forme de la cohérence cross-spectrale. En plus de détecter les interactions linéaires, cette méthode permet de mesurer les interactions entre des signaux qui se feraient sur des bandes de fréquence différentes entre l'émetteur et le receveur. Les résultats obtenus avec cette méthode ont permis à ces auteurs de mettre en évidence les interactions connues autour de la bande  $\beta$  dans des tâches de contractions isométriques du poignet mais également un certain nombre d'interactions non linéaires observées au niveau du cortex des sujets sains attribuées aux afférences sensorielles (Y. Yang et al., 2016). En effet, il semble que les afférences empruntant le tractus corticospinal soient de type linéaire (Negro & Farina, 2011) tandis que les afférences sensorimotrices soient en majorité non-linéaires (Y. Yang et al., 2018). Une autre méthode

employée dans les analyses de connectivité effective repose sur les modèles causaux dynamiques ou DCM (Friston et al., 2003). Cette méthode, à l'inverse des méthodes basées sur des modèles autorégressifs, compare des modèles génératifs et les classe en fonction de leur adéquation aux données obtenues (Friston, 2011). Cela signifie qu'il est possible de créer des modèles contenant à la fois des composantes linéaires et non linéaires, des points/nœuds représentant les structures étudiées en grand nombre et dont les interactions sont variables au cours du temps. Ces DCM ont été largement utilisés dans l'étude du réseau du fonctionnement par défaut du cerveau (Almgren et al., 2018; Di & Biswal, 2014), dans la caractérisation des modifications de connectivité chez le patient AVC (Bajaj et al., 2015) ou dans l'analyse du réseau cérébral du contrôle moteur (Buijink et al., 2015; Herz et al., 2012; Schoffelen et al., 2008). A notre connaissance, il n'y a pas encore d'application de DCM sur des signaux EMG et EEG en même temps, et seule l'étude de Buijink et ses collaborateurs (Buijink et al., 2015) inclus des signaux EMG. Ainsi, une perspective à moyen terme de ce travail pourrait reposer sur les DCM ce qui, en supposant que les résultats soient exploitables, donnerait accès à un modèle des communications (à la fois directes et indirectes) au cours du temps entre toutes les structures implémentées dans le modèle, apportant un complément important aux différents modèles existants du contrôle moteur.

# Bibliographie

- Abbruzzese, G., & Berardelli, A. (2003). Sensorimotor integration in movement disorders. *Movement Disorders, 18*(3), 231–240. <https://doi.org/10.1002/mds.10327>
- Almgren, H., Van de Steen, F., Kühn, S., Razi, A., Friston, K., & Marinazzo, D. (2018). Variability and reliability of effective connectivity within the core default mode network: A multi-site longitudinal spectral DCM study. *NeuroImage, 183*, 757–768. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.053>
- Ansari, N. N., Naghdi, S., Hasson, S., Azarsa, M. H., & Azarnia, S. (2008). The Modified Tardieu Scale for the measurement of elbow flexor spasticity in adult patients with hemiplegia. *Brain Injury, 22*(13–14), 1007–1012. <https://doi.org/10.1080/02699050802530557>
- Anscombe, F. J. (1973). Graphs in Statistical Analysis. *The American Statistician, 27*(1), 17–21. JSTOR. <https://doi.org/10.2307/2682899>
- Aqueveque, P., Ortega, P., Pino, E., Saavedra, F., Germany, E., & Gómez, B. (2017). After Stroke Movement Impairments: A Review of Current Technologies for Rehabilitation. In *Physical Disabilities—Therapeutic Implications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/67577>
- Arene, N., & Hidler, J. (2009). Understanding Motor Impairment in the Paretic Lower Limb After a Stroke: A Review of the Literature. *Topics in Stroke Rehabilitation, 16*(5), 346–356. <https://doi.org/10.1310/tsr1605-346>
- Baccalá, L. A., & Sameshima, K. (2001). Partial directed coherence: A new concept in neural structure determination. *Biological Cybernetics, 84*(6), 463–474. <https://doi.org/10.1007/PL00007990>
- Bajaj, S., Butler, A. J., Drake, D., & Dhamala, M. (2015). Brain effective connectivity during motor-imagery and execution following stroke and rehabilitation. *NeuroImage: Clinical, 8*, 572–582. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.06.006>
- Baker, S. N. (2007). Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Current Opinion in Neurobiology, 17*(6), 649–655. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.01.007>
- Baker, S. N., Chiu, M., & Fetz, E. E. (2006). Afferent encoding of central oscillations in the monkey arm. *Journal of Neurophysiology, 95*(6), 3904–3910. <https://doi.org/10.1152/jn.01106.2005>
- Baldissera, F., & Cavallari, P. (1993). Short-latency subliminal effects of transcranial magnetic stimulation on forearm motoneurons. *Experimental Brain Research, 96*(3), 513–518. <https://doi.org/10.1007/BF00234119>
- Bao, S.-C., Leung, W.-C., K. Cheung, V. C., Zhou, P., & Tong, K.-Y. (2019). Pathway-specific modulatory effects of neuromuscular electrical stimulation during pedaling in chronic stroke survivors. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 16*(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0614-9>
- Barnett, L., & Seth, A. K. (2014). The MVGC multivariate Granger causality toolbox: A new approach to Granger-causal inference. *Journal of Neuroscience Methods, 223*, 50–68. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.018>
- Bastos, A. M., & Schoffelen, J.-M. (2016). A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. *Frontiers in Systems Neuroscience, 9*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00175>
- Bayram, M. B., Siemionow, V., & Yue, G. H. (2015). Weakening of Corticomuscular Signal Coupling During Voluntary Motor Action in Aging. *The Journals of Gerontology: Series A, 70*(8), 1037–1043. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv014>
- Beer, R. F., Ellis, M. D., Holubar, B. G., & Dewald, J. P. A. (2007). IMPACT OF GRAVITY LOADING ON POST-STROKE REACHING AND ITS RELATIONSHIP TO WEAKNESS. *Muscle & Nerve, 36*(2), 242–250. <https://doi.org/10.1002/mus.20817>
- Bendat, J. S., & Piersol, A. G. (2000). *Random data analysis and measurement procedures*. IOP Publishing.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological), 57*(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>

- Bernstein, N. (1966). The co-ordination and regulation of movements. *The Co-Ordination and Regulation of Movements*. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10008376164/>
- Bigot, J., Longcamp, M., Dal Maso, F., & Amarantini, D. (2011). A new statistical test based on the wavelet cross-spectrum to detect time-frequency dependence between non-stationary signals: Application to the analysis of cortico-muscular interactions. *Neuroimage*, *55*(4), 1504–1518. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.033>
- Bizzzi, E., Accornero, N., Chapple, W., & Hogan, N. (1984). Posture control and trajectory formation during arm movement. *Journal of Neuroscience*, *4*(11), 2738–2744. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-11-02738.1984>
- Blais, M., Amarantini, D., Albaret, J., Chaix, Y., & Tallet, J. (2017). Atypical inter-hemispheric communication correlates with altered motor inhibition during learning of a new bimanual coordination pattern in developmental coordination disorder. *Developmental Science*.
- Blinowska, K. J. (2011). Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *49*(5), 521–529. <https://doi.org/10.1007/s11517-011-0739-x>
- Boonstra, T. W., Faes, L., Kerkman, J. N., & Marinazzo, D. (2019). Information decomposition of multichannel EMG to map functional interactions in the distributed motor system. *NeuroImage*, *202*, 116093. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116093>
- Boonstra, T. W., van Wijk, B. C. M., Praamstra, P., & Daffertshofer, A. (2009). Corticomuscular and bilateral EMG coherence reflect distinct aspects of neural synchronization. *Neuroscience Letters*, *463*(1), 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.07.043>
- Bourguignon, M., Jousmäki, V., Dalal, S. S., Jerbi, K., & De Tiège, X. (2019). Coupling between human brain activity and body movements: Insights from non-invasive electromagnetic recordings. *NeuroImage*, *203*, 116177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116177>
- Bourguignon, M., Piitulainen, H., De Tiège, X., Jousmäki, V., & Hari, R. (2015). Corticokinematic coherence mainly reflects movement-induced proprioceptive feedback. *NeuroImage*, *106*, 382–390. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.026>
- Breakspear, M. (2011). User Research Multi-stability and non-linearity of large-scale cortical rhythms. *Brain*, *38*, 27.
- Bressler, S. L., & Seth, A. K. (2011). Wiener–Granger causality: A well established methodology. *Neuroimage*, *58*(2), 323–329.
- Brillinger, D. R. (2001). *Time series: Data analysis and theory*. SIAM.
- Brinkman, C. (1984). Supplementary motor area of the monkey’s cerebral cortex: Short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *Journal of Neuroscience*, *4*(4), 918–929. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-04-00918.1984>
- Brooks, V. B. (1986). The neural basis of motor control. *Posture and Locomotion*, 160–180.
- Brovelli, A., Ding, M., Ledberg, A., Chen, Y., Nakamura, R., & Bressler, S. L. (2004). Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: Directional influences revealed by Granger causality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(26), 9849–9854. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308538101>
- Brown, P., Salenius, S., Rothwell, J. C., & Hari, R. (1998). Cortical Correlate of the Piper Rhythm in Humans. *Journal of Neurophysiology*, *80*(6), 2911–2917. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.2911>
- Buijink, A. W. G., van der Stouwe, A. M. M., Broersma, M., Sharifi, S., Groot, P. F. C., Speelman, J. D., Maurits, N. M., & van Rootselaar, A.-F. (2015). Motor network disruption in essential tremor: A functional and effective connectivity study. *Brain*, *138*(10), 2934–2947. <https://doi.org/10.1093/brain/awv225>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Buma, F. E., van Kordelaar, J., Raemaekers, M., van Wegen, E. E. H., Ramsey, N. F., & Kwakkel, G. (2016). Brain activation is related to smoothness of upper limb movements after stroke. *Experimental Brain Research*, *234*, 2077–2089. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4538-8>

