



**HAL**  
open science

**Etude neuro-biomécanique des mécanismes centraux du  
contrôle de la motricité volontaire saine et altérée :  
modifications induites par des injections de toxine  
botulique associées à de la rééducation chez le sujet  
post-AVC**  
Celia Delcamp

► **To cite this version:**

Celia Delcamp. Etude neuro-biomécanique des mécanismes centraux du contrôle de la motricité volontaire saine et altérée : modifications induites par des injections de toxine botulique associées à de la rééducation chez le sujet post-AVC. Neurosciences. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30099 . tel-04288507

**HAL Id: tel-04288507**

**<https://theses.hal.science/tel-04288507>**

Submitted on 16 Nov 2023

**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  
**Célia DELCAMP**

Le 3 juillet 2023

**Etude neuro-biomécanique des mécanismes centraux du contrôle de la motricité volontaire saine et altérée : modifications induites par des injections de toxine botulique associées à de la rééducation chez le sujet post-AVC.**

---

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

Spécialité : **Neurosciences, comportement et cognition**

Unité de recherche :

**ToNIC-Toulouse NeuroImaging Center (UMR 1214)**

Thèse dirigée par

**David AMARANTINI et David GASQ**

Jury

Mme Marie-Hélène BOUDRIAS, Rapporteur

M. Raphaël ZORY, Rapporteur

M. Raphaël GROSS, Examineur

Mme Isabelle LOUBINOUX, Examinatrice

M. David AMARANTINI, Directeur de thèse

M. David GASQ, Co-directeur de thèse

M. Denis MOTTET, Président

# Remerciements

---

Je souhaite exprimer ma gratitude envers David Amarantini et David Gasq pour m'avoir encadrée en tant que jeune chercheuse depuis ma 3<sup>ème</sup> année de licence. Leur présence a été importante pour m'orienter et me guider dans mes recherches. Leur expertise m'a aussi beaucoup aidée tout au long de ce parcours. Je voudrais aussi remercier Alexandre Chalard et Camille Cormier pour leur engagement dans ce projet et pour leur contribution précieuse. Leurs participations actives lors de nos échanges professionnels et personnels ont été d'une grande valeur pour moi. Leur disponibilité, leur écoute et leurs conseils ont été des éléments essentiels dans le développement de ma thèse.

Je tiens également à témoigner ma reconnaissance envers mes rapporteurs, Marie-Hélène Boudrias et Raphaël Zory, ainsi que mes examinateurs, Denis Mottet, Raphaël Gross et Isabelle Loubinoux, pour leur contribution précieuse à ma thèse. Leurs commentaires constructifs et leurs suggestions judicieuses m'ont permis d'approfondir ma réflexion et d'améliorer la qualité de ma thèse. Je leur suis reconnaissante pour le temps et l'effort qu'ils ont consacrés à l'expertise de ma thèse.

Je remercie également les volontaires qui ont généreusement accepté de participer à nos études et grâce à qui ce projet de thèse a pu avoir lieu.

Il y a aussi des titulaires dont j'ai croisé la route, Robin Baurès et Joseph Tisseyre, j'espère à nouveau croiser votre chemin et celui de gens aussi intègres que vous dans ma carrière. Merci pour nos échanges formels mais surtout informels qui m'ont fait murir et merci de m'avoir prêté une oreille attentive et attentionnée.

Et puis il y a des doctorants, notre passage dans l'unité est pour la plupart éphémère mais les souvenirs persistent. Merci pour tous les moments que nous avons passés ensemble, les joyeux comme les tristes, les légers comme les difficiles et les studieux comme les amicaux. Des

rencontres plus ou moins récentes mais toutes uniques qui m'ont permis d'appréhender cette thèse avec un tout petit peu plus de légèreté et surtout beaucoup de réconfort. Nos confidences m'ont fait me sentir moins seule, je trouve qu'on forme une belle bande d'imposteurs 😊

Je pense en particulier à Dorian et Maxime, neo-docteurs. Merci d'avoir été mes collègues, merci d'avoir partagé votre rigueur, votre curiosité et votre scepticisme avec moi. Merci d'être devenus mes amis, merci pour ces congrès, ces voyages, ces soirées. Merci d'être là et merci d'être vous, authentiques et attachants.

Je pense aussi au *Discord*, des rencontres aussi récentes que sincères, je ne le montre peut-être pas mais j'ai confiance en votre soutien, même avec 9h de décalage horaire. Je sais qu'il sera au moins à la hauteur de celui que vous m'avez apporté ces derniers mois.

Thibault, même si nos chemins se sont éloignés je ne pouvais pas rédiger ces remerciements sans t'exprimer ma reconnaissance pour ces sept années passées à tes côtés, merci de m'avoir soutenue et d'avoir cru en moi pendant tout ce temps.

Enfin, j'aimerais remercier les membres de ma famille, ceux qui pensent que je suis désormais médecin, ceux qui paniquent quand je leur dis que je suis à l'hôpital (alors que c'est pour le travail), ceux qui n'ont aucune idée de ce que je fais au quotidien, ceux qui n'ont rien compris à ma soutenance mais qui y étaient et avec le sourire, ceux qui me soutiennent dans tous les cas et qui sont fiers de moi.

Maman, ces quelques lignes ne sont rien pour te remercier de ton dévouement et de ton amour inconditionnel. Je sais que même à l'autre bout du monde je pourrais compter sur toi, merci pour tout ♥

# Productions scientifiques

---

## a. Articles scientifiques

- **Delcamp C**, Gasq D, Cormier C, Amarantini D. Corticomuscular and intermuscular coherence are correlated after stroke: a simplified motor control? *Brain Communication*. 2023 Jun 17;5(3). doi: 10.1093/braincomms/fcad187.
- **Delcamp C.**, Cormier C., Chalard A., Amarantini D., Gasq D., Changes in intermuscular connectivity during active elbow extension reveal a functional simplification of motor control after stroke. *Frontiers in Neuroscience*. 2022 Oct 6;16:940907. doi: 10.3389/fnins.2022.940907.
- **Delcamp C.**, Cormier C., Chalard A., Amarantini D., Gasq D., Botulinum toxin combined with rehabilitation decrease corticomuscular coherence in stroke subjects. *Clinical Neurophysiology*. 2022 Apr;136:49-57. doi: 10.1016/j.clinph.2021.12.019.

## b. Communications

- **Delcamp, C.**, Gasq, D., Cormier, C., Amarantini, D., Central-peripheral and intermuscular interactions are co-regulated in stroke subjects. OHBM 2023, 22-26 July 2023, Montréal, Canada, *Poster communication*.
- **Delcamp, C.**, Gasq, D., Cormier, C., Amarantini, D., Corticomuscular and intermuscular coherences become correlated after stroke. FRM 2023, 3-5 May 2023, Algarve, Portugal, *Poster communication*.
- **Delcamp, C.**, Amarantini, D., Cormier, C., Chalard, A., Marque, P., Gasq, D., Stroke alters intermuscular communication of agonist and antagonist muscles during active movement. 37ème Congrès de la SOFMER, 1-3 décembre 2022, Rennes, France, *Oral communication*.

- **Delcamp, C.**, Cormier, C., Chalard, A., Amarantini, D., Gasq, D., The common descending neural drive to agonist and antagonist muscles is higher in stroke subjects compared to controls. FENS, International Neuroscience Conference, 9-13 July 2022, Paris, France. *Poster communication.*
- **Delcamp, C.**, Cormier, C., Chalard, A., Amarantini, D., Gasq, D., Functional simplification of motor control of antagonist muscles after stroke. 27th Congress of ESB, 26-29 June 2022, Porto, Portugal. *Oral communication.*
- **Delcamp, C.**, Cormier, C., Chalard, A., Gasq, D., Amarantini, D., The modulation of corticomuscular coherence reflects alteration of the central-peripheral network after stroke. 19ème Congrès international de l'ACAPS, 27-29 octobre 2021, Montpellier, France. *Oral Communication. Prix des jeunes chercheurs.*
- **Delcamp, C.**, Cormier, C., Chalard, A., Gasq, D., Amarantini, D., Effects of botulinum toxin injections and rehabilitation on the brain-muscle functional connectivity assessed by cortico-muscular coherence in post-stroke subjects. 36ème Congrès de la SOFMER, 14-16 octobre 2021, Lille, France. *Oral communication.*
- **Delcamp, C.**, Amarantini, D., Belle, M., Vigouroux, L., Tisseyre, J., Gasq, D., Charissou, C., Impaired grip strength is related to altered modulation of intermuscular coupling in poststroke subjects: a pilot study. 11th WCNR, 7-11 October 2020, Lyon, France. *Poster communication.*
- **Delcamp, C.**, Chalard, A., Gasq, D., Amarantini, D., L'étendue de l'activité corticale EEG : un outil pour l'évaluation du patient AVC chronique. 19ème congrès de la SOFAMEA, 22-24 janvier 2020, Nice, France. *Oral communication.*

- **Delcamp, C.**, Chalard, A., Gasq, D., Amarantini, D., Modifications de l'activité corticale oscillatoire au cours de mouvements d'extension du coude chez le sujet cérébrolésé. 18<sup>ème</sup> Congrès international de l'ACAPS, 29-31 octobre 2019, Paris, France. *Poster communication. 2<sup>ème</sup> Prix du Meilleur Poster.*

# Table des matières

---

<b>Partie 1. Introduction théorique .....</b>	<b>3</b>
Chapitre 1. L'accident vasculaire cérébral .....	4
1. Prévalence.....	4
2. Altérations de l'activité corticale.....	5
3. Altérations de l'activité spinale .....	9
4. Manifestations périphériques.....	12
Chapitre 2. Traitement par toxine botulique .....	18
1. Mode d'action de la toxine botulique .....	18
2. Amélioration de la fonction motrice.....	23
3. Pratiques cliniques autour de la toxine botulique.....	24
Chapitre 3. Communications au sein du système neuromusculaire .....	26
1. La cohérence corticomusculaire (CMC).....	28
2. La cohérence intermusculaire (IMC).....	37
<b>Partie 2. Problématique et hypothèses .....</b>	<b>46</b>
<b>Partie 3. Contributions.....</b>	<b>50</b>
Chapitre 4. Méthode générale .....	51
1. Participants .....	51
2. Expérimentation.....	52
3. Données .....	56
4. Statistiques.....	64
Chapitre 5. Contribution 1 .....	65
1. Contexte.....	65
2. Contribution.....	66
3. Synthèse.....	69
Chapitre 6. Contribution 2.....	96
1. Contexte.....	96
2. Contribution.....	97
3. Synthèse.....	100
Chapitre 7. Contribution 3.....	124
1. Contexte.....	124

2. Contribution.....	125
3. Synthèse.....	127
<b>Partie 4. Discussion générale .....</b>	<b>146</b>
Chapitre 8. Discussion des principaux résultats.....	147
1. Effets de l’AVC sur les communications au sein du système neuromusculaire .....	147
2. Effets d’un traitement associant toxine botulique et rééducation sur la communication au sein du système neuromusculaire .....	148
3. Un effet de la vitesse sur la cohérence ?.....	150
Chapitre 9. Discussion méthodologique.....	153
1. Un groupe hétérogène de sujets.....	153
2. Quantification de la cohérence .....	156
3. Une hétérogénéité dans la littérature .....	160
Chapitre 10. Conclusion et perspectives.....	161
1. Conclusion générale .....	161
2. Perspectives .....	162
<b>Bibliographie.....</b>	<b>166</b>
Chapitre 11. Annexes.....	190
Annexe 1 : Toxine et CMC.....	190
Annexe 2 : Toxine et IMC .....	194
Annexe 3 : Effet de la vitesse sur la CMC et l’IMC.....	199

# Liste des abréviations

---

- AVC = Accident Vasculaire Cérébral
- BA = Brachial Antérieur
- BB = Biceps Brachial
- BR = Brachioradial
- CMC = Cohérence Corticomusculaire
- EEG = Électroencéphalographie
- EMG = Électromyographie
- IMC = Cohérence Intermusculaire
- RMS = Root Mean Square
- TB = Triceps Brachial
- TBA = Toxine Botulique A

# Table des illustrations

---

Figure 1.1   Homonculus moteur de Penfield.....	5
Figure 1.2   Représentation des hémisphères et des hémicorps .....	7
Figure 1.3   Schéma des boucles de contrôle spinal .....	11
Figure 1.4   Cinématique de mouvements d’extension du coude.....	16
Figure 2.1   Mode d’action local de la toxine botulique A.....	20
Figure 2.2   Schéma de la boucle spinale <i>gamma</i> .....	22
Figure 3.1   Calcul de cohérence corticomusculaire.....	28
Figure 3.2   Corrélacion entre cohérence corticomusculaire et fonction motrice .....	36
Figure 3.3   Théorie du Common Drive .....	38
Figure 4.1   Schéma expérimental de l’étude ULISCC-STROKE.....	53
Figure 4.2   Dispositif expérimental .....	55
Figure 4.3   Illustration des différentes étapes de calcul de cohérence corticomusculaire d’un sujet post-AVC .....	61
Figure 4.4   Calcul de cohérence corticomusculaire.....	63
Figure 5.1   Experimental design.....	72
Figure 5.2   Active elbow extension range of motion and antagonist co-contraction of control and patient subjects. ....	79
Figure 5.3   Corticomuscular coherence of control and patient subjects.....	81
Figure 6.1   Illustration of the research protocol. ....	104
Figure 6.2   Electrophysiological signals and Intermuscular coherence as function of time .....	105
Figure 6.3   Illustration of the different steps involved in the calculation of intermuscular coherence .....	108
Figure 6.4   Antagonist co-contraction of stroke and control subjects.....	110
Figure 6.5   Intermuscular coherence of stroke and control subjects .....	111
Figure 6.6   Average intermuscular coherence of stroke and control subjects.....	113
Figure 6.7   Partial rank spearman correlation .....	114
Figure 7.1 Description of the different steps involved in the calculation of coherences .....	133
Figure 7.2   Mean coherence maps .....	138
Figure 7.3   Partial rank spearman correlation plot .....	139
Figure 7.4   Partial rank spearman correlation plot .....	140
Figure A. 1   Cohérence corticomusculaire des muscles, agoniste et antagonistes, des sujets post-AVC .....	192

Figure A. 2 | Cohérence intermusculaire des sujets post-AVC et des sujets contrôles.....196

Figure A. 3 | Cohérence corticomusculaire à vitesse spontanée et maximale.....205

Figure A. 4 | Cohérence intermusculaire à vitesse spontanée et maximale .....206

# Liste des tableaux

---

Tableau 3.1   Synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur la CMC- $\beta$ .....	35
Tableau 3.2   Synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur l'IMC- $\beta$ .....	43
Tableau 5.1   Participants' description. ....	71
Tableau 5.2   Results of Mann Whitney's test and Wilcoxon's post hoc tests concerning active Range of motion, Antagonist co-contraction and Corticomuscular coherence data. ....	82
Tableau 5.3   Nouvelle synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur la CMC- $\beta$ 90	
Tableau 6.1   Detailed demographics and clinical of participants.....	102
Tableau 6.2   Results of ANCOVAs .....	112
Tableau 6.3   Nouvelle synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur l'IMC- $\beta$ ..	121
Tableau 7.1   Detailed demographics and clinical of participants.....	129
Tableau 7.2   Partial correlations results .....	136
Tableau 7.3   Correlation comparisons.....	136
Tableau A.1   Résultats des ANCOVAs : effet de la toxine sur la CMC.....	193
Tableau A.2   Résultats des ANCOVAs : effets de la toxine sur l'IMC .....	197
Tableau A.3   Résultats des corrélations de Pearson réalisées entre l'âge et l'IMC .....	198
Tableau A.4   Résultats des ANCOVAs : effets de la vitesse sur la CMC et l'IMC.....	204

# Préambule

---

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une lésion encéphalique d'origine vasculaire. Dans 80% des cas il est de cause ischémique (thrombose ou embolie cérébrale), mais peut également être la conséquence d'une hémorragie cérébrale. L'interruption de la circulation sanguine qui en résulte est responsable de la dégénérescence de plusieurs neurones cérébraux constituant une lésion centrale. Cette dernière va alors entraîner une modification de l'activité corticale (Pichiorri et al., 2018), spinale (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012) et musculaire (Klaer, 2016) et peut, *in fine*, limiter la fonction motrice des sujets. En plus d'induire une diminution de la force (Klaer, 2016), l'AVC peut aussi entraîner des co-contractions exagérées des muscles antagonistes lors de la contraction volontaire de muscles agonistes à un mouvement (Chalard, Amarantini, Tisseyre, et al., 2020). Afin de diminuer ces co-contractions antagonistes et d'améliorer la fonction motrice, un traitement associant injections intramusculaires de toxine botulique et rééducation est prescrit en première intention (Caulin et al., 2009). Ce traitement présente également des effets au niveau de l'activité du muscle, de la moelle épinière et de l'encéphale. Ces trois éléments qui composent le système neuromusculaire sont anatomiquement reliés entre eux, notamment par le faisceau corticospinal originaire des neurones de la couche V du cortex frontal et pariétal (Vulliemoz et al., 2005), passant par la moelle épinière et innervant les motoneurones. Chaque motoneurone est relié par son axone à des fibres musculaires, formant une unité motrice. Le faisceau corticospinal est subdivisé en deux : la partie latérale décusse pour innerver principalement les muscles distaux de l'hémicorps controlatéral, tandis que la partie ventrale innerve principalement les muscles axiaux et proximaux de l'hémicorps ipsilatéral (Welnarz et al., 2017). En plus d'être reliés anatomiquement, le cortex, la moelle épinière et les muscles le sont aussi fonctionnellement

puisque'ils communiquent entre eux lors de la réalisation d'un mouvement (Boonstra, 2013). Ainsi, la commande centrale produite au niveau cortical peut être régulée au niveau spinal pour se traduire au niveau musculaire. Lors du mouvement, des informations afférentes peuvent aussi être transmises, de la périphérie vers le système nerveux central grâce aux afférences Ia. L'analyse du lien de corrélation entre un signal d'origine corticale et un signal d'origine musculaire (appelé cohérence corticomusculaire) ou entre deux signaux d'origine musculaire (appelé cohérence intermusculaire) permet d'explorer la communication au sein du système neuromusculaire pendant la réalisation d'un mouvement. A ce jour, peu d'études se sont intéressées aux effets de l'AVC ou d'un traitement de la fonction motrice sur la cohérence corticomusculaire et intermusculaire de sujets post-AVC.

Afin de combler ces manques, cette thèse s'ancre dans un projet de recherche plus vaste portant sur l'évaluation des co-contractions spastiques avant et après un traitement associant injections de toxine botulique et rééducation chez des sujets post-AVC. Ainsi, trois études mises en place dans le cadre de ce projet global ont été exploitées pour cette thèse et continuent, encore à ce jour, d'inclure des sujets. Après avoir présenté les conséquences de l'AVC et les effets d'un traitement associant toxine botulique et rééducation, sur l'activité corticale, spinale et musculaire, nous présenterons la cohérence corticomusculaire et intermusculaire, ainsi que les potentiels effets de l'AVC sur ces variables. De cette première partie théorique découlera le développement des problématiques de ce travail de thèse. Puis la méthodologie sera exposée dans une troisième partie avec l'ensemble des contributions expérimentales. Enfin, une discussion générale théorique et méthodologique sera apportée dans une quatrième partie de ce manuscrit.

# **Partie 1. Introduction théorique**

---

# Chapitre 1. L'accident vasculaire cérébral

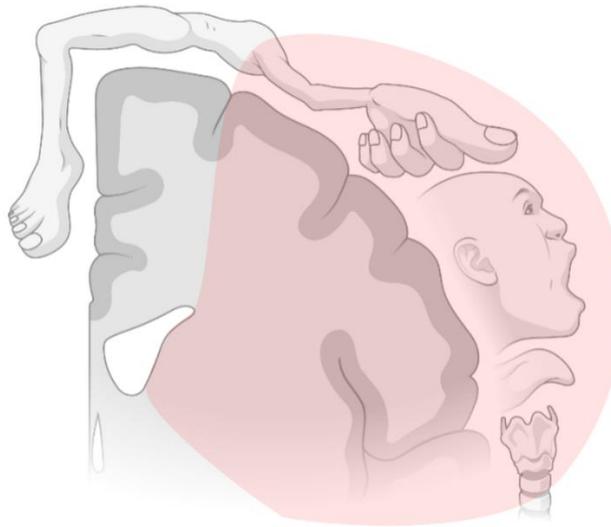
---

## 1. Prévalence

L'AVC présente une forte prévalence dans les pays développés et touche en particulier les populations vieillissantes. Même si l'incidence de l'AVC diminue chez les personnes âgées, elle reste tout de même importante et supérieure à celle des sujets jeunes, qui elle, ne cesse d'augmenter (Lecoffre, 2017). Compte-tenu de la prédiction selon laquelle le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans aura doublé d'ici 2050 par rapport à l'an 2000 à l'échelle mondiale (OMS, 2017), l'AVC reste une préoccupation majeure de santé publique. En somme, 140 000 Français sont victimes d'un AVC par an (Lecoffre, 2017). Suite à un AVC, on estime que 50% à 80% des personnes survivront (Kandel et al., 2012), mais que 75% de ces survivants garderont un handicap moteur (Lecoffre, 2017). L'AVC est ainsi la première cause de handicap acquis chez l'adulte (Inserm, 2019). Les troubles de la fonction motrice associés à l'AVC apparaissent en phase aiguë (< 14 jours), peuvent diminuer mais persistent souvent en phase chronique (> 6 mois) (Gracies, 2005). Ainsi, les sujets peuvent présenter une altération de la fonction motrice du côté de l'hémicorps controlésionnel, aussi appelé hémicorps parétique, et ce principalement au niveau du membre supérieur (Chollet et al., 1991; Crafton et al., 2003). Compte tenu de l'organisation du faisceau corticospinal et des voies motrices issues du tronc cérébral, un AVC peut aussi entraîner des modifications au niveau de l'hémicorps non-parétique (Chaco et al., 1984; Pichiorri et al., 2018). Les sujets présentent des incapacités à long terme qui impactent leurs habitudes de vie et ont un retentissement direct sur leur situation de handicap (Fougeyrollas & Roy, 2005). Une majorité des sujets post-AVC présente par conséquent une diminution de la qualité de vie en partie liée à cette déficience motrice d'origine multifactorielle (Dabrowska-Bender et al., 2017).

## 2. Altérations de l'activité corticale

Suite à la lésion encéphalique causée par l'AVC, la structure corticale et/ou sous-corticale peut être directement altérée. L'artère cérébrale moyenne est la plus fréquemment impliquée dans les AVC, irriguant les aires corticales primaires, motrice et sensorimotrice du visage, du tronc et du membre supérieur controlatéral (Hui et al., 2022). En conséquence, l'AVC altère souvent le substrat anatomique associé au contrôle de la motricité (Figure 1.1). De cette altération anatomique découle une modification de l'activité produite au niveau cortical lors de la réalisation de mouvements (Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016).



**Figure 1.1 | Homonculus moteur de Penfield**

Coupe frontale du cortex moteur représenté en association avec les parties du corps contrôlées par ces régions. La coloration rouge représente les aires corticales irriguées par l'artère cérébrale moyenne. Créée avec BioRender.com.