- Buneo, C. A., & Andersen, R. A. (2006). The posterior parietal cortex: Sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia*, *44*(13), 2594–2606. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.011>
- Bürge, E., Kupper, D., Badan Bâ, M., Leemann, B., & Berchtold, A. (2013). Qualities of a French version of the Wolf Motor Function Test: A multicenter study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *56*(4), 288–299. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.03.003>
- Buzsaki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, *304*(5679), 1926–1929.
- Campfens, S. F., Schouten, A. C., van Putten, M. J. A. M., & van der Kooij, H. (2013). Quantifying connectivity via efferent and afferent pathways in motor control using coherence measures and joint position perturbations. *Experimental Brain Research*, *228*(2), 141–153. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3545-x>
- Campfens, S. F., van der Kooij, H., & Schouten, A. C. (2014). Face to phase: Pitfalls in time delay estimation from coherency phase. *Journal of Computational Neuroscience*, *37*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s10827-013-0487-z>
- Carlton, L. G. (1981). Processing visual feedback information for movement control. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *7*(5), 1019–1030. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.7.5.1019>
- Castelhano, J., Duarte, I. C., Abuhaiba, S. I., Rito, M., Sales, F., & Castelo-Branco, M. (2017). Cortical functional topography of high-frequency gamma activity relates to perceptual decision: An Intracranial study. *PLOS ONE*, *12*(10), e0186428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186428>
- Castelhano, J., Rebola, J., Leitao, B., Rodriguez, E., & Castelo-Branco, M. (2013). To perceive or not perceive: The role of gamma-band activity in signaling object percepts. *PloS One*, *8*(6), e66363.
- Cekic, S., Grandjean, D., & Renaud, O. (2017). Time, Frequency & Time-Varying Causality Measures in Neuroscience. *ArXiv:1704.03177 [Stat]*. <http://arxiv.org/abs/1704.03177>
- Chalard, A., Amarantini, D., Belle, M., Montane, E., & Gasq, D. (2018). Impact of different EMG normalisation methods on muscle activations and cocontraction index in adults with chronic post-stroke hemiparesis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *61*, e444. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.05.1033>
- Chalard, A., Amarantini, D., Tisseyre, J., Marque, P., & Gasq, D. (2020). Spastic co-contraction is directly associated with altered cortical beta oscillations after stroke. *Clinical Neurophysiology*, *131*(6), 1345–1353. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.023>
- Charissou, C., Amarantini, D., Baurès, R., Berton, E., & Vigouroux, L. (2017). Effects of hand configuration on muscle force coordination, co-contraction and concomitant intermuscular coupling during maximal isometric flexion of the fingers. *European Journal of Applied Physiology*, *117*(11), 2309–2320. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3718-6>
- Chen, C.-C., Kilner, J. M., Friston, K. J., Kiebel, S. J., Jolly, R. K., & Ward, N. S. (2010). Nonlinear coupling in the human motor system. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(25), 8393–8399. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1194-09.2010>
- Chen, X., Xie, P., Zhang, Y., Chen, Y., Cheng, S., & Zhang, L. (2018). Abnormal functional corticomuscular coupling after stroke. *NeuroImage: Clinical*, *19*, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.004>
- Chiovetto, E., Berret, B., Delis, I., Panzeri, S., & Pozzo, T. (2013). Investigating reduction of dimensionality during single-joint elbow movements: A case study on muscle synergies. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00011>
- Chollet, F., Dipiero, V., Wise, R. J. S., Brooks, D. J., Dolan, R. J., & Frackowiak, R. S. J. (1991). The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: A study with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, *29*(1), 63–71. <https://doi.org/10.1002/ana.410290112>
- Chouinard, P. A., Leonard, G., & Paus, T. (2006). Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. *Experimental Neurology*, *201*(2), 375–387. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.04.037>
- Clair, J. (2010, Fall). *Sensorimotor integration in the human spinal cord*. ERA. <https://doi.org/10.7939/R3DQ4B>

- Coffey, A., Bista, S., Fasano, A., Buxo, T., Mitchell, M., Giglia, E. R., Dukic, S., Fenech, M., Barry, M., Wade, A., Heverin, M., Muthuraman, M., Carson, R. G., Lowery, M., Hardiman, O., & Nasseroleslami, B. (2021). Altered supraspinal motor networks in survivors of poliomyelitis: A cortico-muscular coherence study. *Clinical Neurophysiology*, *132*(1), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.011>
- Cohen, J. (2013). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Academic Press.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: Theory and practice*. MIT press.
- Colamarino, E., de Seta, V., Masciullo, M., Cincotti, F., Mattia, D., Pichiorri, F., & Toppi, J. (2021). Corticomuscular and Intermuscular Coupling in Simple Hand Movements to Enable a Hybrid Brain–Computer Interface. *International Journal of Neural Systems*, *31*(11), 2150052. <https://doi.org/10.1142/S0129065721500520>
- Conway, B. A., Halliday, D. M., Farmer, S. F., Shahani, U., Maas, P., Weir, A. I., & Rosenberg, J. R. (1995). Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *The Journal of Physiology*, *489*(3), 917–924. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp021104>
- Cremoux, S., Tallet, J., Berton, E., Dal Maso, F., & Amarantini, D. (2013). Motor-related cortical activity after cervical spinal cord injury: Multifaceted EEG analysis of isometric elbow flexion contractions. *Brain Research*, *1533*, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.08.008>
- Cremoux, S., Tallet, J., Maso, F. D., Berton, E., & Amarantini, D. (2017). Impaired corticomuscular coherence during isometric elbow flexion contractions in humans with cervical spinal cord injury. *European Journal of Neuroscience*, *46*(4), 1991–2000. <https://doi.org/10.1111/ejn.13641>
- da Silva, F. L. (2009). EEG: Origin and Measurement. In C. Mulert & L. Lemieux (Eds.), *EEG - fMRI* (pp. 19–38). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-87919-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-87919-0_2)
- Dal Maso, F., Longcamp, M., Cremoux, S., & Amarantini, D. (2017). Effect of training status on beta-range corticomuscular coherence in agonist vs. Antagonist muscles during isometric knee contractions. *Experimental Brain Research*, *235*(10), 3023–3031. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-5035-z>
- de los Reyes-Guzmán, A., Dimbwadyo-Terrer, I., Trincado-Alonso, F., Monasterio-Huelin, F., Torricelli, D., & Gil-Agudo, A. (2014). Quantitative assessment based on kinematic measures of functional impairments during upper extremity movements: A review. *Clinical Biomechanics*, *29*(7), 719–727. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2014.06.013>
- Deecke, L., Scheid, P., & Kornhuber, H. H. (1969). Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Experimental Brain Research*, *7*(2), 158–168. <https://doi.org/10.1007/BF00235441>
- Delcamp, C., Cormier, C., Chalard, A., Amarantini, D., & Gasq, D. (2022). Botulinum toxin injections combined with rehabilitation decrease corticomuscular coherence in stroke patients. *Clinical Neurophysiology*.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Demairé, C., Honoré, J., & Coquery, J. M. (1984). Effects of ballistic and tracking movements on spinal proprioceptive and cutaneous pathways in man. In *Preparatory states and processes* (pp. 201–216). Erlbaum Associates Hillsdale, New Jersey.
- Desmurget, M., & Grafton, S. (2000). Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 423–431. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01537-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01537-0)
- Desmyttere, G., Mathieu, E., Begon, M., Simoneau-Buessinger, E., & Cremoux, S. (2018). Effect of the phase of force production on corticomuscular coherence with agonist and antagonist muscles. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.14126>
- Dhamala, M., Rangarajan, G., & Ding, M. (2008). Estimating Granger causality from Fourier and wavelet transforms of time series data. *Physical Review Letters*, *100*(1), 018701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.018701>



- Di, X., & Biswal, B. B. (2014). Identifying the default mode network structure using dynamic causal modeling on resting-state functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, *86*, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.071>
- Dickinson, M. H., Farley, C. T., Full, R. J., Koehl, M. A. R., Kram, R., & Lehman, S. (2000). How Animals Move: An Integrative View. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.288.5463.100>
- Ding, M., Bressler, S. L., Yang, W., & Liang, H. (2000). Short-window spectral analysis of cortical event-related potentials by adaptive multivariate autoregressive modeling: Data preprocessing, model validation, and variability assessment. *Biological Cybernetics*, *83*(1), 35–45. <https://doi.org/10.1007/s004229900137>
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2005). Frontal Lobe Inputs to the Digit Representations of the Motor Areas on the Lateral Surface of the Hemisphere. *Journal of Neuroscience*, *25*(6), 1375–1386. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3902-04.2005>
- Eccles, J. C., Eccles, R. M., & Lundberg, A. (1957). Synaptic actions on motoneurons caused by impulses in Golgi tendon organ afferents. *The Journal of Physiology*, *138*(2), 227–252.
- Efron, B. (1982). *The jackknife, the bootstrap, and other resampling plans*. Society for Industrial and Applied Mathematics.
- Eichhorn, T. E., Gasser, T., Mai, N., Marquardt, C., Arnold, G., Schwarz, J., & Oertel, W. H. (1996). Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: A rapid method to detect dopamimetic effects. *Movement Disorders*, *11*(3), 289–297. <https://doi.org/10.1002/mds.870110313>
- Elliott, D., Binsted, G., & Heath, M. (1999). The control of goal-directed limb movements: Correcting errors in the trajectory. *Human Movement Science*, *18*(2), 121–136. [https://doi.org/10.1016/S0167-9457\(99\)00004-4](https://doi.org/10.1016/S0167-9457(99)00004-4)
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—Signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(2), 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Fang, Y., Daly, J. J., Sun, J., Hovorak, K., Fredrickson, E., Pundik, S., Sahgal, V., & Yue, G. H. (2009). Functional corticomuscular connection during reaching is weakened following stroke. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(5), 994–1002. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.02.173>
- Farina, D., Merletti, R., & Enoka, R. M. (2014). The extraction of neural strategies from the surface EMG: An update. *Journal of Applied Physiology*, *117*(11), 1215–1230. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00162.2014>
- Farmer, S. F., Gibbs, J., Halliday, D. M., Harrison, L. M., James, L. M., Mayston, M. J., & Stephens, J. A. (2007). Changes in EMG coherence between long and short thumb abductor muscles during human development. *The Journal of Physiology*, *579*(2), 389–402. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.123174>
- Fauvet, M., Cremoux, S., Chalard, A., Tisseyre, J., Gasq, D., & Amarantini, D. (2019). A novel method to generalize time-frequency coherence analysis between EEG or EMG signals during repetitive trials with high intra-subject variability in duration. *2019 9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, 437–440. <https://doi.org/10.1109/NER.2019.8716973>
- Feldman, A. G. (1986). Once More on the Equilibrium-Point Hypothesis ( $\lambda$  Model) for Motor Control. *Journal of Motor Behavior*, *18*(1), 17–54. <https://doi.org/10.1080/00222895.1986.10735369>
- Feldman, A. G., & Latash, M. L. (2005). Testing hypotheses and the advancement of science: Recent attempts to falsify the equilibrium point hypothesis. *Experimental Brain Research*, *161*(1), 91–103.
- Fitts, P. M. (1954). The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *Journal of Experimental Psychology*, *47*(6), 381.
- Flament, D., Fortier, P. A., & Fetz, E. E. (1992). Response patterns and postspike effects of peripheral afferents in dorsal root ganglia of behaving monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *67*(4), 875–889. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.4.875>
- Florian, G., & Pfurtscheller, G. (1995). Dynamic spectral analysis of event-related EEG data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *95*(5), 393–396. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00198-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00198-8)

- Flowers, K. A. (1976). Visual “closed-loop” and “open-loop” characteristics of voluntary movement in patients with Parkinsonism and intention tremor. *Brain*, 99(2), 269–310. <https://doi.org/10.1093/brain/99.2.269>
- Fornalski, S., Gupta, R., & Lee, T. Q. (2003). Anatomy and Biomechanics of the Elbow Joint. *Techniques in Hand and Upper Extremity Surgery*, 7(4), 11.
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4), 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Frith, C. D., Blakemore, S.-J., & Wolpert, D. M. (2000). Abnormalities in the awareness and control of action. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 355(1404), 1771–1788. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0734>
- Fugl-Meyer, A., Jääskö, Leyman, Olsson, & Steglin. (1974). The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 7(1), 13–31.
- Garland, S. J., Gray, V. L., & Knorr, S. (2009). Muscle Activation Patterns and Postural Control Following Stroke. *Motor Control*, 13(4), 387–411. <https://doi.org/10.1123/mcj.13.4.387>
- Gelfand, I. M., & Latash, M. L. (1998). On the Problem of Adequate Language in Motor Control. *Motor Control*, 2(4), 306–313. <https://doi.org/10.1123/mcj.2.4.306>
- Georgopoulos, A. P., Schwartz, A. B., & Kettner, R. E. (1986). Neuronal Population Coding of Movement Direction. *Science*, 233(4771), 1416–1419.
- Gerloff, C. (2006). Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain*, 129(3), 791–808. <https://doi.org/10.1093/brain/awh713>
- Geweke, J. (1982). Measurement of Linear Dependence and Feedback Between Multiple Time Series. *Journal of the American Statistical Association*, 77(378), 304–313. <https://doi.org/10.2307/2287238>
- Gilbertson, T., Lalo, E., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., & Brown, P. (2005). Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13-35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7771–7779.
- Gläser, J. (2009). Visualization of Group Inference Data in Functional Neuroimaging. *Neuroinformatics*, 7(1), 73–82. <https://doi.org/10.1007/s12021-008-9042-x>
- Glories, D., Soulhol, M., Amarantini, D., & Duclay, J. (2021). Specific modulation of corticomuscular coherence during submaximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions. *Scientific Reports*, 11(1), 6322. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85851-w>
- Gottlieb, G. L., Corcos, D. M., & Agarwal, G. C. (1989). Organizing principles for single-joint movements. I. A speed-insensitive strategy. *Journal of Neurophysiology*, 62(2), 342–357. <https://doi.org/10.1152/jn.1989.62.2.342>
- Gottlieb, G. L., Latash, M. L., Corcos, D. M., Liubinskas, T. J., & Agarwal, G. C. (1992). Organizing principles for single joint movements: V. Agonist-antagonist interactions. *Journal of Neurophysiology*, 67(6), 1417–1427. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.6.1417>
- Gowland, C., deBruin, H., Basmajian, J. V., Plews, N., & Burcea, I. (1992). Agonist and antagonist activity during voluntary upper-limb movement in patients with stroke. *Physical Therapy*, 72(9), 624–633. <https://doi.org/10.1093/ptj/72.9.624>
- Gracies, J.-M. (2005a). Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & Nerve*, 31(5), 535–551. <https://doi.org/10.1002/mus.20284>
- Gracies, J.-M. (2005b). Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & Nerve*, 31(5), 552–571. <https://doi.org/10.1002/mus.20285>
- Granger, C. W. (1969). Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, 424–438.
- Gray, V., Rice, C. L., & Garland, S. J. (2012). Factors That Influence Muscle Weakness Following Stroke and Their Clinical Implications: A Critical Review. *Physiotherapy Canada*, 64(4), 415–426. <https://doi.org/10.3138/ptc.2011-03>