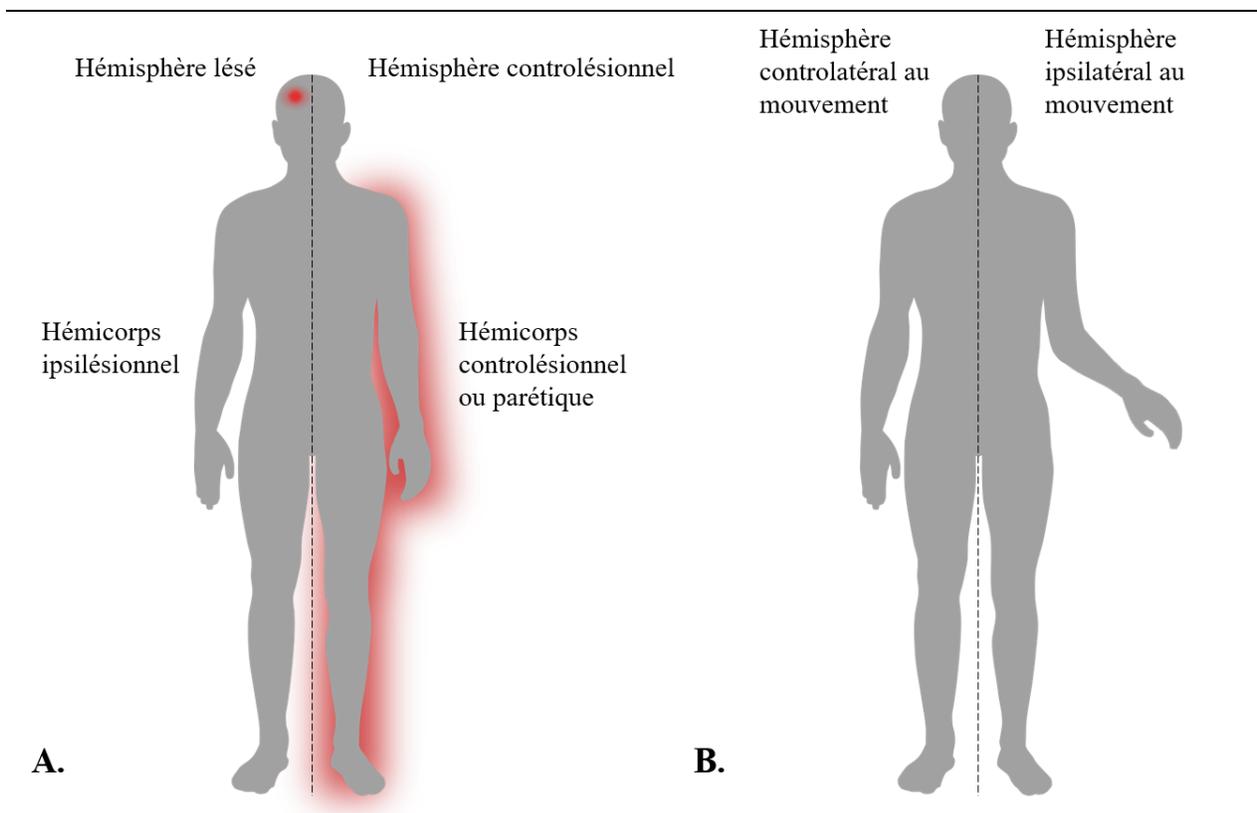
---

## Encadré 1 : enregistrement de l'activité corticale

Pour étudier l'activité produite au niveau cortical, l'électroencéphalographie (EEG) est un outil particulièrement intéressant. Elle peut être intracrânienne ou de surface. Cette dernière consiste à enregistrer l'activité cérébrale à partir d'électrodes déposées sur le cuir chevelu d'un sujet. Puisqu'utilisée dans le cadre de cette thèse, cette méthode non-invasive va être développée dans cet encadré. A la surface du scalp, l'activité enregistrée par les électrodes représente la sommation temporelle et spatiale des potentiels dendritiques post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs des neurones pyramidaux appartenant principalement aux couches III et V du cortex (Cohen, 2017; Hammond et al., 1988; Olejniczak, 2006). La diffusion du courant par le liquide céphalorachidien, le crâne et la peau, limite la résolution spatiale de l'EEG (20mm) qui est cependant d'une excellente résolution temporelle (1ms) (Olivi, 2011). Ainsi, le signal enregistré en surface présente des caractéristiques en termes d'amplitude et de fréquence qui varient dans le temps.

En étudiant la modification de l'activité fréquentielle corticale par rapport à un état basal, et en lien avec certaines zones corticales, des études ont permis d'associer des processus cognitifs et perceptivo-moteurs aux modifications d'activité oscillatoire corticale (Herman, 2012). Ces oscillations sont présentes au repos et diminuent lors du mouvement, ce qui correspond à un phénomène de désynchronisation reflétant l'activation de la zone corticale étudiée (Pfurtscheller, 2001). Une désynchronisation au niveau d'une aire corticale comparativement à une condition de repos est considérée comme le reflet de son activation (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Lors d'une contraction volontaire, la désynchronisation de l'activité corticale oscillatoire peut être étudiée pour différentes fréquences mais est particulièrement observée dans la bande de fréquences bêta ( $\beta \approx 13-31$  Hz). Largement explorée dans le champ du contrôle moteur, cette bande de fréquence pourrait alors refléter les activations corticales (principalement au niveau du cortex sensorimoteur) impliquées dans la réalisation d'un mouvement volontaire (Pfurtscheller, 2006; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

Chez les sujets sains, la désynchronisation  $\beta$  (cf. encadré 1) augmente au niveau de l'hémisphère controlatéral au mouvement comparativement au repos (Park et al., 2016; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). La désynchronisation  $\beta$  est également plus importante pour l'hémisphère controlatéral au mouvement, comparativement à l'hémisphère ipsilatéral (cf. Figure 1.2) (Park et al., 2016; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) qui est inhibé par des mécanismes d'inhibition interhémisphérique (Hamzei et al., 2002; Newton et al., 2005).



**Figure 1.2 | Représentation des hémisphères et des hémicorps**

Représentation de la terminologie employée dans le cadre de l'étude du mouvement de sujets post-AVC (A) et de sujets sains (B). Reproduite et adaptée depuis [https://www.flaticon.com/free-icon/human-silhouette-with-white-image-of-the-heart\\_31601?term=silhouette+man&page=1&position=84&origin=search&related\\_id=31601](https://www.flaticon.com/free-icon/human-silhouette-with-white-image-of-the-heart_31601?term=silhouette+man&page=1&position=84&origin=search&related_id=31601)

Chez les sujets post-AVC, la désynchronisation  $\beta$  est moins élevée au niveau de l'hémisphère lésé pour un mouvement réalisé avec l'hémicorps controlésionnel comparativement à l'hémisphère controlatéral au mouvement des sujets sains (cf. Figure 1.2) (Pichiorri et al., 2018; Ray et al., 2017; Rossiter, Boudrias, et al., 2014). A l'effet direct de la lésion sur l'activité de l'hémisphère lésé s'ajoute le fait que l'hémisphère lésé diminue son inhibition sur l'hémisphère controlésionnel entraînant alors une augmentation de l'inhibition de l'hémisphère controlésionnel sur l'hémisphère lésé (Murase et al., 2004; Takeuchi & Izumi, 2012). L'hémisphère controlésionnel étant moins inhibé, on observe sa suractivation lors de la réalisation du mouvement avec le membre controlésionnel. En effet, la désynchronisation  $\beta$  est supérieure au niveau de l'hémisphère controlésionnel comparativement à l'hémisphère lésé (Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016). Cette suractivation de l'activité corticale de l'hémisphère controlésionnel a d'ailleurs été associée au déficit moteur des sujets post-AVC puisque plus la désynchronisation  $\beta$  au niveau de l'hémisphère controlésionnel est élevée, plus les sujets présentent de déficit (Kaiser et al., 2012). Cela est d'autant plus vrai lorsque la lésion est située au niveau du cortex moteur primaire (Park et al., 2016; Ray et al., 2017). L'activité électroencéphalographique peut aussi être caractérisée par son étendue spatiale. Elle apparaît plus grande au niveau de l'hémisphère controlésionnel pour un mouvement réalisé avec l'hémicorps ipsilésionnel comparativement à l'étendue de l'activité corticale de l'hémisphère controlatéral au mouvement de sujets sains (Pinto et al., 2020; Tangwiriyasakul et al., 2014). Cette variable est également associée à la fonction motrice des sujets post-AVC, puisque lorsque la fonction s'améliore, l'étendue de l'activité de l'hémisphère controlésionnel diminue, tandis que l'étendue de l'activité de l'hémisphère lésé augmente (Tangwiriyasakul et al., 2014). Ce phénomène pourrait ainsi refléter un potentiel recrutement additionnel d'aires secondaires ou associatives afin de permettre la réalisation du mouvement malgré la lésion (Quandt et al., 2019).

Ces modifications de l'activité corticale n'en représentent qu'une partie, opérant au niveau du système nerveux central suite à un AVC. La voie corticospinale représente la voie de la motricité volontaire principale reliant le cortex sensorimoteur et les motoneurones *alpha* de la moelle épinière, soit de manière directe (Lemon, 2008), soit par l'intermédiaire des centres de régulation de l'activité spinale (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012) qui peuvent aussi être modifiés par l'AVC.

### **3. Altérations de l'activité spinale**

Différentes boucles de contrôle spinales permettent la régulation de l'activité centrale descendante provenant du cortex moteur et contribuent à la coordination musculaire et à la stabilisation articulaire (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012). Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons sur le réflexe à l'étirement, et sur les mécanismes d'inhibition réciproque et récurrente puisque tous trois semblent être modifiés chez les sujets post-AVC.

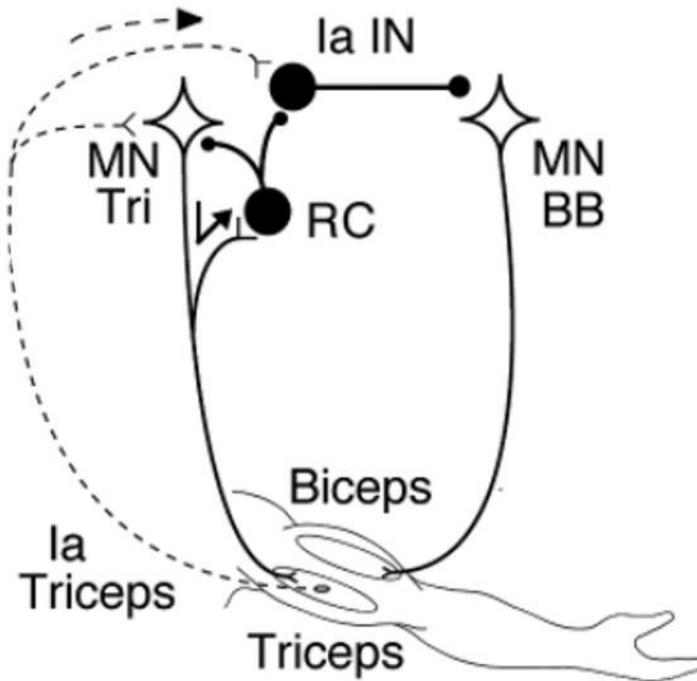
Le réflexe à l'étirement, qui est monosynaptique et vitesse-dépendant, entraîne suite à l'étirement (passif ou actif) d'un muscle, sa contraction. Largement impliquées dans le contrôle de la posture, ce sont les afférences Ia du muscle étiré qui permettent son activation par l'intermédiaire de ses propres motoneurones *alpha* (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012) (Figure 1.3).

L'inhibition réciproque entraîne, lors de la contraction d'un muscle, le relâchement de son antagoniste (même si celui-ci est étiré et est sous l'influence de son réflexe à l'étirement) (Crone et al., 1987; Laporte & Lloyd, 1952). La voie disynaptique de l'inhibition réciproque est constituée d'afférences Ia reliées à des interneurones inhibiteurs, eux-mêmes reliés aux motoneurones *alpha* du muscle antagoniste. Lors de la contraction d'un muscle agoniste, les afférences Ia excitent les

interneurones inhibiteurs qui inhibent l'activité des motoneurones *alpha* du muscle antagoniste (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012) (Figure 1.3).

L'inhibition récurrente, quant à elle, régule le recrutement spatial et temporel des unités motrices par l'intermédiaire d'une branche collatérale des motoneurones *alpha* et des cellules de Renshaw (Hultborn et al., 1971) (Figure 1.3). Notons qu'à travers les cellules de Renshaw activées par les collatérales des motoneurones *alpha* du muscle agoniste, l'inhibition récurrente active les interneurones inhibiteurs Ia du muscle antagoniste et inhibe le mécanisme d'inhibition réciproque (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012).

Chez les sujets post-AVC en phase chronique, l'activité spinale n'étant plus sous un contrôle totalement fonctionnel des centres supérieurs de la motricité, il existe un consensus selon lequel le réflexe à l'étirement est augmenté (Afzal et al., 2019) et l'inhibition réciproque est diminuée, pour le membre inférieur (Delwaide & Oliver, 1988) comme pour le membre supérieur (Nakashima et al., 1989). Cependant, les effets de l'AVC sur l'inhibition récurrente ne sont pas si unanimes puisque des auteurs suggèrent que cette dernière peut diminuer (Mazzocchio, 1997), tandis que d'autres observent des résultats en faveur de son augmentation (Chaco et al., 1984; Katz, 1999). Cette altération de l'inhibition récurrente a même été observée au niveau du membre non-parétique des sujets post-AVC (Chaco et al., 1984). Malgré ces résultats divergents, il a été mis en évidence une augmentation générale de l'excitabilité des motoneurones spinaux en phase chronique suite à un AVC (G. Liu et al., 2020).



**Figure 1.3 | Schéma des boucles de contrôle spinal**

Représentation schématique simplifiée du réflexe à l'étirement au niveau du triceps brachial, par l'intermédiaire de ses afférences Ia jusqu'à son motoneurone. Est également représentée la voie d'inhibition réciproque débutant par les afférences Ia du triceps brachial, médiées par l'interneurone inhibiteur Ia (Ia IN) jusqu'au motoneurone *alpha* du biceps brachial (MN BB). La voie d'inhibition récurrente par la collatérale au motoneurone *alpha* du triceps brachial (MN Tri) et sa cellule de Renshaw (RC) est aussi représentée, ainsi que l'influence de la boucle d'inhibition récurrente sur celle de l'inhibition réciproque. Reproduit et adapté de Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012.

En somme, les réorganisations de l'activité corticale entre les hémisphères, l'augmentation du réflexe à l'étirement et la diminution de l'inhibition réciproque représentent les principales altérations du système nerveux central causées par l'AVC. Cependant, les effets de l'AVC peuvent aussi apparaître en périphérie, au niveau musculaire.

## 4. Manifestations périphériques

### a. Modifications structurales et comportementales du muscle

Dans les heures qui suivent l'AVC, suite à une réduction générale de l'excitabilité des motoneurones *alpha* et à une diminution de la stimulation des muscles squelettiques, il est observé une diminution du nombre d'unités motrices fonctionnelles (Arasaki et al., 2006). Suite à l'AVC, les sujets ou leurs membres parétiques peuvent être immobilisés, ce qui entraîne une altération des capacités oxydatives des muscles (Klaer, 2016; Loureiro et al., 2017), une perte de la masse musculaire ou de la force musculaire des membres parétiques et non-parétiques (Jalal et al., 2019).

En plus du déconditionnement entraîné par l'AVC, l'activité et le recrutement des muscles sont également altérés. Effectivement, 20 à 40% des survivants présentent de la spasticité (Sommerfeld et al., 2004; Urban et al., 2010; Wissel et al., 2010). Il s'agit de l'augmentation du réflexe d'étirement vitesse-dépendant (Burke et al., 1970) consécutif à l'altération du contrôle fonctionnel des centres supérieurs de la motricité (Li et al., 2018; Li & Francisco, 2015). Lors du mouvement passif, l'étirement des muscles antagonistes entraîne alors leur contraction exagérée. Concrètement, la spasticité s'évalue lors de mouvements passifs pour stimuler le réflexe à l'étirement. La résistance du muscle étiré passivement à vitesse lente est donc comparée à celle du muscle étiré passivement à vitesse rapide, permettant de prendre en compte la composante vitesse-dépendante de la spasticité (Paulis et al., 2011).

Cependant, étudier la spasticité ne permet pas d'explorer la contribution de la commande centrale volontaire dans la co-contraction des muscles antagonistes des sujets post-AVC puisque la spasticité apparaît lors de mouvements passifs. Ces co-contractions antagonistes sont caractérisées par une activation involontaire des muscles antagonistes induite par la commande volontaire des muscles agonistes. Chez le sujet sain, les co-contractions antagonistes au cours du

mouvement contribuent à la stabilisation de l'articulation ou au ralentissement du mouvement, notamment lors de la fin de sa réalisation ou pendant le maintien d'une posture (Baratta et al., 1988; Simmons & Richardson, 1988). Elles augmentent avec l'intensité de la contraction (Hébert et al., 1991) et la vitesse du mouvement (Barnett & Harding, 1955) et peuvent varier en fonction du groupe musculaire (Patton & Mortensen, 1971). Chez les sujets post-AVC, on constate une exacerbation des co-contractions des muscles antagonistes, appelées co-contractions spastiques, notamment au niveau des doigts (Kamper & Rymer, 2001), du poignet (Chae et al., 2002; Hammond et al., 1988; X. Hu et al., 2006) et du coude (Chalard, Amarantini, Tisseyre, et al., 2020; el-Abd et al., 1993). Les co-contractions spastiques (des muscles antagonistes) des sujets post-AVC se déclencheraient donc suite à l'envoi d'une commande volontaire dirigée vers les muscles agonistes, et ce, même en l'absence d'étirement (en condition isométrique) (Farmer et al., 1991; Gracies, 2005). Elles sont susceptibles d'être aggravées par l'exagération de l'inhibition récurrente qui contribue à la diminution de l'inhibition réciproque des muscles agonistes sur l'activité des muscles antagonistes. (Taylor et al., 1984).

Pour quantifier les co-contractions antagonistes (que nous nommerons ainsi dans la suite de ce manuscrit pour les sujets post-AVC et les sujets sains), il existe deux méthodes principales. La première consiste à diviser l'activité EMG des muscles antagonistes par celle des muscles agonistes (Vinti et al., 2012). Cette méthode présente un inconvénient majeur puisqu'elle est influencée par le niveau d'activité des muscles agonistes. Or, si le recrutement de ces muscles diminue, la co-contraction des muscles antagonistes peut être artificiellement augmentée. A l'inverse, la seconde méthode consiste à rapporter l'activité EMG des muscles antagonistes par l'activité de ces mêmes muscles lors de contractions agonistes maximales. Cette méthode permet

d'exprimer les co-contractions antagonistes vis-à-vis du rôle agoniste de ces muscles et est la plus utilisée dans la littérature (Vinti et al., 2012).

Les co-contractions exagérées des muscles antagonistes peuvent contribuer à la limitation de l'amplitude des mouvements et d'une altération de la fonction motrice des sujets post-AVC.

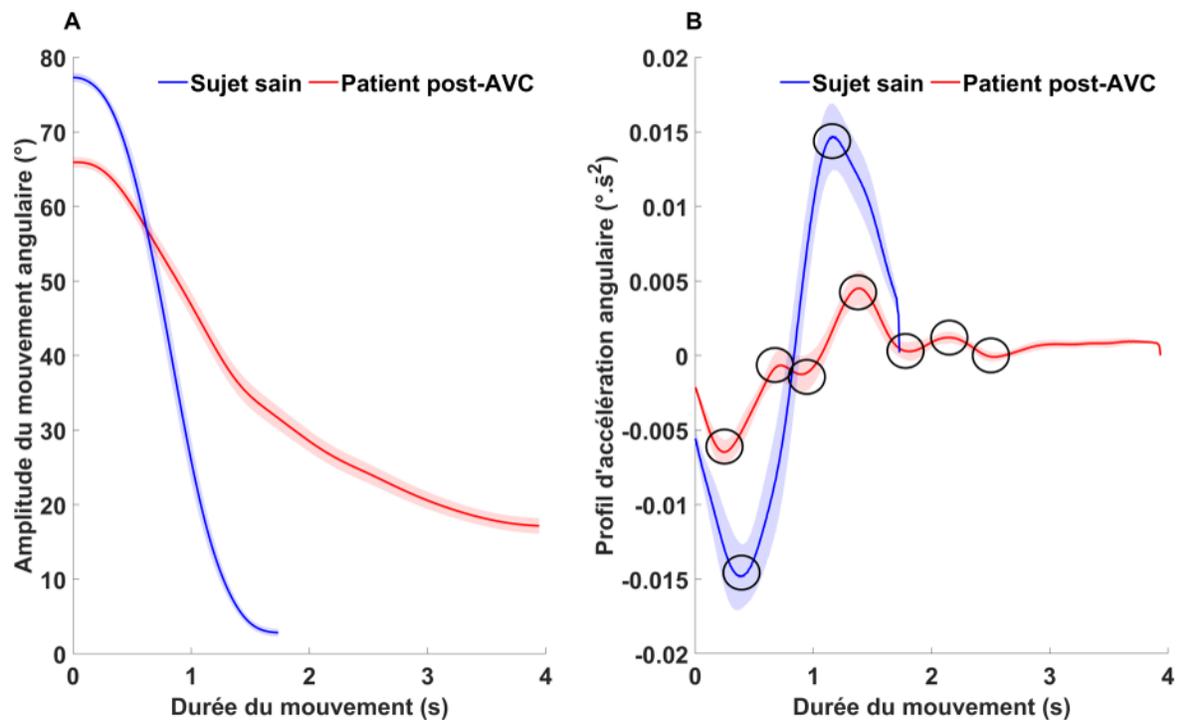
## **Encadré 2 : enregistrement de l'activité musculaire**

Afin d'enregistrer l'activité électrophysiologique d'un muscle, l'électromyographie (EMG) peut être utilisée. Elle peut être intramusculaire ou de surface. Cette dernière consiste à enregistrer l'activité électrique du muscle à partir d'électrodes collées à la surface de la peau d'un sujet. Puisqu'utilisée dans le cadre de cette thèse, cette méthode non-invasive va être développée dans cet encadré. Les électrodes collées à la surface de la peau enregistrent la sommation temporelle et spatiale des potentiels d'action des unités motrices recrutées lors d'une contraction et se trouvant dans le champ des électrodes (Day & Hulliger, 2001; Farina et al., 2002). Ainsi, le signal enregistré représente l'activité du muscle dans sa globalité (Bouisset & Maton, 1972). Néanmoins, l'amplitude absolue de ce signal est déterminée par le potentiel d'action intracellulaire mais aussi, par exemple, par la distance séparant la source de l'électrode (Farina et al., 2014). Ainsi, l'amplitude de l'EMG de surface ne permet qu'une estimation limitée de l'ampleur de l'activation neurale (Dimitrova & Dimitrov, 2003). Normaliser le niveau d'activité d'un muscle par son niveau d'activité maximal volontaire peut donc permettre d'obtenir une quantité d'EMG moins biaisée et relative. Pour ce faire, le signal EMG d'un muscle enregistré dans certaines conditions (vitesse du mouvement, mode de contraction, placement des électrodes...) lors de contractions sous-maximales est divisé par le signal EMG de ce même muscle lors de contractions maximales volontaires dans les mêmes conditions (J. F. Yang & Winter, 1984, p. 198).

L'analyse de la composition fréquentielle des signaux EMG, étudiée de manière isolée, n'a jamais, à notre connaissance, identifié de fréquences caractéristiques à une fonction. Cependant, elle renseigne sur des phénomènes tout à fait différents de l'analyse de la composition fréquentielle des signaux EEG. Par exemple, la quantification de la puissance spectrale de l'EMG a été associée dans certaines conditions à la vitesse moyenne de conduction des fibres musculaires (Merletti et al., 1990).

## **b. Conséquences des co-contractions antagonistes en post-AVC**

Les co-contractions antagonistes des sujets post-AVC peuvent être négativement corrélées à leur fonction motrice du membre supérieur évaluée grâce à la sous-échelle motrice du membre supérieur de l'échelle de Fugl-Meyer (Chalard et al., 2019). Cette sous-échelle spécifique à l'AVC a pour objectif d'évaluer le mouvement, la coordination et l'activité réflexe du membre supérieur parétique (Fugl-Meyer et al., 1975). Coté sur 66 points, le score obtenu à ce test permet de déterminer la sévérité de l'altération motrice au stade chronique et de documenter l'évolution de la récupération motrice. En plus d'être corrélées à la fonction motrice, les co-contractions antagonistes augmentées au niveau du membre supérieur parétique des sujets post-AVC sont aussi corrélées à une modification de la cinématique du mouvement d'extension du coude, avec une diminution de l'amplitude du mouvement, une diminution de sa fluidité et une augmentation de sa durée (soit une diminution de sa vitesse) (Chalard et al., 2019; Chalard, Amarantini, Tisseyre, et al., 2020) (Figure 1.4). Toutes ces modifications du mouvement entraînent une fatigue à l'effort mesurée subjectivement lors de sa réalisation (Levy et al., 2019). Ainsi, ce geste essentiel à la réalisation de tâches quotidiennes telles qu'une tâche d'approche ou de saisie est altéré chez les sujets post-AVC, en lien avec leurs co-contractions antagonistes exagérées.



**Figure 1.4 | Cinématique de mouvements d’extension du coude**

Représentation du profil de l’amplitude du mouvement angulaire (A) et du profil d’accélération angulaire (B) pour un sujet sain (bleu) et un sujet post-AVC (rouge) au cours d’une extension active du coude à vitesse spontanée. Sur la partie A. on note une amplitude du mouvement actif du coude réduite, ainsi qu’un mouvement plus lent pour le sujet post-AVC par rapport au sujet sain. Sur la partie B. on note la présence d’un plus grand nombre de pics (cercles noirs) sur le profil d’accélération angulaire reflétant un mouvement saccadé pour le sujet post-AVC. Reproduit de Chalard, 2020.

Les altérations de la structure et de l’activité des éléments constituant le système neuromusculaire, consécutives à l’AVC, sont à l’origine d’une hyperactivité musculaire et d’une altération de la fonction motrice pour lesquelles une prise en charge peut être réalisée.