- Graziadio, S., Basu, A., Tomasevic, L., Zappasodi, F., Tecchio, F., & Eyre, J. A. (2010). Developmental Tuning and Decay in Senescence of Oscillations Linking the Corticospinal System. *Journal of Neuroscience*, *30*(10), 3663–3674. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5621-09.2010>
- Graziadio, S., Tomasevic, L., Assenza, G., Tecchio, F., & Eyre, J. A. (2012). The myth of the ‘unaffected’ side after unilateral stroke: Is reorganisation of the non-infarcted corticospinal system to re-establish balance the price for recovery? *Experimental Neurology*, *238*(2), 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.031>
- Graziano, M. S. A., & Gross, C. G. (1994). Mapping Space With Neurons. *Current Directions in Psychological Science*, *3*(5), 164–167. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10770670>
- Greenwald, A. (1970). Sensory Feedback Mechanisms In Performance Control: With Special Reference To The Ideo-Motor Mechanism. *Psychological Review*, *77*, 73–99.
- Grefkes, C., Nowak, D. A., Eickhoff, S. B., Dafotakis, M., Küst, J., Karbe, H., & Fink, G. R. (2008). Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, *63*(2), 236–246. <https://doi.org/10.1002/ana.21228>
- Grefkes, C., & Ward, N. S. (2014). Cortical Reorganization After Stroke: How Much and How Functional? *The Neuroscientist*, *20*(1), 56–70. <https://doi.org/10.1177/1073858413491147>
- Gross, J., Tass, P. A., Salenius, S., Hari, R., Freund, H.-J., & Schnitzler, A. (2000). Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *The Journal of Physiology*, *527*(Pt 3), 623–631. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00623.x>
- Guertin, P. A. (2009). The mammalian central pattern generator for locomotion. *Brain Research Reviews*, *62*(1), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.08.002>
- Guizzo, E. (2019). By leaps and bounds: An exclusive look at how Boston dynamics is redefining robot agility. *IEEE Spectrum*, *56*(12), 34–39. <https://doi.org/10.1109/MSPEC.2019.8913831>
- Gwin, J. T., & Ferris, D. P. (2012). Beta- and gamma-range human lower limb corticomuscular coherence. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00258>
- Haken, H., Kelso, J. A. S., & Bunz, H. (1985). A theoretical model of phase transitions in human hand movements. *Biological Cybernetics*, *51*(5), 347–356. <https://doi.org/10.1007/BF00336922>
- Hallett, M. (2001). Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Research Reviews*, *36*(2), 169–174. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00092-3)
- Hallett, M., Shahani, B. T., & Young, R. R. (1975). EMG analysis of patients with cerebellar deficits. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *38*(12), 1163–1169.
- Halliday, D. M., Conway, B. A., Farmer, S. F., & Rosenberg, J. R. (1998). Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. *Neuroscience Letters*, *241*(1), 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00964-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00964-6)
- Hedges, L. V., & Olkin, I. (2014). *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Academic Press.
- Held, R., & Hein, A. (1963). Movement-produced stimulation in the development of visually guided behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *56*(5), 872–876. <https://doi.org/10.1037/h0040546>
- Hermens, H. J., Freriks, B., Disselhorst-Klug, C., & Rau, G. (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *10*(5), 361–374. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(00\)00027-4](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(00)00027-4)
- Herrmann, C. S., Senkowski, D., & Röttger, S. (2004). Phase-locking and amplitude modulations of EEG alpha: Two measures reflect different cognitive processes in a working memory task. *Experimental Psychology*, *51*(4), 311–318.
- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F., & Engel, A. K. (2016). EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, *103*, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
- Herz, D. M., Christensen, M. S., Reck, C., Florin, E., Barbe, M. T., Stahlhut, C., Pauls, K. A. M., Tittgemeyer, M., Siebner, H. R., & Timmermann, L. (2012). Task-specific modulation of effective connectivity during two simple unimanual motor tasks: A 122-channel EEG study. *NeuroImage*, *59*(4), 3187–3193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.042>
- Hogan, N. (1984). An organizing principle for a class of voluntary movements. *Journal of Neuroscience*, *4*(11), 2745–2754. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-11-02745.1984>

- Inman, C. S., James, G. A., Hamann, S., Rajendra, J. K., Pagnoni, G., & Butler, A. J. (2012). Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke. *NeuroImage*, *59*(1), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.083>
- Jasper, H., & Penfield, W. (1949). Electrocticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, *183*(1), 163–174. <https://doi.org/10.1007/BF01062488>
- Jeannerod, M. (1984). The Timing of Natural Prehension Movements. *Journal of Motor Behavior*, *16*(3), 235–254. <https://doi.org/10.1080/00222895.1984.10735319>
- Jeannerod, M. (1986). Mechanisms of visuomotor coordination: A study in normal and brain-damaged subjects. *Neuropsychologia*, *24*(1), 41–78. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(86\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(86)90042-4)
- Johnson, C. O., Nguyen, M., Roth, G. A., Nichols, E., Alam, T., Abate, D., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abraha, H. N., Abu-Rmeileh, N. M., Adebayo, O. M., Adeoye, A. M., Agarwal, G., Agrawal, S., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Alahdab, F., Ali, R., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(5), 439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
- Kaiser, V., Daly, I., Pichiorri, F., Mattia, D., Müller-Putz, G. R., & Neuper, C. (2012). Relationship between electrical brain responses to motor imagery and motor impairment in stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *43*(10), 2735–2740. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665489>
- Kalman, R. E. (1960). A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems. *Journal of Basic Engineering*, *82*(1), 35–45. <https://doi.org/10.1115/1.3662552>
- Kaminski, M. J., & Blinowska, K. J. (1991). A new method of the description of the information flow in the brain structures. *Biological Cybernetics*, *65*(3), 203–210. <https://doi.org/10.1007/BF00198091>
- Katz, R., & Pierrot-Deseilligny, E. (1982). Recurrent inhibition of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions. *Brain: A Journal of Neurology*, *105*(Pt 1), 103–124. <https://doi.org/10.1093/brain/105.1.103>
- Keele, S. W. (1968). Movement control in skilled motor performance. *Psychological Bulletin*, *70*(6p1), 387.
- Kenville, R., Maudrich, T., Vidaurre, C., Maudrich, D., Villringer, A., Nikulin, V. V., & Ragert, P. (2020). Corticomuscular interactions during different movement periods in a multi-joint compound movement. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61909-z>
- Kilner, J. M., Baker, S. N., Salenius, S., Hari, R., & Lemon, R. N. (2000). Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(23), 8838–8845.
- Kilner, J. M., Baker, S. N., Salenius, S., Jousmäki, V., Hari, R., & Lemon, R. N. (1999). Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *The Journal of Physiology*, *516*(2), 559–570. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0559v.x>
- Kilner, J. M., Salenius, S., Baker, S. N., Jackson, A., Hari, R., & Lemon, R. N. (2003). Task-Dependent Modulations of Cortical Oscillatory Activity in Human Subjects during a Bimanual Precision Grip Task. *NeuroImage*, *18*(1), 67–73. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1322>
- Kisiel-Sajewicz, K., Fang, Y., Hrovat, K., Yue, G. H., Siemionow, V., Sun, C.-K., Jaskólska, A., Jaskólski, A., Sahgal, V., & Daly, J. J. (2011). Weakening of Synergist Muscle Coupling During Reaching Movement in Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *25*(4), 359–368. <https://doi.org/10.1177/1545968310388665>
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(12), 606–617.
- Konczak, J., Corcos, D. M., Horak, F., Poizner, H., Shapiro, M., Tuite, P., Volkmann, J., & Maschke, M. (2009). Proprioception and Motor Control in Parkinson's Disease. *Journal of Motor Behavior*, *41*(6), 543–552. <https://doi.org/10.3200/35-09-002>

- Kots, Y. M., & Syrovegina, A. V. (1966). Fixed set of variants of interaction of the muscles of two joints used in the execution of simple voluntary movements. *Biophysics*, *11*(6). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30808472>
- Krause, V., Wach, C., Suedmeyer, M., Ferrea, S., Schnitzler, A., & Pollok, B. (2014). Cortico-muscular coupling and motor performance are modulated by 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) in Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00928>
- Krauth, R., Schwertner, J., Vogt, S., Lindquist, S., Sailer, M., Sickert, A., Lamprecht, J., Perdakis, S., Corbet, T., Millán, J. del R., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., & Sweeney-Reed, C. M. (2019). Cortico-Muscular Coherence Is Reduced Acutely Post-stroke and Increases Bilaterally During Motor Recovery: A Pilot Study. *Frontiers in Neurology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00126>
- Kristeva, R., Patino, L., & Omlor, W. (2007). Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *NeuroImage*, *36*(3), 785–792. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.025>
- Kristeva-Feige, R., Fritsch, C., Timmer, J., & Lücking, C.-H. (2002). Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG-EMG synchronization during a maintained motor contraction task. *Clinical Neurophysiology*, *113*(1), 124–131. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00722-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00722-2)
- Kuo, A. D. (2005). An optimal state estimation model of sensory integration in human postural balance. *Journal of Neural Engineering*, *2*(3), S235–S249. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/2/3/S07>
- Kuypers, H. G. (1981). Anatomy of the descending pathways. *Handbook of Physiology-the Nervous System II.*, 56–59.
- Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, *8*(4), 194–208. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C)
- Lai, M.-I., Pan, L.-L., Tsai, M.-W., Shih, Y.-F., Wei, S.-H., & Chou, L.-W. (2016). Investigating the Effects of Peripheral Electrical Stimulation on Corticomuscular Functional Connectivity Stroke Survivors. *Topics in Stroke Rehabilitation*, *23*(3), 154–162. <https://doi.org/10.1080/10749357.2015.1122264>
- Lalonde, R., & Botez-Marquard, T. (1997). The Neurobiological Basis of Movement Initiation. *Reviews in the Neurosciences*, *8*(1), 35–54. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.1997.8.1.35>
- Lang, C. E., & Schieber, M. H. (2004). Reduced Muscle Selectivity During Individuated Finger Movements in Humans After Damage to the Motor Cortex or Corticospinal Tract. *Journal of Neurophysiology*, *91*(4), 1722–1733. <https://doi.org/10.1152/jn.00805.2003>
- Lang, I. M. (2009). Brain stem control of the phases of swallowing. *Dysphagia*, *24*(3), 333–348.
- Langhorne, P., Bernhardt, J., & Kwakkel, G. (2011). Stroke rehabilitation. *The Lancet*, *377*(9778), 1693–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60325-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60325-5)
- Laporte, Y., & Lloyd, D. P. C. (1952). Nature and Significance of the Reflex Connections Established by Large Afferent Fibers of Muscular Origin. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *169*(3), 609–621. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1952.169.3.609>
- Latash, M. L. (2008). Evolution of Motor Control: From Reflexes and Motor Programs to the Equilibrium-Point Hypothesis. *Journal of Human Kinetics*, *19*(19), 3–24. <https://doi.org/10.2478/v10078-008-0001-2>
- Latash, M. L. (2012). The bliss (not the problem) of motor abundance (not redundancy). *Experimental Brain Research*, *217*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3000-4>
- Latash, M. L. (2016). Biomechanics as a window into the neural control of movement. *Journal of Human Kinetics*, *52*(1), 7–20. <https://doi.org/10.1515/hukin-2015-0190>
- Latash, M. L. (2018). Muscle coactivation: Definitions, mechanisms, and functions. *Journal of Neurophysiology*, *120*(1), 88–104. <https://doi.org/10.1152/jn.00084.2018>
- Latash, M. L., Levin, M. F., Scholz, J. P., & Schöner, G. (2010). Motor Control Theories and Their Applications. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *46*(6), 382–392.

- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain*, *91*(1), 15–36. <https://doi.org/10.1093/brain/91.1.15>
- Lemon, R. N. (2008). Descending Pathways in Motor Control. *Annual Review of Neuroscience*, *31*(1), 195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Levin, M. F., & Dimov, M. (1997). Spatial zones for muscle coactivation and the control of postural stability. *Brain Research*, *757*(1), 43–59. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00204-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00204-7)
- Levin, M. F., Selles, R. W., Verheul, M. H., & Meijer, O. G. (2000). Deficits in the coordination of agonist and antagonist muscles in stroke patients: Implications for normal motor control. *Brain Research*, *853*(2), 352–369. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)02298-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)02298-2)
- Liepert, J., Hamzei, F., & Weiller, C. (2000). Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle & Nerve*, *23*(11), 1761–1763. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200011\)23:11<1761::AID-MUS14>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200011)23:11<1761::AID-MUS14>3.0.CO;2-M)
- Liu, J., Sheng, Y., Zeng, J., & Liu, H. (2019). Corticomuscular Coherence for Upper Arm Flexor and Extensor Muscles During Isometric Exercise and Cyclically Isokinetic Movement. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00522>
- Liu, J., Tan, G., Wang, J., Wei, Y., Sheng, Y., Chang, H., Xie, Q., & Liu, H. (2022). Closed-loop construction and analysis of cortico-muscular-cortical functional network after stroke. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1–1. <https://doi.org/10.1109/TMI.2022.3143133>
- Liu, J., Wang, J., Tan, G., Sheng, Y., Chang, H., Xie, Q., & Liu, H. (2021). Correlation Evaluation of Functional Corticomuscular Coupling With Abnormal Muscle Synergy After Stroke. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *PP*, 1–1. <https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3068997>
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron*, *80*(5), 1112–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>
- Lütkepohl, H. (2006). *New introduction to multiple time series analysis*. Springer.
- Manetto, C., & Lidsky, T. I. (1989). The effects of movements on caudate sensory responses. *Neuroscience Letters*, *96*(3), 295–299.
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Maris, E., Schoffelen, J.-M., & Fries, P. (2007). Nonparametric statistical testing of coherence differences. *Journal of Neuroscience Methods*, *163*(1), 161–175. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.02.011>
- Marr, D. (1982). *Vision*. W. H. Freeman.
- Marsden, C. D. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*.
- Massey, J. (1990). Causality, feedback and directed information. *Proc. Int. Symp. Inf. Theory Applic. (ISITA-90)*, 303–305.
- Mathieu, E., Desmyttere, G., Simoneau, E., & Crémoux, S. (2018). Modulation of intermuscular coherence between homologous muscles reflects different common neural drive regulating bilateral contractions. *Neurophysiologie Clinique*, *48*(4), 227. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.06.020>
- Matsuyama, K., Mori, F., Kuze, B., & Mori, S. (1999). Morphology of single pontine reticulospinal axons in the lumbar enlargement of the cat: A study using the anterograde tracer PHA-L. *Journal of Comparative Neurology*, *410*(3), 413–430. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990802\)410:3<413::AID-CNE5>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990802)410:3<413::AID-CNE5>3.0.CO;2-Q)
- Mazzoni, P., Shabbott, B., & Cortés, J. C. (2012). Motor Control Abnormalities in Parkinson’s Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(6), a009282. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009282>
- McClelland, V. M., Cvetkovic, Z., & Mills, K. R. (2014). Inconsistent effects of EMG rectification on coherence analysis. *The Journal of Physiology*, *592*(Pt 1), 249–250. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.265181>
- McMahon, T. A. (1984). *Muscles. Reflexes, and Locomotion*.
- McPherson, J. G., Stienen, A. H., Drogos, J. M., & Dewald, J. P. (2018). Modification of Spastic Stretch Reflexes at the Elbow by Flexion Synergy Expression in Individuals With Chronic Hemiparetic

- Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(3), 491–500. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.06.019>
- Mehrkanoon, S., Breakspear, M., & Boonstra, T. W. (2014). The reorganization of corticomuscular coherence during a transition between sensorimotor states. *NeuroImage*, 100, 692–702. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.050>
- Meyer, D. E., Abrams, R. A., Kornblum, S., Wright, C. E., & Keith Smith, J. E. (1988). Optimality in human motor performance: Ideal control of rapid aimed movements. *Psychological Review*, 95(3), 340.
- Mima, T., & Hallett, M. (1999). Corticomuscular Coherence: A Review. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16(6), 501.
- Mima, T., Matsuoka, T., & Hallett, M. (2001). Information flow from the sensorimotor cortex to muscle in humans. *Clinical Neurophysiology*, 112(1), 122–126. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00515-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00515-0)
- Mima, T., Simpkins, N., Oluwatimilehin, T., & Hallett, M. (1999). Force level modulates human cortical oscillatory activities. *Neuroscience Letters*, 275(2), 77–80. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00734-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00734-X)
- Mima, T., Steger, J., Schulman, A. E., Gerloff, C., & Hallett, M. (2000). Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans. *Clinical Neurophysiology*, 111(2), 326–337. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00229-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00229-1)
- Mima, T., Toma, K., Koshy, B., & Hallett, M. (2001). Coherence Between Cortical and Muscular Activities After Subcortical Stroke. *Stroke*, 32(11), 2597–2601. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098764>
- Mitchell, D. J., McNaughton, N., Flanagan, D., & Kirk, I. J. (2008). Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta.” *Progress in Neurobiology*, 86(3), 156–185.
- Mogk, J. P. M., & Keir, P. J. (2003). Crosstalk in surface electromyography of the proximal forearm during gripping tasks. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 13(1), 63–71. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(02\)00071-8](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(02)00071-8)
- Monteau, R., & Hilaire, G. (1991). Spinal respiratory motoneurons. *Progress in Neurobiology*, 37(2), 83–144. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90024-U](https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90024-U)
- Morris, M. E., Huxham, F., McGinley, J., Dodd, K., & Iansek, R. (2001). The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clinical Biomechanics*, 16(6), 459–470. [https://doi.org/10.1016/S0268-0033\(01\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S0268-0033(01)00035-3)
- Muir, G. D., & Whishaw, I. Q. (2000). Red nucleus lesions impair overground locomotion in rats: A kinetic analysis. *European Journal of Neuroscience*, 12(3), 1113–1122. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00987.x>
- Murphy, M. A., Willén, C., & Sunnerhagen, K. S. (2011). Kinematic Variables Quantifying Upper-Extremity Performance After Stroke During Reaching and Drinking From a Glass. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(1), 71–80. <https://doi.org/10.1177/1545968310370748>
- Murthy, V. N., & Fetz, E. E. (1992). Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(12), 5670–5674. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5670>
- Nagy, M., Aranyi, C., Opposits, G., Papp, T., Láncki, L., Berényi, E., Vér, C., Csiba, L., Katona, P., Spisák, T., & Emri, M. (2020). Effective connectivity differences in motor network during passive movement of paretic and non-paretic ankles in subacute stroke patients. *PeerJ*, 8, e8942. <https://doi.org/10.7717/peerj.8942>
- Negro, F., & Farina, D. (2011). Linear transmission of cortical oscillations to the neural drive to muscles is mediated by common projections to populations of motoneurons in humans. *The Journal of Physiology*, 589(3), 629–637. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.202473>
- Niedermeyer, E., & da Silva, F. L. (2005). *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Nijhuis, P., Keller, P. E., Nozaradan, S., & Varlet, M. (2021). Dynamic modulation of cortico-muscular coupling during real and imagined sensorimotor synchronisation. *NeuroImage*, 118209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118209>

- Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., & Hallett, M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2292–2307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
- Nolte, G., Ziehe, A., Nikulin, V. V., Schlögl, A., Krämer, N., Brismar, T., & Müller, K.-R. (2008). Robustly Estimating the Flow Direction of Information in Complex Physical Systems. *Physical Review Letters*, *100*(23), 234101. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.234101>
- Omlor, W., Patino, L., Hepp-Reymond, M.-C., & Kristeva, R. (2007). Gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force output. *NeuroImage*, *34*(3), 1191–1198. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.018>
- Onodera, S., & Hicks, T. P. (2009). A Comparative Neuroanatomical Study of the Red Nucleus of the Cat, Macaque and Human. *PLOS ONE*, *4*(8), e6623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006623>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2010). FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, e156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Palmer, E., & Ashby, P. (1992). Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. *The Journal of Physiology*, *448*(1), 397–412. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019048>
- Park, C., Chang, W. H., Ohn, S. H., Kim, S. T., Bang, O. Y., Pascual-Leone, A., & Kim, Y.-H. (2011). Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*, *42*(5), 1357–1362.
- 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. <https://doi.org/10.3109/03790798609166178>
- Penfield, W. (1954). Mechanisms of voluntary movement. *Brain: A Journal of Neurology*, *77*, 1–17. <https://doi.org/10.1093/brain/77.1.1>
- Pereda, E., Quiroga, R. Q., & Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology*, *77*(1), 1–37. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.10.003>
- Pfurtscheller, G. (1992). Event-related synchronization (ERS): An electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *83*(1), 62–69. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90133-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90133-3)
- Pfurtscheller, G. (2000). Spatiotemporal ERD/ERS patterns during voluntary movement and motor imagery. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, *53*, 196–198.
- Pfurtscheller, G. (2001). Functional brain imaging based on ERD/ERS. *Vision Research*, *41*(10–11), 1257–1260.
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, *110*(11), 1842–1857. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Pfurtscheller, G., & Neuper, C. (2003). Movement and ERD/ERS. In M. Jahanshahi & M. Hallett (Eds.), *The Bereitschaftspotential* (pp. 191–206). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0189-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0189-3_12)
- Pfurtscheller, G., Zalaudek, K., & Neuper, C. (1998). Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, *109*(2), 154–160.
- Philips, G. R., Daly, J. J., & Príncipe, J. C. (2017). Topographical measures of functional connectivity as biomarkers for post-stroke motor recovery. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *14*(1), 1–16.
- Pichiorri, F., Petti, M., Caschera, S., Astolfi, L., Cincotti, F., & Mattia, D. (2018). An EEG index of sensorimotor interhemispheric coupling after unilateral stroke: Clinical and neurophysiological study. *European Journal of Neuroscience*, *47*(2), 158–163. <https://doi.org/10.1111/ejn.13797>
- Pierrot-Deseilligny, E., & Burke, D. (2005). *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders*. Cambridge University Press.
- Poizner, H., Feldman, A. G., Levin, M. F., Berkinblit, M. B., Hening, W. A., Patel, A., & Adamovich, S. V. (2000). The timing of arm-trunk coordination is deficient and vision-dependent in



- Parkinson's patients during reaching movements. *Experimental Brain Research*, 133(3), 279–292. <https://doi.org/10.1007/s002210000379>
- Poppele, R. E. (1981). An analysis of muscle spindle behavior using randomly applied stretches. *Neuroscience*, 6(6), 1157–1165. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(81\)90080-4](https://doi.org/10.1016/0306-4522(81)90080-4)
- Raibert, M. H. (1977). *Motor Control and Learning by the State Space Model*. <https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/6927>
- Renshaw, B. (1946). CENTRAL EFFECTS OF CENTRIPETAL IMPULSES IN AXONS OF SPINAL VENTRAL ROOTS. *Journal of Neurophysiology*, 9(3), 191–204. <https://doi.org/10.1152/jn.1946.9.3.191>
- Reyes, A., Laine, C. M., Kutch, J. J., & Valero-Cuevas, F. J. (2017). Beta Band Corticomuscular Drive Reflects Muscle Coordination Strategies. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00017>
- Richards, C. L., Malouin, F., & Dean, C. (1999). Gait in Stroke: Assessment and Rehabilitation. *Clinics in Geriatric Medicine*, 15(4), 833–856. [https://doi.org/10.1016/S0749-0690\(18\)30034-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0690(18)30034-X)
- Riddle, C. N., & Baker, S. N. (2005). Manipulation of peripheral neural feedback loops alters human corticomuscular coherence. *The Journal of Physiology*, 566(Pt 2), 625–639. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.089607>
- Rijntjes, M. (2006). Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: New insights, old questions and the meaning of therapies. *Current Opinion in Neurology*, 19(1), 76–83. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000203886.28068.38>
- Rohrer, B., Fasoli, S., Krebs, H. I., Hughes, R., Volpe, B., Frontera, W. R., Stein, J., & Hogan, N. (2002). Movement Smoothness Changes during Stroke Recovery. *Journal of Neuroscience*, 22(18), 8297–8304. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-18-08297.2002>
- Rosenbaum, D. A. (2009). *Human Motor Control*. Academic Press.
- Rosenberg, J. R., Amjad, A. M., Breeze, P., Brillinger, D. R., & Halliday, D. M. (1989). The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 53(1), 1–31. [https://doi.org/10.1016/0079-6107\(89\)90004-7](https://doi.org/10.1016/0079-6107(89)90004-7)
- Rossiter, H. E., Boudrias, M.-H., & Ward, N. S. (2014). Do movement-related beta oscillations change after stroke? *Journal of Neurophysiology*, 112(9), 2053–2058. <https://doi.org/10.1152/jn.00345.2014>
- Rossiter, H. E., Eaves, C., Davis, E., Boudrias, M.-H., Park, C., Farmer, S., Barnes, G., Litvak, V., & Ward, N. S. (2013). Changes in the location of cortico-muscular coherence following stroke. *NeuroImage: Clinical*, 2, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.11.002>
- Rothwell, J. C. (1994). *Control of human voluntary movement*. Springer.
- Rüber, T., Schlaug, G., & Lindenberg, R. (2012). Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology*, 79(6), 515–522. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826356e8>
- Rueda-Delgado, L. M., Solesio-Jofre, E., Serrien, D. J., Mantini, D., Daffertshofer, A., & Swinnen, S. P. (2014). Understanding bimanual coordination across small time scales from an electrophysiological perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 614–635. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.003>
- Ruiz-Gonzalez, Y., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Labrada, R., Torres-Vega, R., & Ziemann, U. (2019). Role of EMG Rectification for Corticomuscular and Intermuscular Coherence Estimation of Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2). In I. Nyström, Y. Hernández Heredia, & V. Milián Núñez (Eds.), *Progress in Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, and Applications* (pp. 306–315). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-33904-3\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-030-33904-3_28)
- Ryan, A. S., Buscemi, A., Forrester, L., Hafer-Macko, C. E., & Ivey, F. M. (2011). Atrophy and Intramuscular Fat in Specific Muscles of the Thigh: Associated Weakness and Hyperinsulinemia in Stroke Survivors. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(9), 865–872. <https://doi.org/10.1177/1545968311408920>
- Salenius, S., Brown, P., Avikainen, S., Kaakkola, S., & Hari, R. (1999). *Changes in the pattern of coherence between cortex and muscle in treated and untreated Parkinson's disease*.

- <https://research.aalto.fi/en/publications/changes-in-the-pattern-of-coherence-between-cortex-and-muscle-in->
- Salenius, S., & Hari, R. (2003). Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(6), 678–684. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.10.008>
- Salenius, S., Portin, K., Kajola, M., Salmelin, R., & Hari, R. (1997). Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *Journal of Neurophysiology*, 77(6), 3401–3405. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.6.3401>
- Salenius, S., Salmelin, R., Neuper, C., Pfurtscheller, G., & Hari, R. (1996). Human cortical 40 Hz rhythm is closely related to EMG rhythmicity. *Neuroscience Letters*, 213(2), 75–78. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12796-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12796-8)
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(7), 1015–1022.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2009). Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47(1), 284–288.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Stadler, W., Schabus, M., Doppelmayr, M., Hanslmayr, S., Gruber, W. R., & Birbaumer, N. (2005). A shift of visual spatial attention is selectively associated with human EEG alpha activity. *The European Journal of Neuroscience*, 22(11), 2917–2926. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04482.x>
- Schieber, M., Lang, C., Reilly, K., McNulty, P., & Sirigu, A. (2009). Selective Activation of Human Finger Muscles after Stroke or Amputation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 629, 559–575. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-77064-2\\_30](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77064-2_30)
- Schlogl, A., Roberts, S. J., & Pfurtscheller, G. (2000). A criterion for adaptive autoregressive models. *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Cat. No.00CH37143)*, 2, 1581–1582 vol.2. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2000.898046>
- Schmidt, R. A., Zelaznik, H., Hawkins, B., Frank, J. S., & Quinn, J. T. (1979). Motor-output variability: A theory for the accuracy of rapid motor acts. *Psychological Review*, 47(5), 415–451.
- Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., & Fries, P. (2005). Neuronal Coherence as a Mechanism of Effective Corticospinal Interaction. *Science*, 308(5718), 111–113. <https://doi.org/10.1126/science.1107027>
- Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., & Fries, P. (2008). Imaging the human motor system's beta-band synchronization during isometric contraction. *NeuroImage*, 41(2), 437–447. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.045>
- Scholz, J. P., & Schöner, G. (1999). The uncontrolled manifold concept: Identifying control variables for a functional task. *Experimental Brain Research*, 126(3), 289–306.
- Schreiber, T. (2000). Measuring information transfer. *Physical Review Letters*, 85(2), 461.
- Schulz, R., Buchholz, A., Frey, B. M., Bönstrup, M., Cheng, B., Thomalla, G., Hummel, F. C., & Gerloff, C. (2016). Enhanced Effective Connectivity Between Primary Motor Cortex and Intraparietal Sulcus in Well-Recovered Stroke Patients. *Stroke*, 47(2), 482–489. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011641>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11.
- Sharifi, S., Luft, F., Verhagen, R., Heida, T., Speelman, J. D., Bour, L. J., & van Rootselaar, A.-F. (2017). Intermittent cortical involvement in the preservation of tremor in essential tremor. *Journal of Neurophysiology*, 118(5), 2628–2635. <https://doi.org/10.1152/jn.00848.2016>
- Sherrington, C. S. (1906). Observations on the scratch-reflex in the spinal dog. *The Journal of Physiology*, 34(1–2), 1.
- Sims, C. A. (1972). Money, Income, and Causality. *The American Economic Review*, 62(4), 540–552.
- Singer, W. (1993). Synchronization of Cortical Activity and its Putative Role in Information Processing and Learning. *Annual Review of Physiology*, 55(1), 349–374. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.002025>
- Sober, S. J., & Sabes, P. N. (2003). Multisensory Integration during Motor Planning. *Journal of Neuroscience*, 23(18), 6982–6992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-18-06982.2003>

- Sober, S. J., & Sabes, P. N. (2005). Flexible strategies for sensory integration during motor planning. *Nature Neuroscience*, 8(4), 490–497. <https://doi.org/10.1038/nn1427>
- Stančák Jr, A., Riml, A., & Pfurtscheller, G. (1997). The effects of external load on movement-related changes of the sensorimotor EEG rhythms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(6), 495–504.
- Staudenmann, D., & Taube, W. (2015). Brachialis muscle activity can be assessed with surface electromyography. *Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 25(2), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2014.11.003>
- Sugiuchi, Y., Kakei, S., Izawa, Y., & Shinoda, Y. (2004). Functional synergies among neck muscles revealed by branching patterns of single long descending motor-tract axons. In *Progress in Brain Research* (Vol. 143, pp. 411–421). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43039-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43039-2)
- Sullivan, G. M., & Feinn, R. (2012). Using Effect Size—Or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of Graduate Medical Education*, 4(3), 279–282. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-12-00156.1>
- Takatsuru, Y., Fukumoto, D., Yoshitomo, M., Nemoto, T., Tsukada, H., & Nabekura, J. (2009). Neuronal Circuit Remodeling in the Contralateral Cortical Hemisphere during Functional Recovery from Cerebral Infarction. *Journal of Neuroscience*, 29(32), 10081–10086. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1638-09.2009>
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., & Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *Journal of Neuroscience*, 16(13), 4240–4249.
- Tang, A., & Rymer, W. Z. (1981). Abnormal force—EMG relations in paretic limbs of hemiparetic human subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 44(8), 690–698.
- Taupin, P. (2006). Stroke-Induced Neurogenesis: Physiopathology and Mechanisms. *Current Neurovascular Research*, 3(1), 67–72.
- Theiler, J., Eubank, S., Longtin, A., Galdrikian, B., & Farmer, J. D. (1992). Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 58(1–4), 77–94.
- Tin, C., & Poon, C.-S. (2005). Internal models in sensorimotor integration: Perspectives from adaptive control theory. *Journal of Neural Engineering*, 2(3), S147–S163. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/2/3/S01>
- Tisseyre, J., Marquet-Doléac, J., Barral, J., Amarantini, D., & Tallet, J. (2019). Lateralized inhibition of symmetric contractions is associated with motor, attentional and executive processes. *Behavioural Brain Research*, 361, 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.034>
- Todorov, E., & Jordan, M. I. (2002). Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nature Neuroscience*, 5(11), 1226–1235. <https://doi.org/10.1038/nn963>
- Toma, K., Mima, T., Matsuoka, T., Gerloff, C., Ohnishi, T., Koshy, B., Andres, F., & Hallett, M. (2002). Movement rate effect on activation and functional coupling of motor cortical areas. *Journal of Neurophysiology*, 88(6), 3377–3385.
- Tong, H., & Dabas, P. (1990). Cluster of time series models: An example. *Journal of Applied Statistics*, 17(2), 187–198.
- Tung, S. W., Guan, C., Ang, K. K., Phua, K. S., Wang, C., Zhao, L., Teo, W. P., & Chew, E. (2013). Motor imagery BCI for upper limb stroke rehabilitation: An evaluation of the EEG recordings using coherence analysis. *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 261–264. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6609487>
- Tuo, Q., Zhang, S., & Lei, P. (2022). Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Medicinal Research Reviews*, 42(1), 259–305. <https://doi.org/10.1002/med.21817>
- Ushiyama, J., Katsu, M., Masakado, Y., Kimura, A., Liu, M., & Ushiba, J. (2011). Muscle fatigue-induced enhancement of corticomuscular coherence following sustained submaximal isometric contraction of the tibialis anterior muscle. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1233–1240.
- van den Broek, S. P., Reinders, F., Donderwinkel, M., & Peters, M. J. (1998). Volume conduction effects in EEG and MEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(6), 522–534. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00147-8](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00147-8)

- van der Kooij, H., Jacobs, R., Koopman, B., & van der Helm, F. (2001). An adaptive model of sensory integration in a dynamic environment applied to human stance control. *Biological Cybernetics*, *84*(2), 103–115. <https://doi.org/10.1007/s004220000196>
- Van Thiel, E., & Steenbergen, B. (2001). Shoulder and hand displacements during hitting, reaching, and grasping movements in hemiparetic cerebral palsy. *MOTOR CONTROL-CHAMPAIGN-*, *5*(2), 166–182.
- van Wijk, B. C. M., Beek, P. J., & Daffertshofer, A. (2012). Neural synchrony within the motor system: What have we learned so far? *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00252>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(4), 229–239.
- Varoquaux, G., Baronnet, F., Kleinschmidt, A., Fillard, P., & Thirion, B. (2010). Detection of brain functional-connectivity difference in post-stroke patients using group-level covariance modeling. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 200–208.
- Vecchiato, G., Del Vecchio, M., Ambeck-Madsen, J., Ascari, L., & Avanzini, P. (2022). EEG–EMG coupling as a hybrid method for steering detection in car driving settings. *Cognitive Neurodynamics*. <https://doi.org/10.1007/s11571-021-09776-w>
- Vicente, R., Wibral, M., Lindner, M., & Pipa, G. (2011). Transfer entropy—A model-free measure of effective connectivity for the neurosciences. *Journal of Computational Neuroscience*, *30*(1), 45–67. <https://doi.org/10.1007/s10827-010-0262-3>
- Vinck, M., Oostenveld, R., Van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *Neuroimage*, *55*(4), 1548–1565.
- Vinck, M., van Wingerden, M., Womelsdorf, T., Fries, P., & Pennartz, C. M. (2010). The pairwise phase consistency: A bias-free measure of rhythmic neuronal synchronization. *Neuroimage*, *51*(1), 112–122.
- Volkman, F. C. (1986). Human visual suppression. *Vision Research*, *26*(9), 1401–1416. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(86\)90164-1](https://doi.org/10.1016/0042-6989(86)90164-1)
- von Carlowitz-Ghori, K., Bayraktaroglu, Z., Hohlefeld, F. U., Losch, F., Curio, G., & Nikulin, V. V. (2014). Corticomuscular coherence in acute and chronic stroke. *Clinical Neurophysiology*, *125*(6), 1182–1191. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.006>
- von Euler, C. (1983). On the central pattern generator for the basic breathing rhythmicity. *Journal of Applied Physiology*, *55*(6), 1647–1659. <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.55.6.1647>
- Wald, A. (1943). Tests of Statistical Hypotheses Concerning Several Parameters When the Number of Observations is Large. *Transactions of the American Mathematical Society*, *54*(3), 426–482. <https://doi.org/10.2307/1990256>
- Wall, P. D., & Lidierth, M. (1997). Five Sources of a Dorsal Root Potential: Their Interactions and Origins in the Superficial Dorsal Horn. *Journal of Neurophysiology*, *78*(2), 860–871. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.2.860>
- Wang, L., Zhang, J., Zhang, Y., Yan, R., Liu, H., & Qiu, M. (2016). Conditional Granger Causality Analysis of Effective Connectivity during Motor Imagery and Motor Execution in Stroke Patients. *BioMed Research International*, *2016*, e3870863. <https://doi.org/10.1155/2016/3870863>
- Ward, N. S., Brown, M. M., Thompson, A. J., & Frackowiak, R. S. J. (2003). Neural correlates of motor recovery after stroke: A longitudinal fMRI study. *Brain*, *126*(11), 2476–2496. <https://doi.org/10.1093/brain/awg245>
- Weinrich, M., & Wise, S. P. (1982). The premotor cortex of the monkey. *Journal of Neuroscience*, *2*(9), 1329–1345. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.02-09-01329.1982>
- Winter, D. A. (2009). *Biomechanics and Motor Control of Human Movement*. John Wiley & Sons.
- Winterhalder, M., Schelter, B., Hesse, W., Schwab, K., Leistriz, L., Klan, D., Bauer, R., Timmer, J., & Witte, H. (2005). Comparison of linear signal processing techniques to infer directed interactions in multivariate neural systems. *Signal Processing*, *85*(11), 2137–2160. <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2005.07.011>