## Résumé :

- L'AVC est la première cause de **handicap** acquis chez l'adulte
- L'AVC altère la structure et l'activité **corticales**
  - Diminution de l'activité au niveau de l'hémisphère lésé
  - Augmentation de l'activité au niveau de l'hémisphère controlésionnel
- L'AVC altère l'activité **spinale**
  - Augmentation du réflexe à l'étirement
  - Diminution de l'inhibition réciproque
  - Absence de consensus concernant l'altération de l'inhibition récurrence qui pourrait concerner les deux hémicorps
- L'AVC altère l'activité **musculaire**
  - Apparition de co-contractions antagonistes exagérées
  - Liaison entre co-contractions antagonistes et altération de la cinématique des mouvements

## Chapitre 2. Traitement par toxine botulique

---

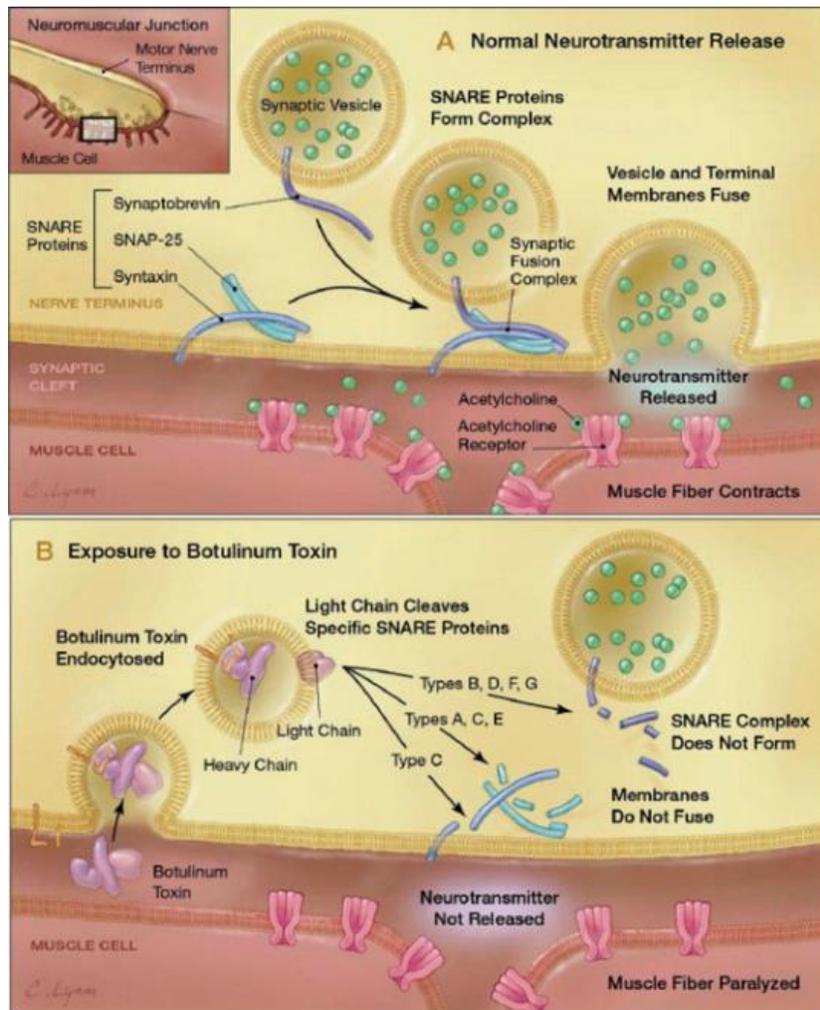
Suite à un AVC, divers types de rééducation peuvent être prescrits afin d'améliorer la fonction motrice des sujets. Conjointement, des traitements médicamenteux peuvent aussi être administrés. Dans le cadre d'une spasticité gênante du membre supérieur, des injections intramusculaires de toxine botulique sont prescrites en première intention afin de faciliter les mouvements actifs (Caulin et al., 2009). Ainsi, ces injections combinées à de la rééducation permettent à des sujets post-AVC d'augmenter l'amplitude des mouvements actifs et passifs et la capacité de production de force (Bhakta et al., 1996; Bohannon & Andrews, 1995; Das & Park, 1989). Il s'agit donc d'un traitement local de référence de l'hyperactivité musculaire et de l'altération de la fonction motrice des sujets post-AVC, compte tenu de ses effets au niveau périphérique et central qui vont être exposés dans ce second chapitre.

### 1. Mode d'action de la toxine botulique

#### a. Mode d'action local

La molécule de toxine botulique issue de la fermentation anaérobie de la bactérie *Clostridium botulinum* est un ensemble de chaînes protéiques dont il existe différents sérotypes, le A étant développé pour l'utilisation chez l'homme (Frevert, 2015). En détériorant des protéines impliquées dans l'exocytose au niveau des synapses neuro-musculaires des muscles recevant l'injection, la toxine botulique A (TBA) empêche la fusion de vésicules contenant l'acétylcholine avec la membrane présynaptique. Ainsi, la libération de ce neurotransmetteur dans la jonction neuromusculaire des motoneurones *alpha* et *gamma* est bloquée (Drachman, 1964; Filippi et al., 1993; Rosales et al., 1996) (Figure 2.1). Lorsque la TBA est injectée en intramusculaire, elle bloque l'innervation neuromusculaire cholinergique des fibres intra et extrafusales (Poulain et al., 2020),

ce qui a pour effet d'augmenter le seuil d'activation musculaire permettant la contraction. En d'autres termes, si le message nerveux efférent n'est pas suffisamment intense, la contraction n'a pas lieu ou son intensité est limitée. Cette dénervation chimique des fibres musculaires est temporaire, elle apparaît dans les 24 à 72 heures après l'injection, atteint un effet maximal entre le 10<sup>ème</sup> jour et la 4<sup>ème</sup> semaine, puis disparaît entre la 12<sup>ème</sup> et la 16<sup>ème</sup> semaine (Nigam & Nigam, 2010). Ces injections sont souvent faites au niveau des muscles antigravitaires car ils présentent fréquemment une co-contraction exagérée (Welmer et al., 2010). En diminuant leur activité musculaire, la TBA limite donc leur co-contraction en tant que muscles antagonistes au mouvement (Gracies et al., 2009).



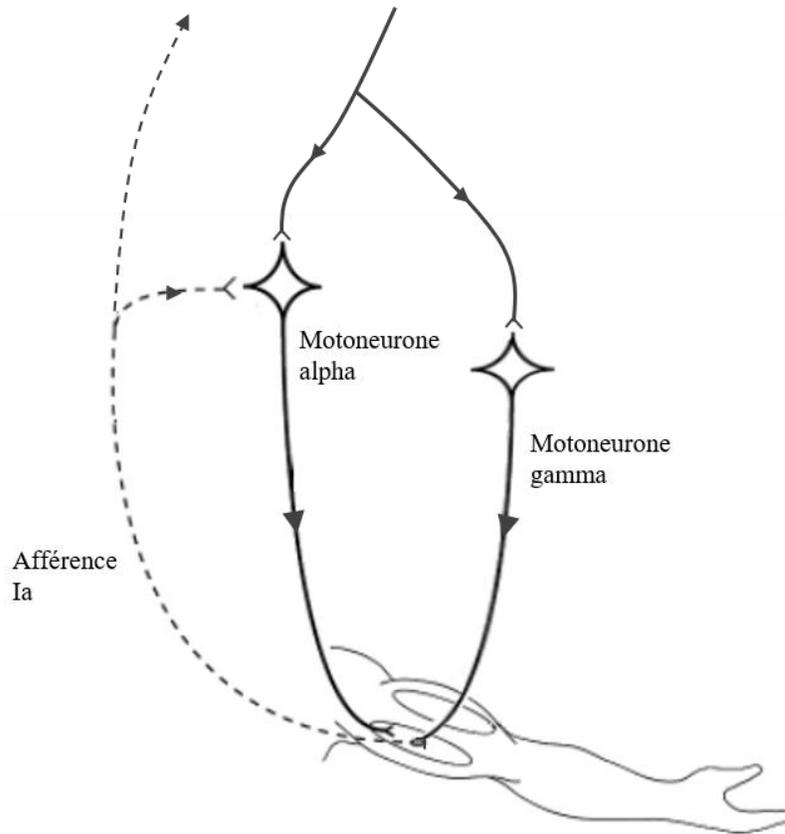
**Figure 2.1 | Mode d'action local de la toxine botulique A**

Représentation de la jonction neuromusculaire en condition normale (A) et exposée à de la toxine botulique (B). En présence de toxine botulique, la chaîne lourde qui la compose permet son endocytose tandis que la chaîne légère lyse le complexe de fusion synaptique (SNARE), empêchant la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. Reproduit de Buzzi et al., 2016.

Toujours au niveau musculaire, observée *in vitro*, la TBA induit une modulation de l'activité des cellules satellites et du métabolisme du collagène des muscles injectés permettant une régénération musculaire qui favorise les capacités d'extension passive des muscles (Zanotti et al., 2018).

En plus d'agir au niveau musculaire, les injections de TBA semblent modifier l'activité du système nerveux central de manière directe. Effectivement, les chaînes légères de TBA pourraient effectuer un transport rétrograde le long des axones (Marchand-Pauvert et al., 2013; Restani et al., 2011; Tyler, 1963) et ainsi remonter au niveau de la moelle épinière et en particulier au niveau de la synapse cholinergique située entre la collatérale du motoneurone *alpha* et la cellule de Renshaw (Hagenah et al., 1977). De plus, des muscles situés à proximité de ceux injectés peuvent présenter des effets locaux similaires suite aux injections de TBA, bien que le transfert des molécules au niveau musculaire soit limité (Ramirez-Castaneda et al., 2013). De ce fait, malgré une absence de consensus (Deloye et al., 1996; Hagenah et al., 1977), ce phénomène renforce l'hypothèse de la présence de molécules de TBA au niveau spinal (Aymard et al., 2013; Gracies et al., 2009; Hallett, 2018). Cette hypothèse est en accord avec l'effet de l'inhibition récurrente sur l'inhibition réciproque ainsi qu'avec l'effet des injections de TBA sur les co-contractions antagonistes (Gracies et al., 2009). En effet, les molécules de TBA permettraient une diminution de l'inhibition récurrente augmentant l'inhibition réciproque et entraînant une diminution de l'activité antagoniste lors de la contraction d'un muscle agoniste (Aymard et al., 2013; Gracies et al., 2009; Hallett, 2018; Vinti et al., 2012).

Enfin, la diminution du transfert des efférences des motoneurones *gamma* vers les fibres musculaires intrafusales entraîne une diminution de leur contraction et pourrait entraîner une diminution des signaux des afférences Ia vers le système nerveux central (Figure 2.2 pour illustration de la boucle gamma) (Veverka et al., 2012, 2016).



**Figure 2.2 | Schéma de la boucle spinale *gamma***

Représentation schématique simplifiée de la boucle *gamma* lors de la contraction du triceps brachial. Lors de sa contraction, une commande centrale efférente est envoyée aux fibres intra et extrafusales du triceps brachial par l'intermédiaire respectivement du motoneurone *gamma* et *alpha*. En mettant sous tension le fuseau neuromusculaire, le motoneurone *gamma* permet la remontée de signal, via les afférences Ia, vers le motoneurone *alpha* pour réguler l'activité du triceps brachial, mais également vers les zones corticales impliquées dans l'intégration sensorielle. Reproduit et adapté de Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012.

### **b. Mode d'action distal**

Les effets de la TBA sur le système nerveux central ne se limitent pas au niveau spinal puisque des modifications de l'activité corticale oscillatoire ont également été mises en évidence suite à une injection de TBA. Il a ainsi été observé, uniquement pendant la période d'efficacité, une relatéralisation de l'activité corticale au niveau de l'hémisphère lésé (Manganotti et al., 2010).

Cependant, les injections de TBA sont souvent prescrites conjointement à de la rééducation. Dans ce cas, il a été observé une diminution de l'étendue de l'activité corticale de l'hémisphère lésé (Veverka et al., 2019), suggérant une diminution du recrutement additionnel d'aires secondaires ou associatives (Quandt et al., 2019). Suite à ce traitement, combinant injection de TBA et rééducation, il a aussi été observé une diminution du volume des réseaux activés lors de la réalisation d'un mouvement (Veverka et al., 2012, 2014, 2016, 2019). Ce phénomène s'accroît à onze semaines de l'injection, alors que les effets de la TBA au niveau périphérique ont disparu dans leur quasi-totalité (Veverka et al., 2012). Les auteurs suggèrent qu'une partie de ces modifications peut être attribuée à une normalisation du réseau moteur de manière durable (Veverka et al., 2014). La diminution des signaux des afférences Ia originaires des muscles injectés entraînerait la « restauration de la distribution spatiale physiologique de l'activité corticale » (Veverka et al., 2012, 2016). Après traitement par injection de TBA et rééducation, les patterns d'activation corticaux redeviendraient donc davantage « normaux » et ce phénomène s'accroîtrait à distance des injections.

## **2. Amélioration de la fonction motrice**

La TBA a longtemps été injectée en intramusculaire dans le cadre de différentes pathologies pour ses actions locales et notamment afin d'améliorer la fonction motrice des sujets post-AVC. Ayant pour objectif premier « l'affaiblissement » des muscles injectés, ce traitement permet une diminution des co-contractions antagonistes (Gracies et al., 2009) et une augmentation de l'amplitude des mouvements actifs (Chalard et al., 2019). Elle permet aussi d'améliorer des paramètres cinématiques en augmentant la vitesse des mouvements et leur fluidité, ainsi qu'en diminuant leur durée (Bensmail et al., 2010). Ainsi, ce traitement permet de diminuer la fatigue à l'effort (Levy et al., 2019).

### **3. Pratiques cliniques autour de la toxine botulique**

Puisque la période d'efficacité des injections de TBA est limitée, il est fréquent que les sujets post-AVC se voient proposer des injections répétées espacées de quatre à six mois. Au-delà de faire durer les effets précédemment cités, répéter ces injections permet d'améliorer la fonction motrice (Gracies et al., 2021) et d'augmenter les capacités de production de force du membre supérieur sur le long terme (Shaw et al., 2011).

La période d'efficacité de la TBA facilite la réalisation de mouvements (Marciniak et al., 2017) et ouvre ainsi une fenêtre opportune à la rééducation ou à l'auto-rééducation, toutes deux fréquemment prescrites suite à des injections (Bonnyaud et al., 2018; Gracies et al., 2019). L'objectif de l'auto-rééducation est d'effectuer quotidiennement des répétitions de mouvements actifs sollicitant les muscles antagonistes à ceux injectés ; et des mouvements passifs étirant les muscles injectés. Les mouvements actifs ont pour but de bénéficier du relâchement des antagonistes pour renforcer les agonistes, tandis que les mouvements passifs permettent de bénéficier du relâchement des antagonistes pour les étirer et éviter les rétractions musculo-tendineuses (Albert & Yelnik, 2003). En diminuant la fatigue et en assouplissant les contraintes temporelles, l'auto-rééducation permet aux sujets de dédier plus de temps à leur rééducation (Vecchio et al., 2017). Ainsi, les effets d'injections de TBA sont potentialisés par la rééducation et l'auto-rééducation lorsqu'elles sont pratiquées en complément (Gracies et al., 2019). Notons que la prescription de ces deux traitements réalisés de manière concomitante ne permet que très peu la caractérisation des effets distincts de la TBA et de la rééducation, à la fois au sein de la littérature mais également dans le cadre de cette thèse.

En somme, les effets de l'AVC et de la TBA sur la fonction motrice, la structure et l'activité des éléments du système neuromusculaire, ont été largement explorés dans la littérature.

Cependant, l'étude de ces différents niveaux d'analyse effectuée de manière indépendante ne permet pas une compréhension détaillée du fonctionnement du système neuromusculaire sain et altéré. En effet, lors de la réalisation d'un mouvement, une communication opère entre les différents éléments du système neuromusculaire. L'exploration de cette communication est donc particulièrement intéressante afin d'apporter des éléments de compréhension supplémentaires sur les effets de l'AVC et les possibilités d'améliorer le contrôle moteur.

### Résumé :

La toxine botulique agit au niveau :

- De la **jonction neuromusculaire** en diminuant le seuil d'activation musculaire
- Du **système nerveux central** :
  - Diminution de l'inhibition récurrente
  - Normalisation de l'activité corticale pendant la période d'efficacité et en dehors
- La toxine botulique contribue à améliorer la **fonction motrice**
  - Diminution des co-contractions antagonistes
  - Augmentation de l'amplitude des mouvements actifs
- **En pratique** : injections répétées réalisées conjointement à de la rééducation pour potentialiser les effets du traitement.

## Chapitre 3. Communications au sein du système neuromusculaire

---

Afin d'étudier le système neuromusculaire dans son intégralité, il peut être intéressant d'aller au-delà de l'étude isolée des éléments constituant ce système. La connectivité structurelle peut alors être explorée en s'intéressant aux liens anatomiques qui existent entre les différents éléments. La connectivité fonctionnelle, quant à elle, représente les interactions entre différents groupes de neurones appartenant à un réseau (Bullmore & Sporns, 2009). Elle peut être étudiée via une analyse de cohérence corticomusculaire et/ou intermusculaire pour explorer le rôle fonctionnel des différents éléments et de leur communication lors de contractions musculaires. Cette connectivité ne permet cependant pas de déterminer un sens de communication entre les groupes de neurones impliqués dans le réseau (Bullmore & Sporns, 2009).

Etudier la cohérence revient à mesurer la dépendance statistique entre deux signaux électrophysiologiques (Bastos & Schoffelen, 2016). En d'autres termes, c'est l'équivalent du calcul de la corrélation fréquentielle entre ces deux signaux. Ainsi, la cohérence corticomusculaire (CMC) est une des méthodes permettant de quantifier la dépendance statistique entre un signal EEG et un signal EMG, tandis que la cohérence intermusculaire (IMC) quantifie la dépendance statistique entre deux signaux EMG. La cohérence est bornée entre 0 et 1 et plus sa valeur est proche de 1, plus la dépendance entre les signaux est importante. La magnitude de cohérence est extrêmement variable dans la littérature, dépendant largement des méthodologies utilisées pour la quantifier. Ainsi, elle est toujours étudiée comparativement à une configuration contrôle et sa magnitude brute n'est jamais discutée. Malgré la non-stationnarité des signaux EEG et EMG (Bigot et al., 2011), la cohérence a longtemps été étudiée dans le domaine fréquentiel (Baker et al., 1997; Conway et al.,

1995; Halliday et al., 1998; Mima et al., 2001). Cependant, certains paramètres tels que la moyenne et la variance d'un signal électrophysiologique varie au cours du temps. Ainsi, pour prendre en compte cette non-stationnarité, une analyse dans le domaine temps-fréquence apparaît nécessaire. De plus en plus exploité dans la littérature (Fauvet et al., 2021; Glories et al., 2021; J. Liu et al., 2019), ce type d'analyse consiste à calculer la cohérence dans le domaine fréquentiel sur des plages de temps réduites.

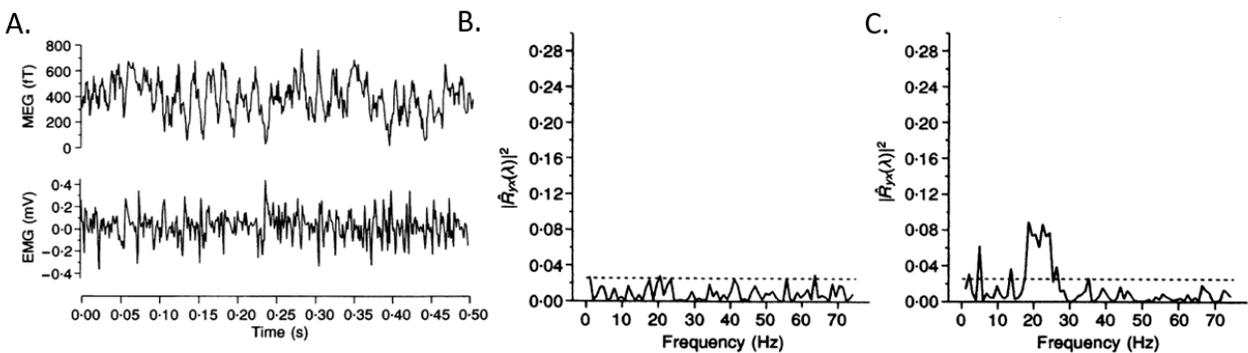
Etudiée dans différentes bandes de fréquences, la cohérence (CMC et IMC) est observée lors de différents types de tâches. La cohérence peut apparaître dans la bande de fréquences alpha ( $\alpha \approx 8-13$  Hz) lors de contractions involontaires ou de contrôle de la posture (Boonstra et al., 2008; Kattla & Lowery, 2010). Elle peut aussi être présente dans la bande de fréquences gamma ( $\gamma > 31$ Hz) lors de tâches demandant une implication cognitive (Schoffelen et al., 2005) ou lorsque le niveau de contraction est élevé (Brown et al., 1998; Mima & Hallett, 1999). Lors de contractions volontaires, la cohérence apparaît dans la bande de fréquences bêta ( $\beta \approx 13-31$ Hz) reflétant l'implication d'un pilotage central du contrôle moteur (Conway et al., 1995; Halliday et al., 1998).

*La majorité de la littérature portant sur la cohérence s'intéresse à la bande de fréquence  $\beta$  (Boonstra, 2013; Laine & Valero-Cuevas, 2017; J. Liu et al., 2019) et puisque des variations de cohérence dans cette bande de fréquence semblent refléter des mécanismes centraux du contrôle de la motricité volontaire, la cohérence présentée et étudiée dans le cadre de ce manuscrit le sera dans la bande de fréquence  $\beta$  (sauf mention du contraire).*

# 1. La cohérence corticomusculaire (CMC)

## a. Définition

La première étude s'intéressant à la synchronie entre un signal d'origine corticale et musculaire fut celle de Conway et al. (1995) à partir d'un enregistrement magnétoencéphalographique et électromyographique (Figure 3.1.A). Ils ont mis en évidence que, lors de contractions musculaires volontaires isométriques, l'activité corticale est significativement corrélée à l'activité musculaire dans la bande de fréquences  $\beta$ . De plus, cette corrélation apparaissait uniquement entre le cortex moteur primaire et les muscles controlatéraux (Figure 3.1.B ; Figure 3.1.C), en accord avec les conclusions relatives à une répartition somatotopique de la CMC (Salenius et al., 1997).



**Figure 3.1 | Calcul de cohérence corticomusculaire**

Enregistrement magnétoencéphalographique (MEG) et électromyographique (EMG) réalisés lors de mouvement (A) permettant le calcul de la cohérence corticomusculaire dans le domaine fréquentiel avec des muscles intrinsèques de la main ipsilatérale à l'enregistrement magnétoencéphalographique (B) et controlatérale à l'enregistrement magnétoencéphalographique (C). Les pointillés représentent le seuil de significativité de la cohérence corticomusculaire. Reproduit et adapté de Conway et al., 1995.

Ainsi, la CMC pourrait refléter l'implication des neurones pyramidaux du cortex moteur dans la génération de la contraction musculaire (Conway et al., 1995). En effet, en quantifiant les délais entre l'activité EEG et EMG, un retard a été mis en évidence, suggérant que l'activité corticale précède l'activité musculaire (Mima et al., 2000). De plus, la durée de ce délai correspond au temps de conduction mesuré par stimulation magnétique transcrânienne entre le cortex moteur primaire et le muscle contracté (Salenius et al., 1997). Par exemple, la CMC était significativement supérieure pour le premier interosseux dorsal (distal ; 33ms) comparativement au biceps brachial (proximal ; 12ms) (Salenius et al., 1997). Ainsi, la CMC a initialement été considérée comme le reflet du transfert d'informations efférentes à destination des muscles synergistes (Mima & Hallett, 1999). Cette communication entre le niveau central et périphérique pourrait se faire principalement par l'intermédiaire du faisceau corticospinal puisque la magnitude de la CMC est influencée par la densité de neurones corticospinaux innervant le muscle (Ushiyama et al., 2010). De plus, la CMC est plus importante pour les muscles distaux, qui présentent plus de projections du faisceau corticospinal direct (Lemon, 2008) que les muscles proximaux, suggérant que la CMC puisse être principalement médiée par le faisceau corticospinal direct (Murayama et al., 2001; Ushiyama et al., 2010).

Cependant, il semblerait que la CMC représente aussi une part de l'activité afférente. Effectivement, chez un sujet désafférenté, Kilner et al. (1999) ont mis en évidence que la CMC était diminuée, suggérant qu'elle représente aussi une part de communication afférente (absente chez ce sujet). En diminuant les afférences sensorielles grâce à une ischémie locale, d'autres auteurs ont mis en évidence une diminution de la CMC lors de contractions isométriques (Pohja & Salenius, 2003). En refroidissant le membre supérieur de sujets, Riddle & Baker (2005) ont mis en évidence un retard de phase entre l'activité EEG et EMG qui était supérieur à la condition contrôle.

Ce retard de phase, trop important pour ne correspondre qu'à un ralentissement de la conduction des efférences, correspondrait davantage à un ralentissement global des efférences et afférences. Ainsi, la CMC pourrait refléter des interactions fonctionnelles bidirectionnelles qui existent entre le cortex sensorimoteur et les muscles (Conway et al., 1995; Krauth et al., 2019; Salenius et al., 1997).