- Witham, C. L., Riddle, C. N., Baker, M. R., & Baker, S. N. (2011). Contributions of descending and ascending pathways to corticomuscular coherence in humans. *The Journal of Physiology*, 589(15), 3789–3800. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.211045>
- Witham, C. L., Wang, M., & Baker, S. N. (2010). Corticomuscular Coherence Between Motor Cortex, Somatosensory Areas and Forearm Muscles in the Monkey. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00038>
- Witte, M., Patino, L., Andrykiewicz, A., Hepp-Reymond, M.-C., & Kristeva, R. (2007). Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *European Journal of Neuroscience*, 26(12), 3564–3570. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05942.x>
- Wolpert, D. M., & Flanagan, J. R. (2001). Motor prediction. *Current Biology*, 11(18), R729–R732.
- Yahalom, G., Simon, E. S., Thorne, R., Peretz, C., & Giladi, N. (2004). Hand rhythmic tapping and timing in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 10(3), 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2003.10.001>
- Yamanishi, J., Kawato, M., & Suzuki, R. (1980). Two coupled oscillators as a model for the coordinated finger tapping by both hands. *Biological Cybernetics*, 37(4), 219–225.
- Yanagisawa, N., Tanaka, R., & Ito, Z. (1976). Reciprocal Ia inhibition in spastic hemiplegia of man. *Brain*, 99(3), 555–574. <https://doi.org/10.1093/brain/99.3.555>
- Yang, Q., Fang, Y., Sun, C.-K., Siemionow, V., Ranganathan, V. K., Khoshknabi, D., Davis, M. P., Walsh, D., Sahgal, V., & Yue, G. H. (2009). Weakening of functional corticomuscular coupling during muscle fatigue. *Brain Research*, 1250, 101–112.
- Yang, Q., Siemionow, V., Yao, W., Sahgal, V., & Yue, G. H. (2010). Single-trial EEG-EMG coherence analysis reveals muscle fatigue-related progressive alterations in corticomuscular coupling. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 18(2), 97–106.
- Yang, Y., Dewald, J. P. A., van der Helm, F. C. T., & Schouten, A. C. (2018). Unveiling neural coupling within the sensorimotor system: Directionality and nonlinearity. *The European Journal of Neuroscience*, 48(7), 2407–2415. <https://doi.org/10.1111/ejn.13692>
- Yang, Y., Solis-Escalante, T., van de Ruit, M., van der Helm, F. C. T., & Schouten, A. C. (2016). Nonlinear Coupling between Cortical Oscillations and Muscle Activity during Isotonic Wrist Flexion. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00126>
- Yeh, C.-H., Jones, D. K., Liang, X., Descoteaux, M., & Connelly, A. (2021). Mapping Structural Connectivity Using Diffusion MRI: Challenges and Opportunities. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 53(6), 1666–1682. <https://doi.org/10.1002/jmri.27188>
- Yoshida, T., Masani, K., Zabjek, K., Chen, R., & Popovic, M. R. (2017). Dynamic Increase in Corticomuscular Coherence during Bilateral, Cyclical Ankle Movements. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00155>
- Young, B. M., Nigogosyan, Z., Remsik, A., Walton, L. M., Song, J., Nair, V. A., Grogan, S. W., Tyler, M. E., Edwards, D. F., & Caldera, K. (2014). Changes in functional connectivity correlate with behavioral gains in stroke patients after therapy using a brain-computer interface device. *Frontiers in Neuroengineering*, 7, 25.
- Zhang, J., Zhang, Y., Wang, L., Sang, L., Yang, J., Yan, R., Li, P., Wang, J., & Qiu, M. (2017). Disrupted structural and functional connectivity networks in ischemic stroke patients. *Neuroscience*, 364, 212–225.
- Zheng, Y., Peng, Y., Xu, G., Li, L., & Wang, J. (2018). Using Corticomuscular Coherence to Reflect Function Recovery of Paretic Upper Limb after Stroke: A Case Study. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00728>

---

## **Mécanismes centraux de contrôle de la motricité saine et altérée : rôle fonctionnel de la dynamique des couplages cortico-musculaires**

**Directeurs :** David Amarantini et David Gasq

**Résumé :** Le contrôle de l'activité motrice volontaire est un point de discussion important pour les personnes intéressées par le mouvement des êtres humains et qui est partagé entre le domaine de la biomécanique et celui du contrôle moteur exercé au niveau central. Il existe des théories valides qui modélisent les mécanismes mis en jeu, que ce soit au niveau de l'encéphale, de la moelle épinière ou des muscles, pour les deux approches. Cependant, il manque encore à ce jour une théorie unificatrice qui relierait les différents niveaux d'observation en un modèle global du contrôle moteur. C'est dans l'objectif de contribuer à la construction d'une telle théorie que ce projet de thèse a été réalisé en s'appuyant sur l'analyse de la connectivité entre les différentes structures intervenant dans la réalisation d'un mouvement pour mettre en évidence les communications au sein du réseau moteur. Ainsi, les principaux objectifs de ce travail ont été i) de développer une méthode d'analyse de la dynamique de la connectivité, ii) d'appliquer cette méthode à l'étude de la connectivité fonctionnelle à partir de mouvements du coude chez le sujet sain et le patient AVC et iii) d'approfondir les données issues de la connectivité fonctionnelle par des analyses de la dynamique de la connectivité effective. Ce projet de thèse est donc pluridisciplinaire, en se situant au croisement des neurosciences, de la biomécanique et du traitement du signal. Nos résultats montrent que la méthode développée permet l'analyse de la dynamique de la connectivité dans un contexte de variabilité inter et intra-individuelle importante. L'étude comparée des sujets sains et des patients AVC révèle une altération de la connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur et les muscles antagonistes au mouvement chez les patients ainsi que des niveaux variables de connectivité au cours du mouvement. Enfin, le développement des méthodes de connectivité effective et la sélection des différents paramètres à appliquer laissent supposer que leur application permettra d'étudier les sens des différents échanges d'informations qui ont lieu pendant un mouvement. L'ensemble des résultats de ce travail révèle que l'inclusion des analyses de la dynamique de la connectivité peut représenter un apport majeur aux théories du contrôle moteur existantes et peut même servir de base à la constitution d'un modèle dynamique reflétant les communications qui relient les différentes structures impliquées dans la génération d'un mouvement.

**Mots-clés :** cohérence corticomusculaire, analyse temps-fréquence, communication neuronale, connectivité fonctionnelle, connectivité effective

---

## **Central mechanisms of normal and impaired motor control: functional role of the dynamics of corticomuscular coupling**

**Abstract:** The control of voluntary movement is a most discussed issue for those people interested in how the human locomotion or other daily acts are controlled and find answers in two apparently separate fields of research: biomechanics on the one hand and motor control on the other. Verified theories, which model some of the mechanisms involved in motor control at either muscles or brain levels, exist in both fields. However, we still miss a unifying theory that would bridge the gap existing between biomechanics and motor control and would offer a model including all levels of observation: from central nervous system to muscle activity. The present work has been actually designed to partly answer this issue: we propose to study the dynamics of communications occurring during a movement between the different nodes of the motor network through connectivity analyses. Hence, we pursued three main goals: i) develop a dynamic analysis of connectivity measures, ii) apply this analysis to the comparison of functional connectivity between healthy subjects and stroke patients performing elbow extensions and iii) complete the previous analyses with effective connectivity studies of the same paradigm. Thus, this is a multidisciplinary work involving neurosciences, biomechanics and signal processing. Our results show that high inter-variability and intra-variability are less influential in connectivity analysis with our method. Compared analyses between healthy subjects and stroke patients reveal a specific alteration of functional connectivity between antagonist muscles and motor cortex in stroke patients and varying levels of connectivity measures during movement. Finally, the development of effective connectivity analyses and the associated parameters selection will allow us to figure out the direction of communications within the motor network during movement. The overall results of this work show that the analyses of connectivity dynamics can complete existing motor control theories and provide a basis for the constitution of a new dynamic model including the communications between the nodes of the motor network involved in movement control and finally reunite biomechanics and motor control.

**Keywords:** corticomuscular coherence, time-frequency analysis, neuronal communication, functional connectivity, effective connectivity