### **b. Facteurs d'influence de la cohérence corticomusculaire**

Bien que la reproductibilité de la CMC soit relativement faible (Gennaro & Bruin, 2020; Pohja et al., 2005), différents paramètres peuvent la faire varier tels que l'âge des sujets ou des variations de paradigme expérimental.

Avec l'âge, il est observé une diminution de la CMC (Bayram et al., 2015), une augmentation de l'étendue de la CMC, et une modification de la fréquence dominante vers la bande  $\alpha$  (Graziadio et al., 2010). Pour expliquer un effet de l'âge sur la CMC, il est surtout mis en évidence que des tâches exigeantes cognitivement demandent un coût cognitif important pour les sujets (J. Liu et al., 2019). Ainsi, la détérioration de la microstructure de la matière blanche (Sala et al., 2012) et/ou la diminution de la densité synaptique (Huttenlocher, 1979) pourraient être à l'origine de l'effet de l'âge sur la CMC lors de la réalisation de tâches cognitivement exigeantes.

En plus de paramètres individuels, les paradigmes expérimentaux mis en place peuvent aussi modifier la CMC. Tout d'abord, l'intensité de contraction semble avoir une influence sur la CMC. Lors de contractions à faible intensité, c'est-à-dire pour une contraction inférieure à 30% de l'intensité maximale de contraction isométrique volontaire, la CMC serait augmentée avec l'accroissement du niveau d'intensité de la contraction (Chakarov et al., 2009; Witte et al., 2007). A l'inverse, lorsque l'intensité de contraction est supérieure à 30% de l'intensité maximale de contraction isométrique volontaire, la CMC diminue avec l'augmentation du niveau d'intensité de

la contraction (Cremoux et al., 2017; Dal Maso et al., 2017; Mima & Hallett, 1999; Ushiyama et al., 2012). Ces relations sont observées lors de contractions isométriques mais également anisométriques (Glories et al., 2022). Une des hypothèses sous-tendant ce lien entre CMC et niveau de contraction est qu'à haute intensité, l'augmentation du niveau d'activation musculaire entraîne une augmentation de la fréquence moyenne de l'EMG mais ne modifie pas l'activité EEG, conduisant alors à une dissociation des signaux EEG et EMG (Glories et al., 2022).

Cet effet de l'intensité de contraction sur la CMC peut être nuancé en fonction du rôle fonctionnel des muscles étudiés. En effet, lorsque la CMC diminue avec l'augmentation de l'intensité de contraction, ce phénomène serait augmenté lorsque les muscles sont antagonistes, comparativement à lorsqu'ils sont agonistes, lors de contractions isométriques (Dal Maso et al., 2017). Plus spécifiquement, la CMC dépendrait aussi des muscles étudiés, puisqu'il y aurait, comme précédemment évoqué, moins de CMC pour des muscles du tronc et proximaux comparativement à des muscles distaux comme ceux de la main ou du pied (Murayama et al., 2001; Ushiyama et al., 2010). En plus de suggérer une implication du faisceau corticospinal direct dans la régulation de la CMC, les auteurs proposent la présence d'un lien entre la magnitude de la CMC et la surface de la représentation corticale du muscle concerné.

La fatigue pourrait également présenter des effets sur la CMC qui seraient spécifiques à certains muscles. Par exemple, suite à des contractions isométriques sous-maximales répétées ou maintenues jusqu'à l'échec, la CMC semble diminuée au niveau du membre supérieur (Liang et al., 2021; Q. Yang et al., 2009) et inférieur (Forman et al., 2022). Une diminution de la CMC sous l'effet de la fatigue pourrait être la conséquence d'une augmentation de l'amplitude de l'EMG (normalisée par l'EMG lors de contractions maximales volontaires) et d'une diminution du niveau

d'activité du cortex moteur primaire (évalué par IRM fonctionnelle), diminuant la part commune entre les signaux EEG et EMG (J. Z. Liu et al., 2003; Q. Yang et al., 2009).

Enfin, les mécanismes d'inhibition spinale peuvent également modifier la CMC, puisqu'il a été observé en contraction isométrique, un lien entre l'inhibition récurrente des sujets et leur CMC (Matsuya et al., 2017). De plus, lors de contractions excentriques, l'augmentation de l'inhibition récurrente (Barrué-Belou et al., 2018) serait corrélée à une diminution de la CMC (Glories & Duclay, 2023), suggérant que l'inhibition récurrente peut avoir un effet sur la CMC. Ainsi, lorsque l'inhibition récurrente est augmentée, la CMC diminue. Une hypothèse permettant d'expliquer ce lien entre l'inhibition récurrente et la CMC est le fait que cette inhibition diminue le recrutement spatial et temporel des motoneurones (Katz & Pierrot-Deseilligny, 1999), ce qui pourrait constituer un filtre de la commande centrale descendante (Williams & Baker, 2009) entraînant un effet de l'inhibition récurrente sur la CMC (Glories & Duclay, 2023).

- *Le cas particulier de la pathologie*

La CMC étant influencée par de nombreux paramètres, elle peut également être modifiée par l'apparition d'une pathologie neurologique qui altère la fonction motrice : maladie de Parkinson (Yokoyama et al., 2020), paralysie cérébrale (Forman et al., 2022), lésion médullaire (Cremoux et al., 2017) ou accident vasculaire cérébral (Mima et al., 2001).

Spatialement, lors de mouvements réalisés avec l'hémicorps controlésionnel, Larsen et al. (2017) n'ont pas observé de différences de CMC entre des sujets sains et des sujets post-AVC en phase chronique. Chez ces derniers, d'autres auteurs ont, à l'inverse, mis en évidence que la CMC serait plus importante au niveau de l'hémisphère controlésionnel comparativement à l'hémisphère lésé lors d'un mouvement réalisé avec le membre parétique (Mima et al., 2001; Rossiter et al.,

2013; von Carlowitz-Ghori et al., 2014). Ce résultat est étayé par l'observation plus diffuse et bilatérale de CMC chez les sujets post-AVC comparativement à des sujets sains (Graziadio et al., 2010; Krauth et al., 2019). Cette réorganisation topographique de la CMC chez les sujets post-AVC supporte l'hypothèse selon laquelle l'activité de l'hémisphère controlésionnel permettrait de compenser l'altération de la fonction neuromusculaire au niveau de l'hémisphère lésé (Pichiorri et al., 2018; Ray et al., 2017; Rossiter, Boudrias, et al., 2014). Suite à un AVC, l'hémisphère controlésionnel serait alors davantage impliqué que l'hémisphère lésé dans la commande centrale, permettant le contrôle moteur du membre parétique.

Seules huit études ont analysé l'effet de l'AVC en phase chronique sur la CMC dans la bande de fréquences  $\beta$ , calculée entre l'hémisphère lésé et l'hémicorps controlésionnel, comparativement à un groupe de sujets sains contrôles lors de contractions musculaires. Toutes se sont intéressées uniquement aux membres supérieurs et six n'ont étudié que des contractions isométriques (Chen et al., 2018; Guo et al., 2020; Krauth et al., 2019; Larsen et al., 2017; Rossiter et al., 2013; von Carlowitz-Ghori et al., 2014). Ces six travaux présentent des résultats extrêmement hétérogènes lorsque les muscles agissent en tant qu'agonistes. En effet, certaines de ces études font état d'une magnitude de CMC identique entre sujets post-AVC et sujets sains (Rossiter et al., 2013; von Carlowitz-Ghori et al., 2014), d'autres d'une magnitude de CMC plus grande pour les sujets post-AVC (Gao et al., 2018; Krauth et al., 2019), ou encore d'une magnitude de CMC plus faible pour ces derniers (Chen et al., 2018; Larsen et al., 2017). De plus, Guo et al. (2020) ont mis en évidence qu'une différence observée entre sujets post-AVC et les sujets sains, lors de contractions isométriques, peut disparaître en fonction du rôle fonctionnel des muscles. En plus d'une diversité des muscles étudiés et de leur mode de contraction, une forte hétérogénéité des

méthodologies de quantification de la cohérence pourrait expliquer la variabilité de résultats, observée dans la littérature, et sera discutée dans la suite de ce manuscrit.

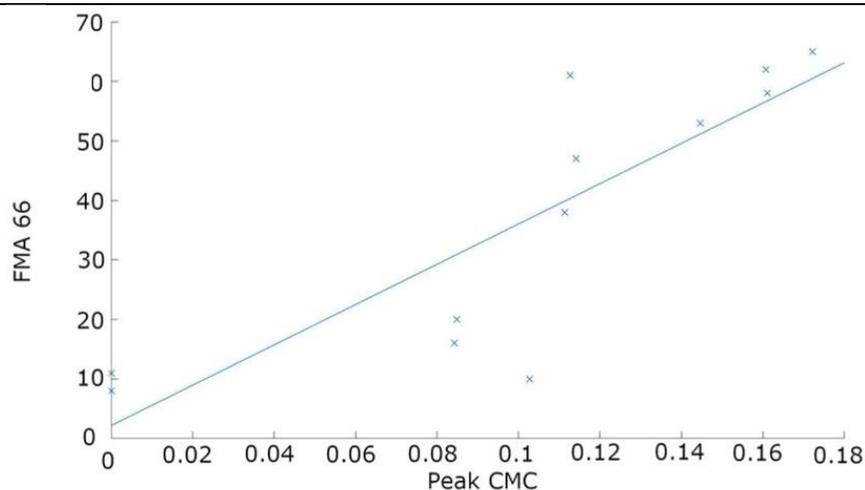
Pour les deux études s'intéressant à des mouvements anisométriques, les résultats sont également hétérogènes. Pour des muscles agonistes contractés en concentrique (rapprochement des points d'insertion musculaire), une étude a mis en évidence une absence de différence de CMC entre sujets post-AVC et sujets sains (Fang et al., 2009) tandis qu'une autre a mis en évidence plus de CMC pour les sujets post-AVC que pour les sujets sains contrôles (Gao et al., 2018). Pour des muscles antagonistes contractés en mode excentrique (éloignement des points d'insertion musculaire), que ce soit pour le biceps brachial ou le triceps brachial, les résultats de ces deux études s'opposent également (Fang et al., 2009; Gao et al., 2018) (Tableau 3.1).

**Tableau 3.1 | Synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur la CMC-β**

Synthèse des résultats de la littérature traitant des différences de CMC-β entre sujets post-AVC en phase chronique (P) et sujets sains contrôles (C). Le signe « = » représente une absence de différence entre les deux groupes. Les résultats synthétisés sont ceux concernant la CMC calculée entre l'hémisphère lésé et les muscles du membre parétique controlésionnel. Les tâches réalisées par les sujets sont précisées : Ext. = extension ; Flex. = flexion. Les muscles étudiés sont précisés : AP = adducteur du pouce ; APB = court abducteur du pouce ; BB = biceps brachial ; BR = brachioradial ; DA = deltoïde antérieur ; ECU = extenseur ulnaire du poignet ; EDC = extenseur commun des doigts ; FCR = fléchisseur radial du poignet ; FCU = fléchisseur ulnaire du poignet ; FDP = fléchisseur profond des doigts ; FDS = fléchisseur superficiel des doigts ; IP = interosseux palmaire ; TB = triceps brachial. Le mode de contraction des muscles étudiés est aussi précisé : Con = concentrique ; Exc = excentrique ; Iso = isométrique. Enfin, le rôle fonctionnel des muscles étudiés est précisé : Ago = agoniste ; Antago = antagoniste.

	Nombre de participants	Tâche	Muscles	Mode	≠
<b>Fang et al., 2009</b>	P : 21 / C : 8	Ext. du coude et flexion d'épaule (pointage)	DA	Con (Ago)	P = C
			TB	Exc (Antago)	P < C
<b>Rossiter et al., 2013</b>	P : 25 / C : 23	Préhension	FCR FDP	Iso (Ago)	P = C
<b>Von Carlowitz et al., 2014</b>	P : 11 / C : 14	Flex. du pouce	APB	Iso (Ago)	P = C
<b>Larsen et al., 2017</b>	P : 19 / C : 18	Pince pouce index	1 <sup>er</sup> IP AP APB	Iso (Ago)	P < C
		Préhension	FDS FCU FCR	Iso (Ago)	P > C
<b>Gao et al., 2018</b>	P : 5 / C : 7	Flex. du coude	BB BR TB	Con (Ago) Exc (Antago)	P > C
<b>Chen et al., 2018</b>	P : 8 / C : 8	Préhension	FDS	Iso (Ago)	P < C
<b>Krauth et al., 2019</b>	P : 4 / C : 7	Ext. du poignet	ECU	Iso (Ago)	P > C
			EDC	Iso (Ago)	P < C
			FDP	Iso (Antago)	P < C
<b>Guo et al., 2020</b>	P : 14 / C : 10	Ext. des doigts	TB	Iso (Posture)	P = C
			BB	Iso (Posture)	P = C
		Flex. des doigts	EDC	Iso (Antago)	P = C
			FDP	Iso (Ago)	P = C
			TB	Iso (Posture)	P = C
			BB	Iso (Posture)	P = C

Concernant un éventuel lien entre CMC et fonction motrice des sujets post-AVC, certains auteurs postulent que la récupération motrice après un AVC n'implique pas de réorganisation de CMC (Larsen et al., 2017). Cependant, la CMC calculée entre l'hémisphère controlésionnel et les membres de l'hémicorps controlésionnel lors de mouvements semble diminuer entre la phase aiguë et chronique (von Carlowitz-Ghori et al., 2014). A l'inverse, il a été montré chez les sujets post-AVC que la CMC calculée entre l'hémisphère lésé et les membres controlésionnels était diminuée en phase aiguë (Larsen et al., 2017), puis suivie d'une augmentation en phase chronique (Krauth et al., 2019; Rossiter et al., 2013; Zheng et al., 2018) associée à la récupération motrice (Krauth et al., 2019; Zheng et al., 2018). Par exemple, Krauth et al. (2019) ont mis en évidence une corrélation entre l'augmentation de CMC et le score obtenu au Fugl-Meyer (Figure 3.2).



**Figure 3.2 | Corrélation entre cohérence corticomusculaire et fonction motrice**

Relation linéaire entre le score de la sous-échelle motrice du membre supérieur de l'échelle de Fugl-Meyer (FMA) et l'amplitude du pic de CMC- $\beta$  (Peak CMC) chez des sujets post-AVC ( $r = 0.84$ ;  $p = 0.0006$ ). Reproduit et adapté de Krauth et al. (2019).

En somme, malgré une hétérogénéité de résultats dans la littérature, et le faible nombre d'études en condition de mouvement, la CMC serait impliquée dans la récupération de la fonction

motrice des sujets suite à un AVC (Krauth et al., 2019; von Carlowitz-Ghori et al., 2014). Cependant, bien qu'un traitement associant TBA et rééducation permet d'améliorer la fonction motrice, à ce jour aucune étude ne s'est intéressée aux effets d'un tel traitement sur la CMC.

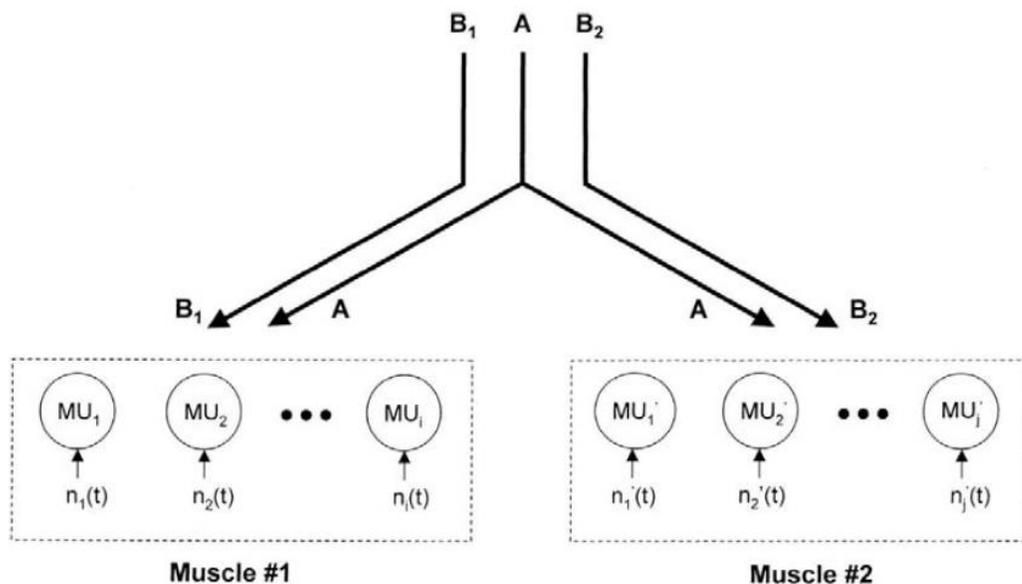
## **2. La cohérence intermusculaire (IMC)**

L'étude de la communication au sein du système neuromusculaire, permise par la CMC, peut être complétée par le calcul de l'IMC.

### **a. Définition**

Lors de contractions isométriques, l'enregistrement EMG a permis d'observer que des muscles synergistes partagent un contenu fréquentiel commun, sans retard de phase. Dès les années quatre-vingt, ce constat a permis d'émettre l'hypothèse de la présence d'une commande centrale descendante commune à ces muscles (De Luca & Erim, 2002; De Luca & Mambrito, 1987). Cette commande centrale descendante peut être quantifiée par le calcul de l'IMC qui consiste à calculer la corrélation fréquentielle entre deux signaux électromyographiques. L'IMC a été corrélée à la synchronisation des unités motrices (Semmler et al., 2013), renforçant l'hypothèse d'une entrée synaptique commune aux muscles (Santello 2014). Ce phénomène est présent lors de mouvements engageant des muscles ayant le même rôle fonctionnel mais également pour des muscles antagonistes entre eux (De Luca & Mambrito, 1987; Yoshitake et al., 2017), suggérant que même ces muscles pourraient partager une même commande centrale descendante (Farmer et al., 2007; Kilner et al., 1999). Ainsi, plusieurs muscles impliqués dans une même tâche pourraient être considérés et être pilotés par le système nerveux central de manière commune, comme une même unité fonctionnelle (Kattla & Lowery, 2010).

Une théorie illustre parfaitement cette notion de commande centrale descendante commune envoyée vers les muscles synergistes, il s'agit de la théorie du Common Drive (De Luca & Erim, 2002) (Figure 3.3). Selon cette théorie, le système nerveux central enverrait une commande aux muscles impliqués dans le mouvement sous la forme d'une commande centrale descendante commune qui serait quantifiable par l'intermédiaire de l'IMC. Ainsi, si l'IMC diminue lors d'un mouvement, cela reflèterait un contrôle individualisé de chaque muscle qui est nécessaire à la réalisation de la tâche (Reyes et al., 2017). La commande centrale commune s'opposerait donc à une commande centrale plus spécifique qui permettrait une plus grande sélectivité musculaire.



**Figure 3.3 | Théorie du Common Drive**

Illustration de la théorie du Common Drive avec : A représentant une commande nerveuse commune reçue par les unités motrices de deux muscles distincts, et B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> représentant une commande nerveuse spécifique à chaque muscle. MU représentent les unités motrices de chaque muscle. Reproduit de De Luca & Erim 2002.

Il est possible de faire varier l'IMC de sujets, tout en faisant varier leur coordination musculaire grâce à la réalisation de différentes tâches motrices (Laine & Valero-Cuevas, 2017). De

ce fait, des auteurs suggèrent que l'IMC pourrait refléter la commande centrale commune qui est en réalité impliquée dans le contrôle de l'action musculaire résultante et ajoute ainsi une dimension fonctionnelle à l'IMC (Boonstra, 2013; De Luca & Erim, 2002).

D'autres auteurs ont mis en évidence l'effet des afférences sur l'IMC. Effectivement, chez un sujet désafférenté, Kilner et al. (2004) ont mis en évidence une diminution de l'IMC. Lors d'une anesthésie sensorielle nerveuse, Fisher et al. (2002) ont mis en évidence une diminution partielle de l'IMC. Ces résultats mettent donc en évidence le rôle des afférences sensorielles dans la génération de l'activité corticale descendante permettant de réguler le contrôle de la motricité et de faire varier l'IMC.

### **b. Les facteurs d'influence de la cohérence intermusculaire**

L'IMC, qui présente une bonne reproductibilité (Mohr et al., 2018), est aussi susceptible d'être modifiée par plusieurs facteurs individuels ou expérimentaux.

Bien que des auteurs aient mis en évidence une absence de l'effet de l'âge sur l'IMC, même avec une différence allant jusqu'à 40 ans entre deux groupes comparés (Jaiser et al., 2016), les résultats sont encore une fois hétérogènes. En comparant l'IMC de sujets jeunes et âgés lors de contractions isométriques, en s'assurant d'un même niveau de performance entre les sujets, les sujets jeunes présentaient plus d'IMC que les sujets âgés lors de contractions isométriques sous-maximales (Walker et al., 2019). Ces auteurs émettent donc l'hypothèse d'une différence dans la fonction des circuits neuronaux sensorimoteurs avec l'âge.

Dans la littérature, les effets de la fatigue sur l'IMC sont plus largement documentés. Chez des sujets jeunes non entraînés, Charissou et al. (2016) ont mis en évidence un effet de la fatigue avec une diminution de l'IMC entre les extenseurs du genou lors de leur contraction isométrique maximale. Cependant, Chang et al. (2012) ont mis en évidence une augmentation de l'IMC entre

extenseur du genou et fléchisseur de hanche (agonistes entre eux) lors de la marche, suite à l'induction de fatigue neuromusculaire objectivée par une diminution de la capacité de production motrice. A la suite de contractions excentriques fatigantes, Semmler et al. (2013) ont aussi mis en évidence une augmentation de l'IMC entre les fléchisseurs du coude, en condition isométrique sous-maximale. Ces auteurs supposent donc que l'IMC pourrait refléter une stratégie neurale permettant le maintien de la performance. Il s'agirait d'une stratégie compensatoire afin de maintenir les coordinations musculaires, même en présence de fatigue. Wang et al. (2015) ont mis en évidence que la fatigue augmente l'IMC entre un muscle agoniste et un muscle antagoniste de sportifs, de manière concomitante à une diminution de la co-contraction du muscle antagoniste. Les auteurs suggèrent dans un premier temps que la diminution des co-contractions antagonistes pourrait permettre le maintien de l'efficacité de la contraction. Ils suggèrent également que l'augmentation de l'IMC pourrait contribuer à assurer la stabilité articulaire malgré la diminution de co-contractions antagonistes. Même si l'IMC augmente de manière générale sous l'effet de la fatigue, cet effet peut être nuancé en fonction du rôle fonctionnel ou du mode de contraction des muscles (Chang et al., 2012). Même en dehors de la présence de fatigue, l'IMC enregistrée entre les muscles de la main peut varier en fonction de leur propriété anatomique et de leur rôle fonctionnel lors de la tâche motrice réalisée (Charissou et al., 2017; Jesunathadas et al., 2013).

D'autres facteurs pourraient également agir sur l'IMC, tels que la vitesse de réalisation du mouvement. En effet, Becker et al. (2018) ont mis en évidence qu'une augmentation de la vitesse angulaire d'un mouvement entraînerait une diminution de l'IMC entre les muscles synergistes lors de mouvements de flexion/extension du coude chez des sujets post-AVC. Également, la vitesse angulaire d'un mouvement peut modifier l'implication des mécanismes d'inhibition spinale (Duclay et al., 2009) qui jouent un rôle de filtre fréquentiel de la commande centrale descendante

(Glories & Duclay, 2023). Il est donc possible que l'implication des mécanismes spinaux, par l'intermédiaire d'une variation de la vitesse angulaire du mouvement, fasse aussi varier l'IMC.

- *Le cas particulier de la pathologie*

Tout comme l'AVC semble être à l'origine de modifications de la CMC, il semble aussi présenter des effets sur l'IMC. Houston et al. (2020 ; 2021) ont étudié l'activité EMG de huit muscles du membre supérieur et ont déterminé le nombre de muscles présentant une IMC significative lors de contractions isométriques sous-maximales de sujets post-AVC et de sujets sains contrôles. Ils ont alors mis en évidence que la communication entre un plus petit nombre de muscles est impliquée dans la réalisation de mouvements chez les sujets post-AVC. Ainsi, de manière générale, la taille des réseaux de connectivité fonctionnelle entre les muscles des sujets post-AVC est moins importante que celle des sujets sains (Houston et al., 2020, 2021). Ce phénomène est d'autant plus marqué que la fonction motrice des sujets est altérée (Houston et al., 2020, 2021). La réduction de ces réseaux de communication a d'ailleurs été mise en cause dans le ralentissement des mouvements des sujets et la diminution de leur fluidité (Pierella et al., 2020).

Des auteurs ont également étudié la magnitude de l'IMC entre les muscles du membre parétique des sujets post-AVC et ceux des sujets sains contrôles (Tableau 3.2). Encore une fois, les résultats apparaissent hétérogènes puisque pour une paire de muscles composée d'un muscle agoniste et d'un muscle antagoniste au mouvement, deux études ont mis en évidence davantage d'IMC pour les sujets post-AVC que pour les sujets sains (Becker et al., 2018; Kitatani et al., 2016) tandis qu'une étude a mis en évidence le résultat inverse (Yu et al., 2021). Lorsque la paire de muscles est composée de deux muscles agonistes au mouvement, des auteurs ont mis en évidence une absence de différence d'IMC entre sujets post-AVC et sujets sains (Kisiel-Sajewicz et al.,

2011) alors que d'autres auteurs ont mis en évidence moins d'IMC pour les sujets post-AVC comparativement aux sujets sains (Kitatani et al., 2016). Enfin, lorsque la paire de muscles est composée de deux muscles antagonistes au mouvement, l'IMC semble être supérieure pour le membre parétique des sujets post-AVC comparativement aux sujets sains (Becker et al., 2018). De plus, pour une même paire de muscles, chez les sujets post-AVC, l'IMC apparaît plus élevée lorsque les muscles agissent en tant qu'antagonistes que lorsqu'ils agissent en tant qu'agonistes au mouvement (Kamper et al., 2014), contrairement à ce qui est observé chez les sujets sains (G. Hu et al., 2018). L'IMC peut être étudiée lors de mouvements différents, sur des paires de muscles différentes, avec des rôles fonctionnels différents, et des fenêtres de quantification de cohérence variables. Cette hétérogénéité méthodologique peut entraîner une diversité de résultats parfois contradictoires dans la littérature. Bien que ces différents choix méthodologiques soient discutés dans la suite de ce manuscrit, l'hétérogénéité des résultats met en évidence l'importance de continuer à étudier les effets de l'AVC sur l'IMC, tout en prenant en considération le rôle fonctionnel des muscles d'intérêt.

**Tableau 3.2 | Synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur l'IMC-β**

Synthèse des résultats de la littérature actuelle traitant des différences d'IMC-β entre sujets post-AVC en phase chronique (P) et sujets sains contrôles (C). Le signe « = » représente une absence de différence entre les deux groupes. Les résultats synthétisés sont ceux concernant l'IMC calculée au niveau du membre parétique des sujets post-AVC. Les tâches réalisées par les sujets sont précisées : Ext. = extension ; Flex. = flexion. Les muscles étudiés sont précisés : AD = deltoïde antérieur ; BB = biceps brachial ; BR = brachioradial ; LG = gastrocnémien latéral MG = gastrocnémien médial ; TA = tibial antérieur ; TB = triceps brachial. Le rôle fonctionnel des muscles étudiés est précisé : Ago = agoniste ; Antago = antagoniste.

	<b>Nombre de participants</b>	<b>Tâche</b>	<b>Muscles</b>	<b>Rôle fonctionnel</b>	<b>≠</b>
<b>Kisiel et al., 2011</b>	P : 11 / C : 8	Pointage	AD-TB	Ago - Ago	<b>P = C</b>
<b>Kitatani et al., 2016</b>	P : 11 / C : 9	Marche	TA-MG TA-ML	Ago-Antago	<b>P &gt; C</b>
			MG-LG	Ago-Ago	<b>P &lt; C</b>
<b>Becker et al., 2018</b>	P : 6 / C : 10	Flex. / Ext. coude	TB-BB TB-BR	Ago-Antago	<b>P &gt; C</b>
			BB-BR	Antago-Antago	<b>P &gt; C</b>
<b>Yu et al., 2021</b>	P : 10 / C : 10	Suivi de trajectoire	TB-BB	Ago-Antago	<b>P &lt; C</b>

Lorsque l'on s'intéresse de plus près aux sujets post-AVC, il peut être intéressant d'étudier l'IMC de leur membre non-parétique, notamment en le comparant à leur membre parétique. Ainsi, pour une paire de muscles composée d'un muscle agoniste et d'un muscle antagoniste, il ne semble pas y avoir de différence entre les deux membres des sujets post-AVC. En revanche, pour une paire de muscles composée de deux muscles agonistes, le membre parétique présenterait moins d'IMC que le membre non-parétique (Kitatani et al., 2016). Pour le membre non-parétique des sujets post-AVC, l'IMC d'une paire composée d'un muscle agoniste et d'un muscle antagoniste

serait supérieure à celle de sujets sains. A l'inverse, pour une paire composée de deux muscles agonistes, il ne semble pas y avoir de différence d'IMC avec les sujets sains (Kitatani et al., 2016). Ces résultats suggèrent que le contrôle moteur du membre non-parétique peut être considéré comme affecté par l'AVC et que des stratégies de contrôle de la motricité apparaissent également modifiées au niveau du membre non-parétique (Graziadio et al., 2012). Ainsi, l'étude des schémas de contrôle de la motricité du membre non-parétique paraît tout aussi importante à réaliser que celle du membre parétique dans le cadre de l'altération de l'IMC par l'AVC.

Tout comme pour la CMC, l'IMC du membre parétique semblerait également être associée à l'altération de la fonction motrice des sujets post-AVC. L'IMC d'une paire de muscles a été associée au score du Fugl-Meyer des sujets post-AVC (Xie et al., 2016). Plus spécifiquement, chez les sujets post-AVC, la force de flexion plantaire a déjà été corrélée à l'IMC de deux muscles impliqués dans la flexion plantaire et étant antagonistes entre eux (Kitatani et al., 2016). De plus, puisque l'IMC d'une paire composée d'un muscle agoniste et d'un muscle antagoniste est négativement corrélée aux co-contractions antagonistes de sujets sains (Charissou et al., 2017), il est possible que l'IMC des sujets post-AVC puisse aussi être liée à la quantité de co-contractions des muscles antagonistes exagérées chez ces sujets et limitant le mouvement. Ainsi, une paire de muscles agoniste-antagoniste pourrait être plus ou moins pilotée de manière commune, ce qui pourrait modifier leur coordination.

Au regard de l'hétérogénéité de la littérature sur les effets de l'AVC sur l'IMC, il apparaît primordial de poursuivre les recherches à ce sujet afin de contribuer à une meilleure connaissance des effets de l'AVC sur les mécanismes du contrôle de la motricité. Bien que l'IMC semble être impliquée dans les mécanismes responsables de l'altération de la fonction motrice des sujets, et

que des injections de TBA couplées à de la rééducation permettent de l'améliorer, aucune étude à ce jour ne s'est intéressée aux effets d'un tel traitement sur l'IMC des sujets post-AVC.

## Résumé :

- Le calcul de cohérence permet d'étudier la connectivité fonctionnelle du système neuromusculaire de manière non-invasive
- La cohérence **corticomusculaire**
  - Est la dépendance statistique entre un signal EEG et EMG
  - Représente la communication centrale-périphérique
  - Peut représenter la commande centrale descendante et l'intégration d'afférences
  - Peut être modifiée par différents paramètres dont l'AVC
    - Absence de consensus
- La cohérence **intermusculaire**
  - Est la dépendance statistique entre deux signaux EMGs
  - Représente la part de commande centrale commune descendante
  - Peut être modifiée par différents paramètres dont l'AVC
    - Absence de consensus

## **Partie 2. Problématique et hypothèses**

Suite à une lésion encéphalique, l'AVC entraîne une altération de l'activité corticale au niveau de l'hémisphère lésé (Pichiorri et al., 2018; Ray et al., 2017; Rossiter, Boudrias, et al., 2014) ainsi que de l'hémisphère controlésionnel (Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016). L'AVC entraîne également une altération de l'inhibition spinale (Afzal et al., 2019; Chaco et al., 1984; Katz & Pierrot-Deseilligny, 1999; Mazzocchio, 1997; Nakashima et al., 1989) et une modification de la structure et des capacités musculaires (Arasaki et al., 2006; Jalal et al., 2019; Klaer, 2016). L'ensemble de ces modifications est à l'origine de l'altération de la fonction motrice des sujets qui peut perdurer en phase chronique. La littérature témoigne donc de connaissances accrues concernant les effets de l'AVC sur la structure et l'activité des éléments du système neuromusculaire. Cependant, à l'image des travaux déjà réalisés en connectivité fonctionnelle, l'exploration des effets de cette pathologie sur le système neuromusculaire dans son intégralité est à approfondir afin de mieux comprendre les mécanismes de contrôle de la motricité saine et altérée. Pour ce faire, la cohérence corticomusculaire (CMC) et la cohérence intermusculaire (IMC) sont des outils particulièrement pertinents. Cependant les effets de l'AVC sur la CMC ou l'IMC sont peu explorés, particulièrement lors de contractions anisométriques et de mouvements écologiques. Le premier objectif de cette thèse est d'approfondir l'étendue des connaissances portant sur le contrôle moteur des sujets post-AVC en phase chronique en **explorant l'altération des communications au sein du système neuromusculaire par l'intermédiaire d'une analyse de CMC et d'IMC**. Concernant l'association de toxine botulique A (TBA) à de la rééducation comme traitement des co-contractions spastiques des sujets post-AVC, ses effets sont aussi largement documentés au niveau musculaire (Frevert, 2015; Gracies et al., 2009), spinal (Aymard et al., 2013; Restani et al., 2011), et cortical (Chalard, Amarantini, Cormier, et al., 2020; Veverka et al., 2014). Un second objectif original de cette thèse est **d'étudier les effets d'injections de TBA associées à de la rééducation sur la communication au sein du système neuromusculaire par**

**l'intermédiaire d'une analyse de CMC et d'IMC.** L'intérêt de ce travail et son originalité résident donc dans l'exploration multimodale et concomitante des effets de l'AVC et d'un traitement par injections de TBA et rééducation sur les mécanismes reflétés par la CMC et l'IMC de sujets post-AVC, au regard de l'altération de la fonction motrice des sujets post-AVC.

Afin de répondre à ces problématiques, nous avons utilisé dans le cadre de cette thèse trois études qui exploitent un même protocole expérimental ayant pour objectif principal l'étude des co-contractions spastiques des sujets post-AVC. Ont été inclus un total de 30 sujets post-AVC en phase chronique et 24 sujets sains contrôles dont nous avons traité les données de manière indifférenciée de l'étude d'origine. L'aspect longitudinal de ces études a été exploité avec des enregistrements, cinématique, électroencéphalographique et électromyographique, avant, pendant et après la période d'efficacité des injections de TBA.

Quatre contributions expérimentales ont été produites et sont détaillées dans ce manuscrit. Dans la première contribution expérimentale, nous avons exploré les effets de l'AVC et d'un traitement associant TBA et rééducation sur la CMC de muscles agonistes et antagonistes chez des sujets post-AVC en phase chronique comparativement à des sujets sains contrôles lors de mouvements écologiques d'extension active du coude réalisés à vitesse spontanée. Puisque la TBA permet une amélioration de la fonction motrice des sujets post-AVC et que cette amélioration a déjà été associée à une normalisation de la CMC (von Carlowitz-Ghori et al., 2014), nous nous attendions à observer un effet de ce traitement permettant de normaliser leur CMC.

Dans la seconde contribution expérimentale, nous avons exploré les effets de l'AVC et d'un traitement associant TBA et rééducation sur l'IMC de paires de muscles agoniste-agoniste et agoniste-antagoniste des membres, parétique et non-parétique, de sujets post-AVC en phase chronique, que nous avons comparée au membre dominant des sujets sains contrôles, toujours lors

de mouvements actifs d'extension du coude effectués dans les mêmes conditions. Dans chacune de ces études, les effets de l'AVC sur la CMC et l'IMC ont été étudiés de manière concomitante aux effets de l'AVC sur la fonction motrice des sujets.

Puisque la CMC et l'IMC sont toutes deux susceptibles de refléter la nature de la commande centrale impliquée dans le contrôle du mouvement (Conway et al., 1995; De Luca & Erim, 2002; Mima et al., 2000), il est également possible que ces deux variables soient co-altérées suite à un AVC. Cette co-régulation de la CMC et de l'IMC n'ayant jamais été explorée dans la littérature, ni chez les sujets post-AVC ni chez des sujets sains contrôles, une troisième contribution expérimentale a consisté à explorer un éventuel lien entre la CMC et l'IMC de sujets sains contrôles et de sujets post-AVC pour chacun de leurs membres.

Enfin, suite aux éléments de discussion émergent des trois premières contributions expérimentales, une nouvelle problématique s'est posée : existe-t-il un effet de la vitesse angulaire d'un mouvement sur la CMC ou l'IMC ? Cette question a été traitée à l'aide du même protocole que pour les précédentes contributions et est présentée en Annexe 3.

Dans la suite de ce manuscrit, les différentes contributions expérimentales et méthodologiques publiées ou en cours de publication et qui ont permis de répondre aux différentes problématiques seront détaillées. Les articles publiés ont été reformatés pour correspondre au format général de ce manuscrit de thèse. La numérotation des figures et tableaux de ces publications suit celle utilisée précédemment et les références bibliographiques ne seront présentes qu'en fin de manuscrit de thèse.

## **Partie 3. Contributions**

---

# Chapitre 4. Méthode générale

---

L'objectif de ce chapitre est de présenter le support méthodologique nécessaire à la réalisation de cette thèse ainsi que de l'ensemble des contributions produites. Trois contributions expérimentales partageant une méthodologie commune seront présentées ainsi qu'une contribution méthodologique ancillaire en Annexe.

## 1. Participants

Afin de répondre à la problématique générale, un total de 30 sujets post-AVC et 24 sujets sains contrôles ont été inclus dans le cadre de cette thèse. Les sujets inclus présentaient un AVC d'origine ischémique ou hémorragique datant d'au moins six mois (phase chronique : stabilisation des phénomènes de plasticité cérébrale et de récupération motrice (Rijntjes, 2006)) mais pas de pathologie neurologique évolutive. Ils présentaient une limitation d'extension active du coude du membre parétique d'au moins 15°, entraînant une indication clinique à des injections de TBA au niveau des fléchisseurs du coude. Ils étaient capables d'effectuer une extension active du coude (d'au moins 20°) et n'avaient pas bénéficié d'injection de TBA depuis au moins quatre mois. Ni les sujets contrôles, ni les sujets post-AVC ne souffraient de douleur lors des mouvements d'extension du coude ou de trouble cognitif altérant la compréhension des consignes. Les sujets contrôles ne présentaient pas de trouble neurologique ni d'antécédent ou d'atteinte évolutive orthopédique ou neurologique des membres supérieurs.

L'inclusion des sujets a été réalisée dans le cadre de trois études ayant débuté entre 2016 et 2018. Chaque sujet ne pouvait être inclus que dans une seule étude. Ces études distinctes ont pour objectif initial l'évaluation des co-contractions spastiques avant et après injections de TBA chez

les sujets post-AVC afin de mieux caractériser les co-contractions et de les discuter en lien avec l'altération de la fonction motrice. Ces trois études, dont les inclusions sont toujours en cours (pour la deuxième et la troisième), présentaient un paradigme expérimental intéressant afin de tester nos hypothèses.

- La première a reçu l'approbation du comité de recherche éthique de l'hôpital universitaire de Toulouse en 2016 (CoActHemi : No. 07-0716 ; CHU de Toulouse), dans laquelle 6 sujets post-AVC en phase chronique et 9 sujets contrôles ont été inclus.
- La seconde est une étude en soins courants dans laquelle 21 sujets post-AVC en phase chronique ont été inclus (ULISCC-STROKE ; n° ID-RCB : 2017-A01616-47 ; promoteur : CHU de Toulouse ; PI : D. Gasq).
- La troisième est une étude interventionnelle dans laquelle 3 sujets post-AVC en phase chronique et 15 sujets contrôles ont été inclus (ULAFBoT-STROKE ; n° ID-RCB : 2018-000941-38 ; promoteur : CHU de Toulouse ; PI : D. Gasq).

## 2. Expérimentation

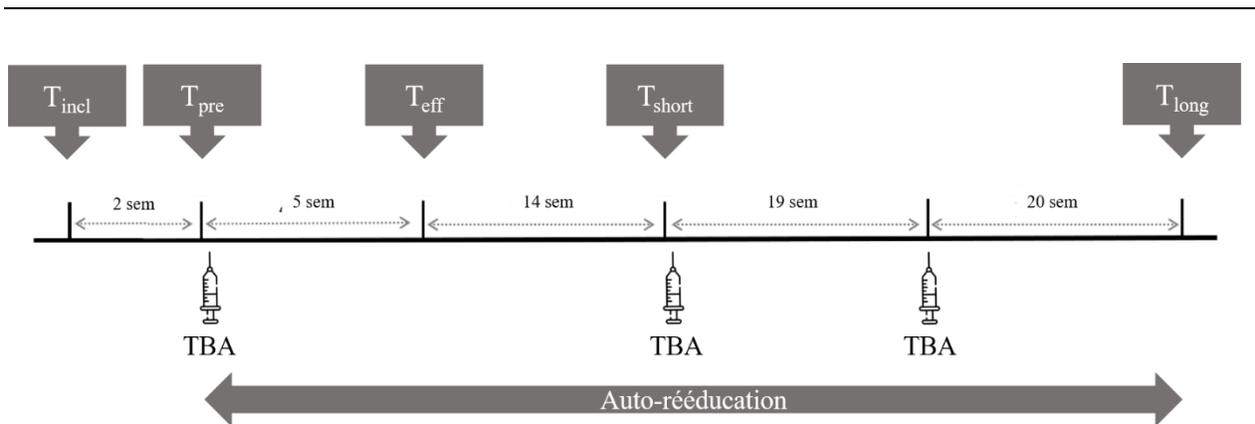
### a. Etudes

Dans l'étude CoActHemi, les sujets étaient reçus lors d'une unique visite afin d'évaluer différents paramètres cliniques, cinématiques et électrophysiologiques. A l'inverse, afin d'étudier les effets de la TBA sur ces différents paramètres, la seconde étude sus-citée (ULISCC-STROKE) comprenait cinq visites pour les sujets post-AVC (Figure 4.1) :

- 1<sup>ère</sup> : à l'inclusion de l'étude ( $T_{incl}$ ).
- 2<sup>ème</sup> :  $14.6 \pm 11.8$  jours après  $T_{incl}$  et juste avant la première injection de TBA réalisée dans le cadre de l'étude lors de cette même visite ( $T_{pre}$ ).

- 3<sup>ème</sup> :  $5.0 \pm 0.6$  semaines après l'injection de TBA (durant sa période d'efficacité ;  $T_{\text{eff}}$ ).
- 4<sup>ème</sup> : après la période d'efficacité de la première injection de TBA, soit  $19.0 \pm 3.6$  semaines après la première injection ( $T_{\text{short}}$ ). Par la suite, les sujets ont été injectés à deux reprises, espacées de  $18.9 \pm 5.3$  semaines.
- 5<sup>ème</sup> :  $20.4 \pm 6.0$  semaines après la troisième injection de TBA ( $T_{\text{long}}$ ).

A partir de la première injection de TBA, de l'auto-rééducation a été prescrite en supplément de la rééducation conventionnelle déjà réalisée par les sujets post-AVC.



**Figure 4.1 | Schéma expérimental de l'étude ULISCC-STROKE**

La troisième étude sus-citée (ULAFBoT-STROKE) présentait le même design qu'ULISCC-STROKE, mais cinq visites intercurrentes (espacées entre deux et trois semaines) entre  $T_{\text{pre}}$  et  $T_{\text{short}}$  ont été ajoutées afin de suivre plus précisément les effets de la TBA sur les co-contractions spastiques. Dans cette dernière étude, des sujets contrôles ont été inclus et effectuaient uniquement les deux premières visites ( $T_{\text{incl}}$  et  $T_{\text{pre}}$ ). En plus de permettre leur inclusion pour effectuer une

comparaison entre sujets post-AVC et sujets sains contrôles, ces deux visites avaient pour objectif l'étude de la reproductibilité des mesures réalisées.

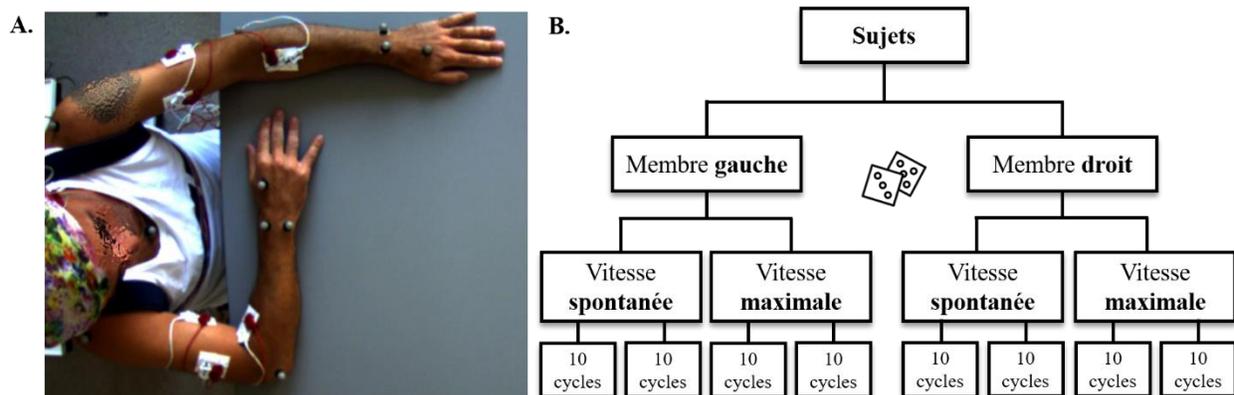
## **b. Traitement clinique**

Dans les études ULISCC-STROKE et ULAFBoT-STROKE, les sujets inclus recevaient trois injections consécutives de TBA (abobotulinumtoxinA, Dysport, Ipsen Biopharm, Wrexham, UK) dans au moins un des fléchisseurs principaux du coude (biceps brachial, brachioradial et/ou brachial antérieur) espacées d'environ 19 semaines. La nécessité d'injection de TBA était discutée conjointement entre le médecin et le patient en fonction des objectifs fonctionnels et de la limitation de la fonction motrice. En plus de la rééducation conventionnelle réalisée par les sujets avant leur inclusion, et maintenue pendant la durée du protocole, de l'auto-rééducation a été prescrite à l'aide du contrat d'auto-rééducation guidée (Gracies et al., 2019). Il s'agit d'un système de rééducation basé sur un recueil de données quotidien et reposant sur un contrat moral entre le patient et le thérapeute qui prescrivait un programme quotidien de plusieurs postures d'auto-étirement des agonistes injectés et d'exercices de recrutement actif des antagonistes. Les exercices étaient enseignés lors de la prescription et le suivi de l'auto-rééducation était fait oralement à chaque visite. En moyenne, les sujets post-AVC ont effectué un total de 185 minutes (range : 0-480) de kinésithérapie par semaine et de 211 minutes d'auto-rééducation par semaine : 142 minutes (range : 0-630) de mouvements actifs et 69 minutes (range : 0-315) de postures d'étirement).

## **c. Tâche expérimentale**

Afin d'étudier le contrôle moteur sain et altéré par l'AVC, un mouvement mono-articulaire d'extension du coude a été choisi (Fornalski et al., 2003). Il était réalisé dans le plan horizontal à vitesse spontanée et puisqu'il est impliqué dans de nombreuses tâches écologiques, sa quantification permet d'apprécier la fonction du membre supérieur.

Ainsi, à chaque visite, les sujets étaient installés sur une chaise en face d'une table avec une flexion d'épaule à 80°, une rotation médiale de 90°, le coude à 90° de flexion, l'avant-bras en pronation et le buste attaché au dossier de la chaise pour limiter les compensations lors des mouvements (Figure 4.2).



**Figure 4.2 | Dispositif expérimental**

Illustration du dispositif expérimental (A) et du déroulement d'une session expérimentale (B) avec l'ensemble des conditions randomisées.

Les sujets réalisaient deux séries de dix cycles actifs (composés chacun d'une extension et d'une flexion du coude) randomisés entre les deux membres et entre la vitesse de réalisation spontanée et maximale (Figure 4.2). Chaque mouvement était espacé d'une période de repos aléatoire entre 8 et 15 secondes et chaque série d'environ une minute de repos. Après un premier signal sonore, les sujets levaient donc leur bras puis étendaient le coude au maximum et le reposaient en position étendue, ils patientaient entre 8 et 15 secondes puis au signal sonore suivant ils levaient à nouveau le bras pour ramener le coude en position initiale fléchie à environ 90°. Afin que les mouvements soient réalisés en condition écologique, la flexion d'épaule n'était pas soutenue, entraînant une co-activation des muscles de soutien de l'épaule lors de la tâche.

## 3. Données

### a. Acquisition

Pendant les mouvements d'extension du coude, les données cinématiques et l'activité électromyographique et électroencéphalographique ont été enregistrées et synchronisées grâce à une impulsion émise au début de chaque série par le système Biopac.

- *Cinématique*

L'activité cinématique a été acquise à 125Hz (system OptiTrack ; NaturalPoint Inc., Corvallis, OR, USA) grâce à des marqueurs positionnés bilatéralement sur l'acromion, l'épicondyle latéral, la styloïde ulnaire, la styloïde radiale, l'articulation métacarpo-phalangienne du 2ème rayon ainsi que sur l'épineuse de C7 et l'extrémité supérieure du sternum. Ce modèle utilisé dans le cadre de ces trois études est simplifié et présente une précision limitée puisque les marqueurs sont directement positionnés sur les repères osseux classiques sans modélisation 3D. Cependant, la localisation des marqueurs sur ces repères anatomiques permet une bonne reproductibilité des mesures. Ainsi, ce modèle représente un compromis entre sa complexité et les contraintes liées à des expérimentations cliniques.

- *Electroencéphalographie*

L'activité EEG a été acquise à 1024Hz grâce à un bonnet de 64 électrodes (système BIOSEMI Active II ; Biosemi Inc., Amsterdam, The Netherlands) dont le placement a été effectué selon la disposition du système international 10-20 (Pivik et al., 1993).

- *Electromyographie*

L'activité EMG de surface des muscles biceps brachial (BB), brachioradial (BR), brachial antérieur (BA) et de l'extenseur principal du coude (chef long du triceps brachial (TB)) a été enregistrée de manière bilatérale à 1000 Hz (Biopac : Modèle MP150, AcqKnowledge, Biopac systems, Santa Barbara, USA). Des paires d'électrodes Ag/AgCl avec un diamètre d'enregistrement de 10 mm ont été positionnées dans le respect des recommandations SENIAM (Hermens et al., 2000), sur le ventre des muscles et espacées d'une distance inter-électrodes de 2 cm. Le positionnement a été effectué à l'aide de palpations et de contractions isométriques effectuées en début d'expérimentation, permettant également de limiter au maximum le phénomène de diaphonie (cross-talk). L'électrode de référence a été positionnée sur la mastoïde.

### **b. Traitement des données**

Les données cinématiques, électroencéphalographiques et électromyographiques ont été traitées pour les première et troisième contributions expérimentales, ainsi que pour la contribution méthodologique, afin de déterminer les phases de mouvement et de quantifier la CMC et l'IMC. Seules les données cinématiques et électromyographiques ont été traitées pour la deuxième contribution expérimentale afin de déterminer les phases de mouvement et de quantifier l'IMC.

L'ensemble du traitement de données effectué dans le cadre de cette thèse a été réalisé avec le logiciel Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

- *Cinématique*

Un filtre Butterworth d'ordre 4 passe-bas à 6Hz a été appliqué aux données cinématiques continues (Cahouët et al., 2002; Chalard, Amarantini, Cormier, et al., 2020; Chalard, Amarantini, Tisseyre, et al., 2020). Ces données ont par la suite été utilisées afin de déterminer le début et la fin

de chaque mouvement avec un seuil de détection de  $0.01^{\circ}/s$  appliqué à la vitesse angulaire instantanée d'extension du coude. Ces données ont permis entre autres de déterminer l'angle d'extension active maximale du coude à partir de la différence de l'angle formé entre le bras et l'avant-bras entre le début et la fin du mouvement.

- *Electroencéphalographie*

Afin de pré-traiter les données EEG, la toolbox automatique 'clean\_rawdata' a été utilisée avec ses paramètres par défaut (Pedroni et al., 2019). Brièvement, cette procédure consiste à :

- Rejeter automatiquement les voies d'acquisition sans variation d'amplitude pendant au moins cinq secondes consécutives, les voies bruitées (avec une amplitude excédant quatre fois la déviation standard moyenne du scalp) ainsi que les voies qui ne présentent pas de corrélations avec les autres.
- Les voies d'acquisition rejetées sont interpolés à l'aide de la fonction `eeg_interp()` (Delorme & Makeig, 2004).
- Les fenêtres temporelles qui présentent des artefacts sont détectées à l'aide du « artifact subspace reconstruction method » qui tente d'interpoler les données manquantes.
- Enfin, le « multiple artifact rejection algorithm » permet de retirer les composantes indépendantes (considérées comme des artefacts) en les soustrayant au signal.

A la fin de cette procédure, un filtre Butterworth d'ordre 4 passe bande à 3-100Hz et un filtre coupe bande à 49-51Hz ont été appliqués. Un re-référencage a été effectué à l'aide d'un filtre de Laplacien pour optimiser le ratio signal-sur-bruit et les données ont été rééchantillonnées à 1000Hz afin de concorder avec la fréquence d'échantillonnage de l'EMG.

- *Electromyographie*

Afin de quantifier la co-contraction spastique, un filtre Butterworth d'ordre 4 passe bande à 3-500Hz et un filtre coupe bande à 49-51Hz ont été appliqués sur les signaux électromyographiques (Amarantini & Martin, 2004). Pour le calcul de la cohérence, le filtre passe bande a été ajusté à 3-100Hz (Dal Maso et al., 2017; Krauth et al., 2019).

### **c. Calcul des variables dépendantes**

- *Co-contraction antagoniste*

Pour déterminer la contribution des muscles antagonistes dans la limitation des mouvements d'extension du coude, la co-contraction antagoniste a été quantifiée. Pour ce faire, la moyenne de l'activité EMG des fléchisseurs pendant les mouvements d'extension du coude (à partir du root mean square) a été normalisée par la moyenne de l'activité EMG de ces mêmes fléchisseurs lors de flexions maximales du coude (à partir du root mean square). Ces flexions maximales du coude ont été obtenues à partir de contractions maximales volontaires isométriques réalisées sur un ergomètre isocinétique avec l'épaule en flexion de 80° et en rotation médiale de 90°, le coude à 90° de flexion et le buste attaché au dossier.

- *Cohérences corticomusculaire et intermusculaire*

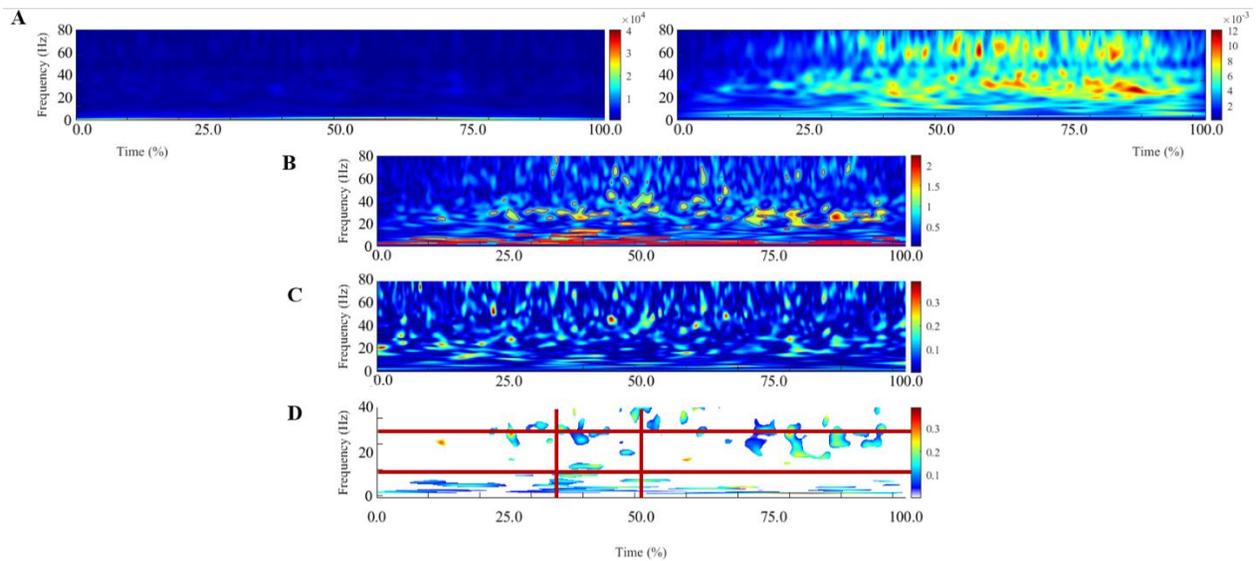
Afin de quantifier la cohérence (corticomusculaire et intermusculaire), les signaux EEG et EMG prétraités ont été découpés en segments débutant trois secondes avant le mouvement et se terminant trois secondes après le mouvement. Ces signaux ont ensuite été rééchantillonnés afin d'obtenir des signaux de même durée (par condition et par sujet) tout en conservant le contenu fréquentiel selon une procédure proposée par notre équipe (Fauvet et al., 2019). Bien que certaines études aient mis en évidence que la rectification de l'EMG n'influence pas l'amplitude de la CMC

(Bayraktaroglu et al., 2011; Y. Yang et al., 2016; Yao et al., 2007), puisque la rectification de l'EMG est susceptible de déformer les propriétés de la puissance spectrale (McClelland et al., 2012; Neto & Christou, 2010) et d'altérer l'analyse statistique de la cohérence (Ruiz-Gonzalez et al., 2020), nous avons choisi de ne pas rectifier les signaux EMG pour satisfaire les exigences théoriques du calcul de la cohérence et pour éviter les incohérences ultérieures dans les résultats des spectres de puissance et de cohérence (Bigot et al., 2011; McClelland et al., 2012).

Pour chacun des mouvements, les auto-spectres des signaux EEG et EMG ont été calculés à l'aide d'une transformation en ondelettes (nombre de cycle : 10) entre 0.23 Hz et 79.97 Hz par pas de 0.23Hz avec une précision temps/fréquence dans la bande de fréquence  $\beta$  (13-31Hz) de 0.1s – 3Hz (Figure 4.3.A). Une fois les 20 auto-spectres moyennés (correspondant aux 20 mouvements réalisés dans chaque condition pour chaque sujet), le spectre croisé était calculé, entre un signal EEG et EMG pour la CMC (Figure 4.3.B) et entre deux signaux EMG pour l'IMC. Le calcul du spectre croisé, consistant à multiplier l'auto-spectre d'un signal par le conjugué de l'auto-spectre d'un autre signal, revenait à quantifier le contenu fréquentiel dans le domaine temporel commun aux deux auto-spectres. La cohérence a ensuite été calculée en normalisant le spectre croisé par le produit des auto-spectres (Figure 4.3.C), permettant d'obtenir des valeurs bornées entre 0 et 1. La CMC se calcule selon la formule suivante (un exemple concernant l'IMC se trouve dans la seconde contribution expérimentale) :

$$R^2_{EMG/EEG}(\omega, u) = \frac{|S_{EMG/EEG}(\omega, u)|^2}{S_{EMG}(\omega, u)S_{EEG}(\omega, u)'}$$

où EMG et EEG sont les signaux électrophysiologiques durant les mouvements,  $S_{EMG/EEG}(\omega, u)$  le spectre croisé entre les signaux EMG et EEG à la fréquence  $\omega$  et au temps  $u$  ;  $S_{EMG}(\omega, u)$  et  $S_{EEG}(\omega, u)$  sont les auto-spectres des signaux EEG et EMG à la fréquence  $\omega$  et au temps  $u$ .



**Figure 4.3 | Illustration des différentes étapes de calcul de cohérence corticomusculaire d'un sujet post-AVC**

Le panneau A représente la moyenne des auto-spectres calculée pour chaque mouvement à partir des signaux, électroencéphalographique (gauche) et électromyographique (droite). Le panneau B représente le spectre croisé et les contours rouges identifient les aires dans le domaine temps-fréquence où la corrélation entre les signaux EEG et EMG est significative. Le panneau C représente la magnitude de la cohérence entre les signaux EEG et EMG. Le panneau D représente la magnitude de la cohérence entre les signaux EEG et EMG considérée comme significative. Les lignes rouges représentent une fenêtre de quantification de cohérence corticomusculaire calculée ici dans la bande de fréquence  $\beta$  et dans pour une durée de 200ms localisée autour du pic de vitesse.

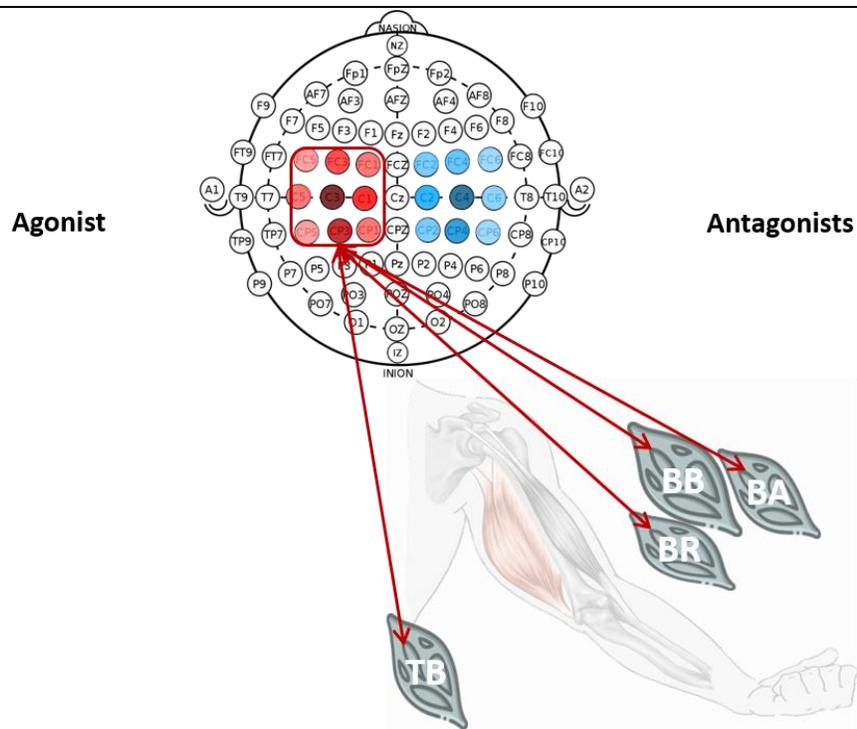
De par ce calcul, l'auto-spectre est souvent divisé par de très faibles valeurs, ce qui a tendance à surestimer les valeurs de cohérence et à entraîner des faux positifs (Bigot et al., 2011). Afin de déterminer une carte de cohérence significative (Figure 4.3), le seuil statistique a été déterminé à partir du spectre croisé, permettant d'élaborer un « calque binaire » de significativité, que l'on applique sur la carte de cohérence (Bigot et al., 2011).

Enfin, à partir de la cohérence calculée précédemment, nous avons centré notre quantification sur la bande de fréquence  $\beta$  (13-31Hz) et sur une fenêtre temporelle pouvant varier entre les contributions de cette thèse. La variable cohérence a ainsi pu être quantifiée en calculant le volume

de cohérence entre la surface de la courbe et le seuil de significativité dans la fenêtre d'intérêt (Figure 4.3).

- **Cohérence corticomusculaire** : Afin de prendre en considération la localisation et la taille de lésions cérébrales des différents sujets dans le calcul de la CMC, nous avons choisi d'utiliser un cluster de neuf électrodes localisées autour du cortex moteur controlatéral aux muscles (correspondant à l'électrode C3 ou C4). Par exemple, pour le triceps brachial droit d'un sujet post-AVC, la CMC a été calculée entre ce muscle et les électrodes C5, C3, C1, FC5, FC3, FC1, CP5, CP3 et CP1 (Figure 4.4). Pour chacune de ces neuf électrodes constituant le cluster, une carte de CMC était calculée avec le triceps brachial. Les données de cohérence entre ces neuf électrodes ont alors été mutualisées en déterminant une carte de CMC « maximale ». Pour constituer cette carte, nous conservions à chaque fréquence et à chaque instant, la valeur maximale parmi les neuf valeurs extraites des neuf cartes de cohérence pour la même fréquence et le même instant (Barral et al., 2019).

Après avoir quantifié la CMC telle que décrite précédemment, la moyenne de cohérence des fléchisseurs et la cohérence de l'extenseur du coude ont été utilisées comme variables dépendantes.



**Figure 4.4 | Calcul de cohérence corticomusculaire**

Représentation du calcul de cohérence corticomusculaire réalisé entre un hémisphère cérébral (cluster de neuf électrodes) et chacun des muscles d'intérêt : biceps brachial (BB), brachioradial (BR) et brachial antérieur (BA) en tant que muscles antagonistes au mouvement d'extension du coude ; triceps brachial (TB) en tant que muscle agoniste au mouvement d'extension du coude.

- **Cohérence intermusculaire :** Dans le cadre de cette thèse, l'IMC a été calculée suivant les étapes précédemment décrites, uniquement entre les muscles triceps brachial et brachioradial (TB-BR) ainsi qu'entre le muscle biceps brachial et brachioradial (BB-BR). Le muscle brachial antérieur a été retiré des analyses compte tenu de sa grande proximité anatomique avec les deux autres fléchisseurs du coude et avec le triceps brachial, augmentant la probabilité de diaphonie. Ces deux paires de muscles nous ont permis d'étudier l'IMC pour une paire composée d'un muscle agoniste et d'un muscle antagoniste au mouvement ainsi que pour une paire de muscles composée de deux muscles antagonistes au mouvement afin d'étudier plus finement l'effet de l'AVC sur le contrôle moteur des sujets en fonction du rôle fonctionnel des muscles.

## 4. Statistiques

Pour chaque test statistique appliqué, la normalité des résidus a été testée avec des tests de Shapiro-Wilk. Les coefficients d'aplatissement de la distribution des résidus ont été étudiés avec des tests de Kurtosis et le coefficient d'asymétrie avec des tests de Skewness. Lorsque les prérequis étaient validés, des tests paramétriques détaillés dans les contributions ont été appliqués. Pour les données de cohérence, les conditions de normalité des résidus n'étant pas respectées, des tests non-paramétriques ou des transformations de données ont été réalisés. Les analyses statistiques retenues pour confirmer ou infirmer les hypothèses de cette thèse sont détaillées dans la présentation de chaque contribution.

Compte tenu des vives critiques faites dans la littérature sur l'usage unique de la p-value comme argument décisionnel car trop fortement liée à la taille de l'échantillon (Cumming, 2014; Dick & Tevaearai, 2015; Ranstam, 2012) et souvent interprétée à tort comme l'ampleur d'un effet (Cooper et al., 2019; Nakagawa & Cuthill, 2007), le calcul systématique de la taille d'effet a été réalisé. Indépendante de la p-value et de la taille de l'échantillon (Cooper et al., 2019; Nakagawa & Cuthill, 2007), la taille d'effet renseigne sur l'amplitude d'une différence et permet d'enrichir les analyses statistiques.

# Chapitre 5. Contribution 1

---

## 1. Contexte

Afin d'étudier le contrôle moteur des sujets post-AVC présentant une altération de la fonction motrice, l'étude de la communication au sein du système neuromusculaire est particulièrement intéressante. Ainsi, une analyse de cohérence corticomusculaire (CMC) ou intermusculaire (IMC) chez ces sujets permet de mieux comprendre l'altération du contrôle de la motricité. En effet, l'AVC altère l'activité corticale (Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016; Ray et al., 2017), spinale (Crone et al., 1987; Mazzocchio, 1997; Nakashima et al., 1989) et musculaire (Arasaki et al., 2006; Gracies, 2005). Cependant, les études sur les effets de l'AVC sur la communication au sein du système neuromusculaire sont peu nombreuses et hétérogènes. Dans un premier temps, ce sont donc les effets de l'AVC sur la CMC qui ont été étudiés. Etant donné l'hétérogénéité retrouvée dans la littérature concernant les différences de CMC entre sujets post-AVC en phase chronique et sujet sains contrôles (Fang et al., 2009; Krauth et al., 2019; Larsen et al., 2017; Rossiter et al., 2013), nous avons émis l'hypothèse d'une différence entre le groupe de sujets post-AVC en phase chronique et le groupe de sujets sains contrôles inclus dans cette étude. Cependant, nous ne pouvions pas spécifier cette hypothèse concernant le sens de cette différence.

L'originalité majeure de cette contribution réside dans l'étude des effets d'un traitement associant TBA et rééducation sur la CMC des sujets post-AVC. Puisque l'on sait que ce traitement présente des effets au niveau musculaire (Shaw et al., 2011), spinal (Marchand-Pauvert et al., 2013; Restani et al., 2011; Tyler, 1963) et cortical (Veverka et al., 2012, 2014, 2016) à court et moyen terme, nous avons émis l'hypothèse qu'il puisse modifier la communication au sein du système neuromusculaire et notamment la CMC qui pourrait être normalisée (se rapprocher de celle des

sujets sains contrôles). Ce traitement contribuant à améliorer la fonction motrice, une étude de ses effets sur la CMC a été réalisée de manière concomitante à ses effets sur la fonction motrice.

Cette contribution expérimentale a fait l'objet de la publication suivante : Delcamp C., Cormier C., Chalard A., Amarantini D., Gasq D., Botulinum toxin combined with rehabilitation decrease corticomuscular coherence in stroke patients. *Clin Neurophysiol.* 2022 Apr;136:49-57. doi: 10.1016/j.clinph.2021.12.019.

## **2. Introduction**

Stroke remains a major cause of motor disability, 50% of survivors suffer from hemiparesis, mostly affecting the upper limbs (Kandel et al., 2012). The resulting spastic paresis syndrome is often associated with an inappropriate antagonist recruitment during volitional agonist contraction, called spastic co-contraction (Gracies, 2005). This exaggerated form of the antagonist co-activation present in healthy subjects is known to limit the active range of motion during functional tasks after stroke (Chalard et al., 2019; Gracies, 2005). Stroke-induced changes in cortical, spinal and muscular activities are widely documented (Gracies, 2005; Nakashima et al., 1989; Park et al., 2016). On the contrary, only a few studies explored the interactions between the central and peripheral levels of the neuromuscular system after stroke, despite strong evidence of the crucial importance of the brain-muscle communication in the motor performance in this population (Belardinelli et al., 2017; Krauth et al., 2019; Rossiter et al., 2013; von Carlowitz-Ghori et al., 2014; Zheng et al., 2018).

Such brain-muscle functional connectivity can be investigated by corticomuscular coherence (CMC), which measures the statistical link between electroencephalographic (EEG) and electromyographic (EMG) signals and is usually employed to reflect the bidirectional interactions

between the brain and muscles (Conway et al., 1995). Based on evidence of the functional role of CMC, which takes part in the motor control of muscle activity (Boonstra, 2013), substantial literature has reached the consensus that CMC analysis can be used to investigate the involvement of central mechanisms in voluntary muscle contraction through the corticospinal tract (Boonstra, 2013; Conway et al., 1995). In addition, there is already evidence that a modulation of CMC, which can increase or decrease between acute and chronic phases after stroke is associated with an improvement in motor function (Krauth et al., 2019; von Carlowitz-Ghori et al., 2014; Zheng et al., 2018). Of these studies, those that include a control group show that the modulation of CMC towards physiological values was associated with improved motor function (Krauth et al., 2019; von Carlowitz-Ghori et al., 2014). The analysis of such ‘normalization’ toward control values appears particularly interesting to compare CMC results between studies, even if the method used to assess corticomuscular coupling differs among studies. Therefore, CMC appears as an important opportunity to study the functional reorganization of the central-peripheral network after stroke and during recovery, likely to increase our understanding of the mechanisms underlying the impaired motor function. After stroke, rehabilitation improves the motor function, avoids musculotendinous retractions (Gracies et al., 2017) and stimulates cortical changes (Dinomais et al., 2012). In addition, intramuscular injections of botulinum toxin A (BoNT-A) are a relevant and widely used treatment to decrease spastic hypertonia and improve motor function (Shaw et al., 2011). BoNT-A is injected into the muscles whose strong co-contraction induces active movement limitation when they act as antagonists (Chalard et al., 2019). A muscle weakness is then induced by blocking the release of acetylcholine in motor end-plates. Clinical effects of BoNT-A generally reach their peak at about 1 month, then diminish to disappear around 3-4 months later (Shaw et al., 2011), justifying repeated injections. To benefit from the increased movement induced by BoNT-A, selfrehabilitation is frequently prescribed (Gracies et al., 2019) and involves stretching and

repetition of active movements in order to increase muscle extensibility and reduce spastic co-contraction (Gracies et al., 2019). The BoNT-A effects on spasticity are well documented (Shaw et al., 2011) and formal study of its effects on spastic co-contraction is just beginning (Chalard, Amarantini, Tisseyre, et al., 2020). Although such injections and rehabilitation act independently at both peripheral (Gracies et al., 2017; Shaw et al., 2011) and central levels (Aymard et al., 2013; Dinomais et al., 2012; Veverka et al., 2014), suggesting an effect on brain-muscle interactions, the effects of BoNT-A coupled with rehabilitation on the CMC have never been studied. Furthermore, BoNT-A injections may have some long-term effects, such as changes in cortical activity (Veverka et al., 2014), which raises the interest of studying the effects of a treatment combining BoNT-A and rehabilitation in a longitudinal protocol.

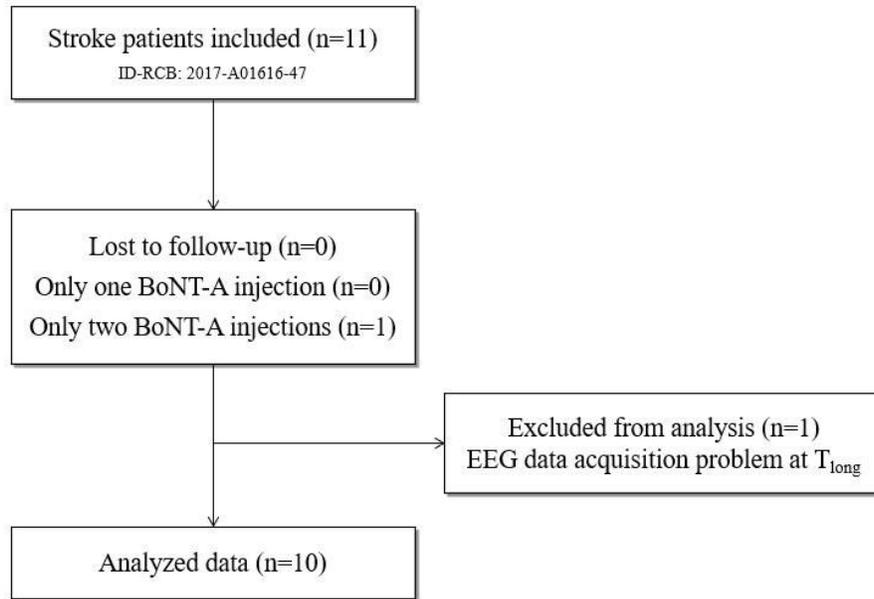
Currently, the literature reveals a lack of knowledge about the relevance of BoNT-A associated with rehabilitation on corticomuscular functional connectivity. For the first time, the present study investigates in a preliminary matter the effect of such treatment on CMC in the beta frequency band ( $\beta$ -CMC) during active elbow extension movements in patients with chronic stroke. The aim was to better understand the altered functional reorganization of the central-peripheral network. In the light of the literature, we hypothesized that  $\beta$ -CMC would be different between stroke patients and control subjects. Given the independent effects of BoNT-A injections and rehabilitation at the central and peripheral levels, we also hypothesize that this combined treatment would normalize the stroke patients'  $\beta$ -CMC by a return toward the physiological values of control subjects concomitantly to the improvement of motor function. This would attest to an effective functional reorganization of the central-peripheral network. Finally, given some of the long-term effects of BoNT-A injections and rehabilitation, we hypothesized that repeated BoNT-A injections

associated with long-term rehabilitation would reinforce the motor improvement observed during the efficacy period of BoNT-A over the long term.

### **3. Materials and methods**

#### **a. Participants**

Eleven chronic stroke patients (STROKE, > 6 months after the stroke onset and elbow extension limitation) and nine healthy control subjects (CONTROL) voluntarily participated in this study (see Table 5.1 for detailed demographics). All data from one patient were excluded following an electroencephalographic recording problem (Supplementary Fig. 1). The protocol was included as part of the patients' routine care since May 2018 at the University Hospital of Toulouse. The patients did not receive any BoNT-A injection for at least 4 months and had elbow flexor muscle over-activity requiring focal treatment. Exclusion criteria were: comprehension disorders, neurodegenerative conditions, painful paretic upper limb during movement and active elbow extension ability  $\leq 20^\circ$ . Control subjects were included in a first study approved by the Research Ethical Committee of Toulouse University Hospitals (No. 07-0716) and stroke patients in a second ongoing study (No. ID-RCB: 2017-A01616-47). Both studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and all participants gave written informed consent at their entry into the protocol.



**Supplementary figure 1:** Flow chart of selection and exclusion of study participants in the stroke patient group

---

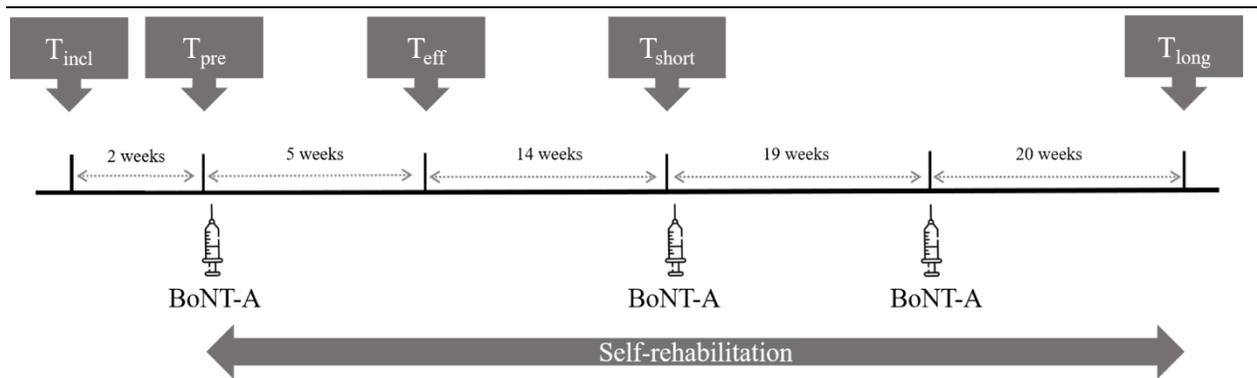
### Tableau 5.1 | Participants' description.

Abbreviations: EmNSA = Erasmus modified Nottingham Sensory Assessment. M = Male. F = Female. MCA = Middle cerebral artery. Cortical territory of MCA: lateral surface of the hemisphere, except for the medial part of the frontal and the parietal lobe (anterior cerebral artery), and the inferior part of the temporal lobe (posterior cerebral artery). Subcortical territory of MCA: Basal ganglia (globus pallidus, caudate, putamen), internal capsule and corona radiata.

Participants	Age	Sex	Time Since Stroke (months)	Stroke type, sub-type	Stroke side, location	Fugl-Meyer Upper Extremity (/66)	EmNSA (/64)	1st Elbow flexors injection site (Speywood units)	2nd Elbow flexors injection site (Speywood units)	3rd Elbow flexors injection site (Speywood units)
CONTROL	37 (20-73)	4M/5F	/	/	/	/	/	/	/	/
STROKE										
1	57	M	14	Ischemic, microangiopathy	Left, posterior limb of the internal capsule	45	61	Brachialis (250) Brachioradialis (125)	Brachialis (250) Brachioradialis (125)	Brachialis (250) Brachioradialis (125)
2	75	M	26	Ischemic (with hemorrhagic transformation), MCA (cardio-embolic)	Left, cortical and subcortical territories of MCA	26	56	Brachialis (225) Brachioradialis (125)	Brachialis (200) Brachioradialis (100)	Brachialis (150) Brachioradialis (75)
3	48	M	8	Ischemic (with hemorrhagic transformation), carotid artery dissection	Left, cortical and subcortical territories of MCA	53	33	Brachialis (250), Brachioradialis (150)	Brachialis (300), Brachioradialis (150)	Brachialis (300), Brachioradialis (200)
4	65	M	116	Ischemic, MCA (atheroma)	Right, cortical and subcortical territories of MCA	30	54	Brachialis (200)	Brachialis (200)	Brachialis (175)
5	33	F	9	Ischemic, vertebral artery dissection	Predominant left, Pons and middle cerebellar peduncles	45	63	Brachialis (200), Brachioradialis (150)	Brachialis (200), Brachioradialis (150)	Brachialis (200), Brachioradialis (150)
6	34	F	12	Ischemic, carotid artery dissection	Left, subcortical territories of MCA	21	48	Brachialis (150), Brachioradialis (75)	Brachialis (200), Brachioradialis (125)	Brachialis (200), Brachioradialis (125)
7	57	M	18	Ischemic, MCA (atheroma)	Right, cortical and subcortical territories of MCA	41	52	Brachioradialis (100), Biceps brachii (200)	Brachialis (200) Brachioradialis (100), Biceps brachii (200)	Brachialis (200), Biceps brachii (100)
8	56	M	34	Ischemic, MCA (atheroma)	Right, cortical and subcortical territories of MCA	29	26	Brachialis (300), Brachioradialis (200)	Brachialis (300) Brachioradialis (200), Biceps brachii (150)	/
9	76	M	12	Ischemic, microangiopathy	Left, subcortical territories of MCA and hippocampus unicus	30	60	Brachialis (250), Brachioradialis (150)	Brachioradialis (300)	Brachioradialis (200)
10	74	M	34	Ischemic, microangiopathy	Right, Pons (paramedian)	23	58	Brachialis (200), Brachioradialis (150)	Brachialis (300), Brachioradialis (150)	Brachialis (300) Brachioradialis (150), Biceps brachii (100)

## b. Experimental design

STROKE attended five experimental sessions (Figure 5.1): (1) at the inclusion in the protocol ( $T_{incl}$ ); (2)  $14.6 \pm 11.8$  days later and before the first BoNT-A injections ( $T_{pre}$ ); (3) 5 weeks later ( $5.0 \pm 0.6$  weeks), during the BoNT-A effectiveness period ( $T_{eff}$ ); (4) after the first BoNT-A injection's effectiveness period ( $T_{short}$ ,  $19.0 \pm 3.6$  weeks after the first session), after which patients were reinjected twice separated by  $18.9 \pm 5.3$  weeks; (5)  $20.4 \pm 6.0$  weeks after the third BoNT-A injections ( $T_{long}$ ). CONTROL participated only in a session equivalent to  $T_{pre}$ .



**Figure 5.1 | Experimental design**

Experimental design with five visits for patients and one visit for controls. Stroke patients came in  $T_{pre}$  (before the first injection of botulinum toxin (BoNT-A)),  $T_{eff}$  ( $\approx 4$  weeks after the first injection, during the efficacy period),  $T_{short}$  ( $\approx 19$  weeks after the first injection, outside its period of direct efficacy) and  $T_{long}$  ( $\approx 58$  weeks after the first injection and  $\approx 20$  weeks after the 3rd injection), while control subjects came only at  $T_{pre}$ .

## c. Treatment

STROKE received three consecutive ( $\approx 19$  weeks spaced) BoNT-A (abobotulinumtoxinA, Dysport, Ipsen Biopharm, Wrexham, UK) injections in at least one of the main elbow flexors (biceps brachii, brachialis and brachioradialis) (see Table 5.1 for the detailed list of muscles

targeted and dosages). Experienced physicians judged with the patient the necessity of injections according to the patient's functional goals and the motor function limitations. For most of patients, the principal goal was to improve the reaching movement increasing active elbow extension range of motion. No longer feeling the need for injections, one patient presented a discontinuous treatment with only two BoNT-A injections but participated in all the experimental sessions (Supplementary Figure 1). For STROKE, the rehabilitation already present in the regular care was maintained (physiotherapy, occupational therapy and physical activity). In addition, self-rehabilitation was prescribed with the guided self-rehabilitation contract (Gracies et al., 2019). It is a 'diary-based and antagonist-targeting rehabilitation system centered on a moral contract' between patient and therapist (Gracies et al., 2019) where the therapist prescribes, after the injections and according to the targeted muscles, a daily program of several short self-stretch postures and training exercises. The therapist teaches the exercises and ensures that they are understood and performed correctly. The follow-up of the self-education was done orally at each visit. After data collection, participants performed an average per week of 180 min of physiotherapy and 259 min of self-rehabilitation (168 min of active movements and 91 min of stretching posture per targeted muscles).

#### **d. Procedure**

The experimental procedure has previously been described in detail in a previous study (Chalard, Amarantini, Tisseyre, et al., 2020). Briefly, during each session, subjects seated in front of a table, the initial resting 8 position corresponding to shoulder flexion of 80° with internal rotation of 90°, and they performed 20 self-paced active elbow extensions with the paretic upper limb for stroke patients and the nondominant limb for control subjects. Each extension movement was separated by a rest period ranging from 8 to 15 seconds after returning to the initial position.

During this task, were simultaneously recorded: kinematic data at 125 Hz (system OptiTrack; NaturalPoint Inc., Corvallis, OR, USA), electromyographic activity of the long head of the triceps brachii as the main extensor of the elbow as well as the biceps brachii, brachialis and brachioradialis representing the main flexors of the elbow (Staudenmann & Taube, 2015) at 1000 Hz (Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA) and electroencephalographic activity from 64 electrodes at 1024 Hz (BioSemi instrumentation, Amsterdam, The Netherlands). To minimize the possible influence of cross-talk in EMG measurements, surface electrodes were placed in agreement with SENIAM guidelines (Hermens et al., 2000) from anatomical description, palpation and a series of functional tests including elbow flexions and extensions as well as supination against resistance. Moreover, the quality of the electrical signal was inspected through visual feedback before the start of the experiment, using the AcqKnowledge software (BIOPAC, Systems Inc., Goleta, CA, USA).

#### **e. Data analysis.**

- *Pre-Processing*

Kinematic continuous data were low-pass filtered at 6 Hz (Cahouët et al., 2002; Chalard, Amarantini, Cormier, et al., 2020). The elbow extension angle was calculated from the difference in the angle formed by the upper arm and forearm between the initial position and the maximum extension position of the arm. The beginning and end of each extension movement were obtained by applying a threshold of  $0.01^\circ/\text{s}$  to the velocity data.

Electromyographic continuous data were band-pass at 3-100 Hz and 49-51 Hz band-stop filtered (Dal Maso et al., 2017; Krauth et al., 2019).

Electroencephalographic continuous data were preprocessed with the automagic toolbox ‘clean\_rawdata’ pipeline (Pedroni et al., 2019) with default settings. In a first step, this procedure

automatically rejects channels with no amplitude variation for at least 5 consecutive seconds, noisy channels with amplitude exceeding 4 standard deviations from the average scalp channel, and channels with low correlation with others ( $< 0.85$ ). The removed channels were interpolated using the EEGLAB function `eeg_interp()` (Delorme & Makeig, 2004; Pedroni et al., 2019). Then, the artifact 9 subspace reconstruction method was used to detect the time windows of signals with significant artefacts and attempted to interpolate these data. EEGLAB's multiple artifact rejection algorithm was used to remove independent components considered as artifact. EEG activity associated with artefacts was therefore subtracted from the signal (Pedroni et al., 2019). During the procedure, a band-pass filter at 3-100 Hz and a band-stop filter at 49-51 Hz were applied. Then, signal was rereferenced by a Laplacian filter to improve the signal-to-noise ratio of EEG signals (Perrin et al., 1989). Finally, EEG signals were downsampled at 1000 Hz using the `resample` MATLAB function to match the sampling frequency of EMG.

- *Data Processing*

For each movement, the active range of motion was defined as the maximum value of the elbow extension angle. Antagonist co-contraction was calculated with the elbow flexor electromyographic value during elbow extension normalized by its value during maximal isometric voluntary elbow flexion contraction, both expressed as means of their respective root mean squares.

The continuous EEG and EMG signals from 3 seconds before the onset to 3 seconds after the offset of each movement, the CMC between unrectified EMG activity of each muscle and EEG activity of each electrode was first calculated in the time-frequency domain and then detected using the `WavCrossSpec` software (Bigot et al., 2011) in order to optimize the detection of more reliable CMC values despite a low number of trials (Bigot et al., 2011; Pedrosa et al., 2014). The parameters 'nvoice', 'J1', and 'wavenumber' were respectively set to 7, 50, and 10 to yield accurate

identification of oscillatory activity in the [0.23:0.23:79.97] Hz frequency range. This method was adapted using a normalization procedure to account for inter-movement time variability (Fauvet et al., 2019). Noteworthy is that, within the debate on EMG rectification for CMC analyses, the recommendation to rectify EMG prior to cortico-muscular coherence analysis (Myers et al., 2003) has been increasingly questioned. Some studies have notably highlighted that EMG rectification distorts power spectrum properties (McClelland et al., 2012; Neto & Christou, 2010) and impairs CMC statistical analysis (Ruiz-Gonzalez et al., 2020). Considering that previous studies have shown no differences in CMC amplitude calculated from either rectified or unrectified EMG (Bayraktaroglu et al., 2011; Y. Yang et al., 2016; Yao et al., 2007), we chose not to rectify the electromyographic signals in order to meet the theoretical demands for the computation of CMC and to avoid subsequent inconsistencies in power and coherence spectra findings (Bigot et al., 2011; McClelland et al., 2012). Finally, rather than using a single EEG electrode on each side to assess corticomuscular coupling, the CMC analysis was carried out on clusters composed of the electrode associated with the paretic upper limb motor cortex (C3 or C4) and of the 8 surrounding electrodes cluster (e. g. for C3: FC5, FC3, FC1, C5, C1, CP5, CP3, CP1) to better manage the diversity of lesions and the cortical plasticity after a stroke. Then, in the ‘beta’ ( $\beta$ , 13-31 Hz) frequency band and in a time window of 200 ms centered around the velocity peak, the maximal CMC values among this nine-electrode cluster were computed for each time frame and frequency bin. Finally, CMC was quantified in this window as the volume under the areas previously detected as significant on the cross-spectrum (Bigot et al., 2011). The CMC values studied are those associated with the injured hemisphere that was contralateral to the movement.

## **f. Statistical analysis**

$\beta$ -CMC in triceps brachii represented  $\beta$ -CMC in the agonist muscle group, while the average of  $\beta$ CMC in biceps brachii, brachialis and brachioradialis represented  $\beta$ -CMC in the antagonist muscle group.

The 95% confidence interval (95%CI) of the mean difference was computed between the two baseline experimental sessions ( $T_{pre}$  -  $T_{incl}$ ) measures to identify any systematic trends or outliers (i.e., zero not included in 95%CI) (Giavarina, 2015).

Non-parametric tests were used according to the data distribution. In order to test the treatment effect on active range of motion, antagonist co-contraction and  $\beta$ -CMC, Friedman's tests followed by Wilcoxon's post-hoc tests were performed. Mann-Whitney's tests compared variables between STROKE and CONTROL. As an indication, the level of significance for Friedman's tests was set at  $p < 0.05$  and at  $p < 0.017$  for Wilcoxon's tests and Mann-Whitney's tests after Bonferroni correction for multiple comparisons.

Because the isolated use of p-value is widely criticised in the literature, especially since it is affected by sample size (Cumming, 2014), assessment and interpretation of the effect size and its confidence interval values, that are less dependent on sample size and variability of data (Cutter, 2020; Perdices, 2018), expanded the analysis. The effect sizes of differences between STROKE and CONTROL were calculated using Hedges'  $g$  (Hedges, 1981) and between repeated measures for STROKE, using Hedges'  $g$  adapted to dependent data (Borenstein, 2009). A 95% bootstrap confidence interval was calculated for each effect sizes. Thus, independently of the differences observed using the non-parametric tests, we considered an effect size with confidence interval not including zero as a significant difference, as recommended by Cumming (2014) and Lee (2016). Effect size values were classified as small (0.2), moderate (0.2-0.8) or large ( $> 0.8$ ) (Borenstein,

2009). Considering the relatively small sample in the present study, this statistical analysis was used to improve the robustness of results and to allow to draw meaningful conclusion regarding both the differences between groups and the effect of the treatment

#### **g. Data availability**

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, DA, with the permission of DG (Principal Investigator of the studies), upon reasonable request.

## **4. Results**

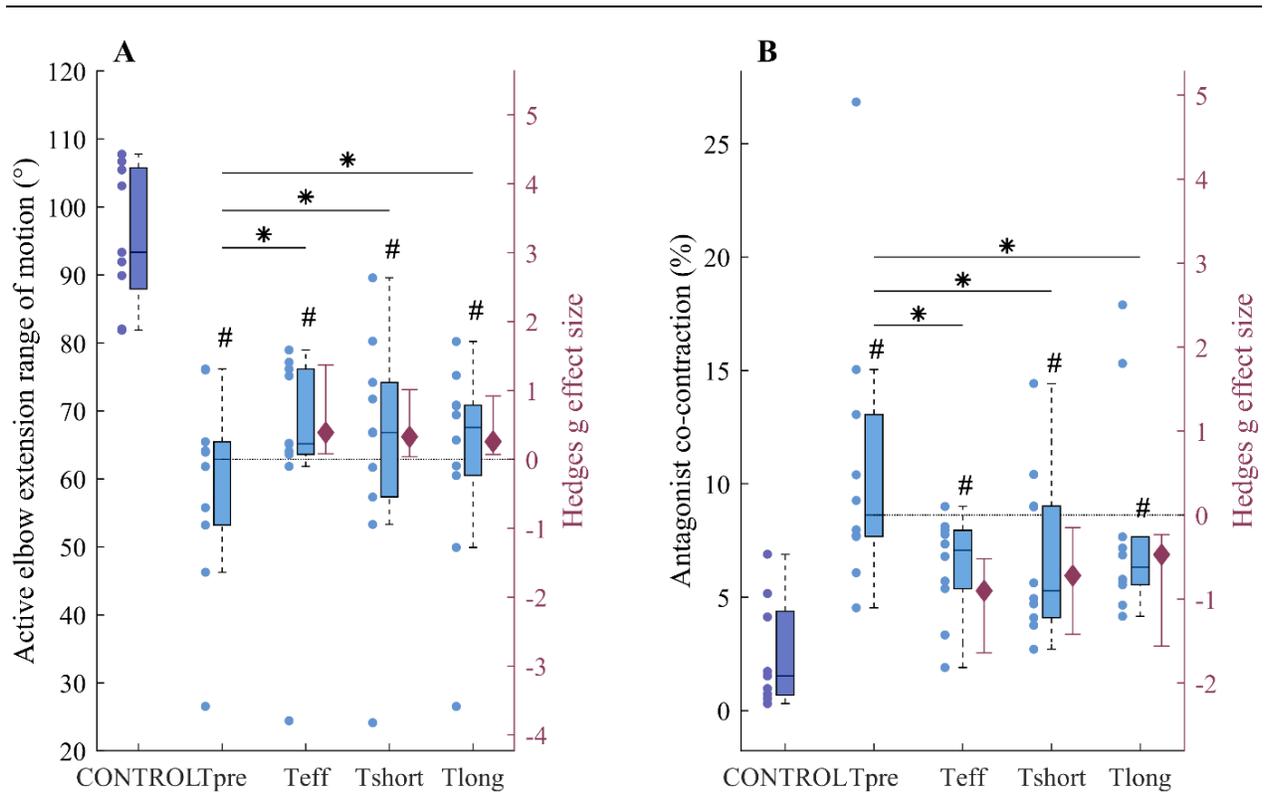
In STROKE, no systematic bias (mean [95%CI]) was revealed between  $T_{pre}$  and  $T_{incl}$  for any of the variables (active range of motion: 0.02 [2.64:2.69]; ACC: 3.14 [-1.07:7.37]; agonist  $\beta$ -CMC: 0.09 [-0.04:0.23]; antagonists  $\beta$ -CMC: 0.21 [-0.06:0.48]).

Our results showed a lower active range of motion in STROKE for all visits compared with CONTROL. In STROKE, active range of motion improvement was 10.7% between  $T_{pre}$  and  $T_{eff}$  with a medium effect size value and was maintained after the BoNT-A effectiveness period (Table 5.1 and Figure 5.2.A).

Antagonist co-contraction was higher in STROKE than in CONTROL for all visits. Antagonist co-contraction decreased between  $T_{pre}$  and  $T_{eff}$  by 38.5% with a large effect size value what persisted after the BoNT-A effectiveness period (Table 5.1 and Figure 5.2.B).

Noteworthy is that BoNT-A has no significant effect neither on the RMS nor on the power spectral density of the elbow flexors between  $T_{pre}$  and  $T_{eff}$  ( $p = 0.18$ ;  $ES = -0.57 [-1.19:0.05]$ ) and  $p = 0.25$ ;  $ES = -0.46[-1.07:0.13]$ , respectively) and between  $T_{eff}$  and  $T_{short}$  ( $p = 0.17$ ;  $ES = 0.5[-$

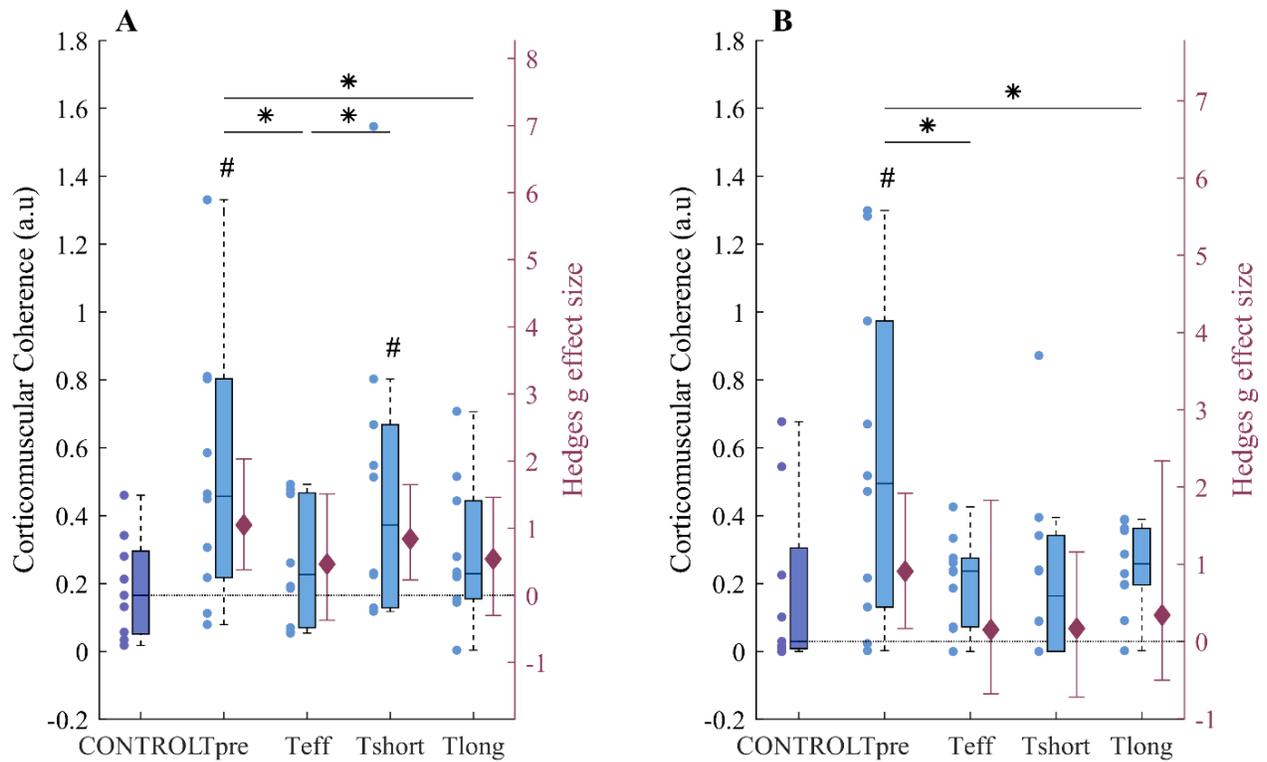
0.23:1.24] and  $p = 0.18$ ;  $ES = 0.52$  [-0.22:1.27], respectively). As a more empirical result, the significant  $\beta$ CMC was present for all subjects in all experimental sessions.



**Figure 5.2 | Active elbow extension range of motion and antagonist co-contraction of control and patient subjects.**

A. Active elbow extension range of motion and B. Antagonist co-contraction are represented for control subjects (CONTROL) in purple and stroke patients in blue in T<sub>pre</sub> (before the first injection of botulinum toxin), T<sub>eff</sub> ( $\approx 4$  weeks after the first injection, during the efficacy period), T<sub>short</sub> ( $\approx 19$  weeks after the first injection, outside its period of direct efficacy) and T<sub>long</sub> ( $\approx 58$  weeks after the first injection and  $\approx 20$  weeks after the 3rd injection). Error bar centres represent the effect size and 95% bootstrap confidence interval of the difference with T<sub>pre</sub>. Black horizontal lines surmounted by an asterisk represent longitudinal comparisons with a significant difference corresponding to effect sizes confidence intervals which do not include zero, # represents an equivalent difference from control subjects.

The statistical analysis revealed that  $\beta$ -CMC was higher in STROKE than in CONTROL at  $T_{pre}$ , both in antagonist and agonist muscles. In antagonist muscles,  $\beta$ -CMC decreased between  $T_{pre}$  and  $T_{eff}$  by 48.1% and increased between  $T_{eff}$  and  $T_{short}$  in an opposite equivalent  $\beta$ -CMC variation than the  $T_{pre}$  and  $T_{eff}$  evolution. In the long-term,  $\beta$ -CMC decreased between  $T_{pre}$  and  $T_{long}$  by 63.5% in antagonist muscles, with medium effect size values, reaching values equivalent to CONTROL (Table 5.2 and Figure 5.3.A). In the agonist muscle,  $\beta$ -CMC decreased between  $T_{pre}$  and  $T_{eff}$  by 62.5% with large effect size values, a finding maintained in long-term after the BoNT-A effectiveness period ( $T_{long}$ ) (Table 5.2 and Figure 5.3.B). From a methodological point of view, it is important for the purpose of our discussion to notice that the mean elbow angle and angular velocity values at which CMC was calculated did not change significantly over the visits (all  $p > 0.05$ ).



**Figure 5.3 | Corticomuscular coherence of control and patient subjects.**

Corticomuscular coherence of A. antagonist and B. agonist are represented for control subjects (CONTROL) in purple and stroke patients in blue in T<sub>pre</sub> (before the first injection of botulinum toxin), T<sub>eff</sub> ( $\approx 4$  weeks after the first injection, during the efficacy period), T<sub>short</sub> ( $\approx 19$  weeks after the first injection, 24 outside its period of direct efficacy) and T<sub>long</sub> ( $\approx 58$  weeks after the first injection and  $\approx 20$  weeks after the 3rd injection). Error bar centers represent the effect size and 95% bootstrap confidence interval of the difference between control subjects and patients visits. Black horizontal lines surmounted by an asterisk represent longitudinal comparisons with a significant difference corresponding to effect sizes confidence intervals which do not include zero; # represents an equivalent difference from control subjects.

**Tableau 5.2 | Results of Mann Whitney’s test and Wilcoxon’s post hoc tests concerning active Range of motion, Antagonist co-contraction and Corticomuscular coherence data.**

CONTROL represents the control session of healthy subjects while  $T_{pre}$  (before the first injection of botulinum toxin),  $T_{eff}$  ( $\approx 4$  weeks after the first injection, during the efficacy period),  $T_{short}$  ( $\approx 19$  weeks after the first injection, outside its period of direct efficacy) and  $T_{long}$  ( $\approx 58$  weeks after the first injection and  $\approx 20$  weeks after the 3rd injection) represent the patient sessions. The  $T_{short} - T_{long}$  comparison was not reported because no difference was found in any of the variables. Differences are considered significant with respect to the 95% confidence interval of effect sizes. \* represents a significant difference corresponding to an effect size confidence intervals’ whose does not include zero.

Variables	Comparisons	Values	Effect Size	P-value
<b>Active range of motion</b>	CONTROL vs. $T_{pre}$	95,5 vs. 62.5	-2.75* [-4.48:-2.10]	<0.001
	CONTROL vs. $T_{eff}$	95.5 vs. 69.7	-2.17* [-4.16:-1.67]	<0.001
	CONTROL vs. $T_{short}$	95.5 vs. 69.1	-2.02* [-3.63:-1.41]	<0.001
	CONTROL vs. $T_{long}$	95.5 vs. 67.2	-2.36* [-4.09:-1.81]	<0.001
	$T_{pre}$ vs. $T_{eff}$	58.9 vs. 65.2	0.39* [0.08:1.37]	0.06
	$T_{eff}$ vs. $T_{short}$	65.2 vs. 64.5	-0.03 [-0.55:0.36]	0.92
	$T_{pre}$ vs. $T_{short}$	58.9 vs. 64.5	0.33* [0.04:1.01]	0.03
	$T_{pre}$ vs. $T_{long}$	58.9 vs. 63.1	0.26* [0.07:0.92]	0.03
<b>Antagonist co-contraction</b>	CONTROL vs. $T_{pre}$	2.4 vs. 10.9	1.62* [1.19:3.33]	<0.001
	CONTROL vs. $T_{eff}$	2.4 vs. 6.7	1.60* [0.68:3.70]	0.002
	CONTROL vs. $T_{short}$	2.4 vs. 7.2	1.34* [0.66:2.43]	0.01
	CONTROL vs. $T_{long}$	2.4 vs. 8.3	1.43* [0.94:2.58]	0.001
	$T_{pre}$ vs. $T_{eff}$	10.9 vs. 6.7	-0.90* [-1.64:-0.52]	0.02
	$T_{eff}$ vs. $T_{short}$	6.7 vs. 7.2	0.16 [-0.60:0.76]	0.65
	$T_{pre}$ vs. $T_{short}$	10.9 vs. 7.2	-0.72* [-1.42:-0.15]	0.08
	$T_{pre}$ vs. $T_{long}$	10.9 vs. 8.3	-0.47* [-1.56:-0.23]	0.02
<b>Corticomuscular coherence of antagonists</b>	CONTROL vs. $T_{pre}$	0.19 vs. 0.52	1.05* [0.38:2.03]	0.02
	CONTROL vs. $T_{eff}$	0.19 vs. 0.27	0.47 [-0.37:1.51]	0.24
	CONTROL vs. $T_{short}$	0.19 vs. 0.49	0.84* [0.23:1.65]	0.09
	CONTROL vs. $T_{long}$	0.19 vs. 0.29	0.54 [-0.30:1.46]	0.32
	$T_{pre}$ vs. $T_{eff}$	0.52 vs. 0.27	-0.77* [-1.47:-0.33]	0.04
	$T_{eff}$ vs. $T_{short}$	0.27 vs. 0.49	0.61* [0.19:1.11]	0.02
	$T_{pre}$ vs. $T_{short}$	0.52 vs. 0.49	-0.06 [-0.90:0.64]	0.84
	$T_{pre}$ vs. $T_{long}$	0.52 vs. 0.19	-0.69* [-1.52:-0.15]	0.08
<b>Corticomuscular coherence of agonist</b>	CONTROL vs. $T_{pre}$	0.18 vs. 0.56	0.91* [0.17:1.92]	0.07
	CONTROL vs. $T_{eff}$	0.18 vs. 0.21	0.15 [-0.68:1.83]	0.29
	CONTROL vs. $T_{short}$	0.18 vs. 0.23	0.17 [-0.72:1.16]	0.77
	CONTROL vs. $T_{long}$	0.18 vs. 0.25	0.34 [-0.50:2.34]	0.21
	$T_{pre}$ vs. $T_{eff}$	0.56 vs. 0.21	-0.93* [-1.83:-0.31]	0.04
	$T_{eff}$ vs. $T_{short}$	0.21 vs. 0.23	0.08 [-1.11:0.72]	0.85
	$T_{pre}$ vs. $T_{short}$	0.56 vs. 0.23	-0.80 [-1.63:0.23]	0.08
	$T_{pre}$ vs. $T_{long}$	0.56 vs. 0.25	-0.82* [-1.70:-0.24]	0.08

## 5. Discussion

The current study aimed to provide a better understanding of the functional reorganization of the central-peripheral network after stroke and during functional motor recovery. To reach this purpose we investigated changes of corticomuscular functional connectivity, measured with  $\beta$ -CMC, following a stroke and under the effect of a treatment associating botulinum toxin injections and rehabilitation. Our main findings showed a trend toward physiologic values of the  $\beta$ -CMC due to the treatment that was maintained twenty weeks after the third BoNT-A injection and rehabilitation.

### **a. Modulation of $\beta$ -CMC highlights reorganization of the central-peripheral network after stroke**

Our first result was that  $\beta$ -CMC was higher in stroke patients than in control subjects, for both agonist and antagonist muscles. Authors have shown that during a voluntary motor action the CMC 14 decrease in aging people (Bayram et al., 2015; Graziadio et al., 2012; Roeder et al., 2020). Even if the difference of mean age between CONTROL and STROKE was not significant in the present study (p-value = 0.10; Effect Size = 0.75 [-0.13: 1.65]), we cannot totally exclude that the CMC of stroke patients is not affected by age. However, if this was the case,  $\beta$ -CMC would tend to be lower than that of control subjects (Bayram et al., 2015; Graziadio et al., 2012; Roeder et al., 2020). Therefore, the higher CMC of stroke patients cannot be explained by their age and this modification of brain-muscle interactions following a central injury could reflect an increase in the share of direct central drive to both agonist and antagonist synergistic muscles (Boonstra, 2013). It is nevertheless difficult to compare our results to the broader literature. Indeed, there is a lack of consensus on the modulation of CMC between healthy subjects and post-stroke patients whether in the acute or subacute phase either in the chronic phase. In acute or subacute phase, previous

studies highlighted that, when compared to healthy subjects, post-stroke patients can present lower CMC (Krauth et al., 2019; Larsen et al., 2017), similar CMC (von Carlowitz-Ghori et al., 2014) or higher CMC (Gao et al., 2018). In chronic phase, when compared to healthy subjects, post-stroke patients can also present lower CMC (Fang et al., 2009), similar CMC (von Carlowitz-Ghori et al., 2014) or higher CMC (Krauth et al., 2019). In this context, our results in patients who have already received conventional rehabilitation accord with the suggestion by Krauth et al., (2019) that higher CMC in chronic stroke patients compared to the healthy subjects can be linked to the recruitment of additional brain areas into movement control. Noteworthy is that the organization of cortical activity differs according to the site of the lesion in stroke patients, at rest (Fanciullacci et al., 2021) and also during movement (Park et al., 2016), depending on whether the lesion is subcortical or cortical, or whether it includes the primary motor cortex or not. To date, no study has investigated the effects of the type and the localization of stroke on CMC. Even if appears reasonable to acknowledge that CMC could be decreased if the EEG electrodes of interest located around the motor cortex overlap an area injured by stroke, what seems certain regarding the literature about cortical activity changes in relation to lesion aetiology is the relevance of focusing on the contralateral hemisphere for all patients (Mima et al., 2001; Park et al., 2016). We thus cannot exclude that the diversity of the aetiology of lesion in the patients included in this study could affect coherence estimate among patients, but the proposed cluster-based CMC analysis has the advantages of considering the signal from all the sensorimotor areas involved in the control of motricity after a stroke to obtain a reliable measure of cortical activity. It thus seems reasonable to argue that our first result supplements the existing literature on the difference on CMC between chronic stroke patients and healthy subjects, and clearly suggests that the observed functional reorganization of the central-peripheral network could compensate for the central and peripheral alterations related to stroke, thus allowing to preserve motor control in stroke patients.

## **b. BoNT-A injections combined with self-rehabilitation promotes effective normalization of corticomuscular functional connectivity**

Given the stability of all measures between  $T_{incl}$  and  $T_{pre}$  (i.e., no systematic bias) for STROKE and the chronicity of the patients, we considered that changes observed after  $T_{pre}$  are meaningful difference related to combined effects BoNT-A injections and rehabilitation. Without challenging that a control group of untreated patients would be methodologically relevant, this approach allows to suitably overcome the limitation that it was not ethically feasible in the present study to include patients requiring BoNT-A injections without provide it because it is a recommended treatment in routine care. This approach appears well suited to our objective to study the effects of a combined treatment commonly used in clinics on CMC, without having the aim to compare the effects of a treatment of spastic hypertonia using BoNT-A injections versus self-rehabilitation or to compare the effects of a treatment combining BoNT-A injections and self-rehabilitation versus BoNT-A alone.

At  $T_{eff}$ , when the transient effects of BoNT-A were supposed to be maximal, we observed a temporary return of  $\beta$ -CMC toward physiological values in antagonist muscles. It could be directly related to the transient effects of BoNT-A preventing the central drive to reach muscles which decreased the strength of brain-muscle communication. The temporary decrease in afferences from both intrafusal and extrafusal fibres following BoNT-A injections (Rosales & Dressler, 2010) could also temporarily decrease  $\beta$ -CMC. Furthermore, recent work has demonstrated the involvement of spinal regulation in central-peripheral interactions (Glories et al., 2021). The momentary  $\beta$ -CMC decrease might be thus induced by the action of BoNT-A at the spinal level where it would decrease the recurrent inhibition generated at the spinal level, allowing a decrease of reciprocal inhibition (Katz, 1999) and therefore an inhibition of the antagonist activity (Aymard et al., 2013). These treatment-included changes in the contribution of spinal mechanisms

could be involved in the modulation of CMC, but also in the improvement of the patient's motor function. During the evolution of stroke patients from acute to subacute and chronic phases, concomitantly with the improvement of their motor function, some studies have shown either an increase (Krauth et al., 2019; Zheng et al., 2018) or no variation (Larsen et al., 2017; von Carlowitz-Ghori et al., 2014) in CMC. To the best of our knowledge, no study has investigated the variations in CMC following treatment to improve motor function in the chronic phase, so a strict comparison with the existing literature on the direction of CMC variation remains delicate. However, the notion of normalization of CMC with the help of a control group makes it possible to get rid of the differences initially observed between the two groups. In the absence of a clear consensus regarding the modulation of CMC between post-stroke patients and healthy subjects, it is noticeable that an improvement in stroke patients' motor function has been highlighted concomitantly with a normalization of  $\beta$ -CMC in studies including a control group consisting of healthy subjects (von Carlowitz-Ghori et al., 2014; Krauth et al., 2019). Therefore, regardless of the initial difference the present study extends the idea that the return of  $\beta$ -CMC toward physiological values may be a potential biomarker, as measurable and quantifiable parameter, to investigate a potential of functional motor recovery after stroke (Belardinelli et al., 2017; Krauth et al., 2019).

In addition to the differences observed in  $T_{\text{eff}}$ , a return of  $\beta$ -CMC toward physiological values was also observed at  $T_{\text{long}}$  (4 months after the 3rd injection) which suggests that repeated BoNT-A injections combined with rehabilitation could sustain the beneficial effects over the long term, even after the dissipation of the initial direct effects of the BoNT-A (Veverka et al., 2014). A first mainly methodological hypothesis could partly explain such long-term effects, since repeated injections of BoNT-A reduce the size and number of active muscle fibres (Odergren et al., 1994). Even if we cannot exclude that the observed decrease in brain-muscles interactions may be partly

methodological concern, another hypothesis supported by strong evidence in the literature suggests the involvement of a central normalisation. Indeed, we can rather postulate that this sustained decrease in CMC may be due to the increase in rehabilitation time and the persistence of cortical activity reorganization following the temporary decrease in afferences after BoNT-A injections (Veverka et al., 2014).

In the agonist muscle, which was not injected with BoNT-A,  $\beta$ -CMC differed before the first BoNT-A injection between stroke patients and control subjects and then not differed for all subsequent sessions. Since BoNT-A is unlikely to diffuse from the antagonist muscles – i.e., elbow flexors – to the agonist muscle – i.e., elbow extensor – (Ramirez-Castaneda et al., 2013), the observed modifications in  $\beta$ -CMC with the agonist muscle cannot be explained by the direct influence of BoNT-A. Nor can it be related to the crosstalk of the antagonists – injected – on the antagonists – un-injected – since CMC changes during treatment were not the same between the two muscles groups (e.g., at  $T_{\text{short}}$ , where CMC was normalized for the agonist muscle as opposed the antagonist muscles). However, it has been reported that long-term specific use of muscles can change the brain-muscle interactions and thus decrease CMC (Ushiyama et al., 2010). In our study, in which specific use of muscles can be associated to rehabilitation, one can make the argument that treatment could lead to a facilitation of the interactions between the brain and the agonist muscle, which could explain the decrease of  $\beta$ -CMC observed at  $T_{\text{eff}}$  and  $T_{\text{long}}$  compared with  $T_{\text{pre}}$ . Moreover, BoNT-A injections might strengthen the action of rehabilitation by decreasing the antagonist overactivity, which could further enhance the lasting decrease of  $\beta$ -CMC and facilitate this brain-muscle interaction by a motor network connectivity normalization.

## **6. Conclusion**

Notwithstanding the relatively small sample size of our study which limits the generalization of results, our findings are the first to provide strong preliminary evidence of a modification of  $\beta$ CMC in stroke patients during an active movement at short and long-term after a treatment combining BoNT-A injections and rehabilitation. The large effects size we obtained with a small sample reinforces the confidence on the differences observed between the two groups and during treatment. Although it is difficult to specify the particular mechanisms involved in CMC modulation, the treatment-induced changes could allow a long-term sustained improvement in motor function and reflect a lasting effective functional reorganization of the central-peripheral network. CMC therefore represents a relevant tool to study the brain-muscle communication mechanisms involved in the plasticity of the neuromuscular system of stroke patients.

## **7. Funding**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors

## **8. Competing interests**

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Célia Delcamp and David Amarantini declared no conflict of interest. David Gasq has acted as consultant for Allergan, Ipsen, and Merz. Camille Cormier has acted as consultant for Allergan and Ipsen. Alexandre Chalard is a former employee of Ipsen Innovation in the framework of a CIFRE PhD fellowship.

## 9. Synthèse

### a. Effets liés à l'AVC

L'échantillon de cette contribution expérimentale n'était composé que de 10 sujets post-AVC et 9 sujets contrôles. De ce fait, les tests statistiques appliqués sont non-paramétriques et ne permettent pas d'inclure le contrôle de co-variables. Néanmoins, cette première contribution prend place dans les résultats de la littérature concernant les effets de l'AVC sur la CMC des muscles agonistes et antagonistes lors de contractions anisométriques comparativement à la CMC de sujets sains contrôles. La CMC des sujets post-AVC en phase chronique était supérieure à celle des sujets sains contrôles lors de la réalisation de mouvements d'extension du coude réalisés à vitesse spontanée, pour les muscles agonistes et antagonistes. Dans ce sens, elle nous permet de compléter des résultats précédemment obtenus en condition anisométrique (Fang et al., 2009; Gao et al., 2018). Concernant les muscles antagonistes, contractés en condition excentrique au cours du mouvement d'extension du coude, nos résultats sont en accord avec ceux de Gao et al. (2018). Concernant le muscle agoniste contracté en condition concentrique, nos résultats sont en accord avec les résultats de ceux de Gao et al. (2018) mais s'opposent à ceux de Fang et al. (2009).

Une plus grande CMC chez les sujets post-AVC (pour les muscles agonistes ou antagonistes) pourrait être le reflet du recrutement additionnel d'aire corticale (Krauth et al., 2019) qui augmenterait les interactions centrales-périphériques. De plus, l'inhibition spinale jouant un rôle de filtre sur la CMC (Glories & Duclay, 2023; Matsuya et al., 2017; Williams & Baker, 2009), si cette inhibition est diminuée par l'AVC (comme le suggère Mazzocchio (1997)), une diminution de ce filtre pourrait contribuer à une augmentation de la CMC chez les sujets post-AVC .

**Tableau 5.3 | Nouvelle synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur la CMC- $\beta$**

Synthèse des résultats de la littérature actuelle traitant des différences de CMC- $\beta$  entre sujets post-AVC en phase chronique (P) et sujets contrôles (C). Le signe « = » représente une absence de différence entre les deux groupes. Les résultats synthétisés sont ceux concernant la CMC calculée entre l'hémisphère lésionnel et les muscles du membre parétique lors de contractions anisométriques. Les tâches réalisées par les sujets sont précisées : Ext. = extension ; Flex. = flexion. Les muscles étudiés sont précisés : BA = brachial antérieur ; BB = biceps brachial ; BR = brachioradial ; DA = deltoïde antérieur ; TB = triceps brachial. Le mode de contraction des muscles étudiés est aussi précisé : Con = concentrique ; Exc = excentrique. Enfin, le rôle fonctionnel des muscles étudiés est précisé : Ago = agoniste ; Antago = antagoniste.

	<b>Nombre de participants</b>	<b>Tâche</b>	<b>Muscles</b>	<b>Mode</b>	<b>≠</b>
<b>Fang et al., 2009</b>	P : 21 / C : 8	Ext. du coude et flexion d'épaule (pointage)	DA TB	Con (Ago)	<b>P = C</b>
			BB	Exc (Antago)	<b>P &lt; C</b>
<b>Gao et al., 2018</b>	P : 5 / C : 7	Flex. du coude	BB BR	Con (Ago)	<b>P &gt; C</b>
			TB	Exc (Antago)	
<b>Delcamp et al., 2022a</b>	P : 10 / C : 9	Ext. du coude	<b>TB</b>	<b>Con (Ago)</b>	<b>P &gt; C</b>
			BB BR BA	Exc (Antago)	<b>P &gt; C</b>

## **b. Effets liés au traitement**

- *Muscles antagonistes*

Les muscles antagonistes étaient traités localement par injection de TBA, ces dernières associées à de la rééducation ont permis une normalisation de la CMC pendant la période d'efficacité de la TBA (soit un rapprochement des valeurs de CMC des sujets post-AVC vers celles des sujets contrôles). La présence chimique de TBA au niveau des jonctions neuromusculaires des motoneurones *alpha* et *gamma* pourrait être à l'origine respectivement d'une diminution de la

transmission des efférences jusqu'aux fibres musculaires et d'une diminution des afférences vers le système nerveux central (Rosales & Dressler, 2010), réduisant la communication centrale-périphérique. Après un an d'auto-rééducation associée à une rééducation conventionnelle, et suite à trois injections répétées de TBA et à distance de la période d'efficacité de la troisième injection, la normalisation de la CMC des sujets post-AVC est maintenue. Sur le long terme, des injections répétées de TBA seraient responsables d'une amyotrophie musculaire (Šoštarić et al., 2022). Puisque le nombre de fibres intrafusales est proportionnel à la trophicité du muscle (Kissane et al., 2023), les effets d'injections répétées de TBA pourraient provoquer une diminution du signal afférent, ce qui pourrait expliquer une diminution durable de la CMC, auparavant excessive chez ces sujets.

- *Muscle agoniste*

Concernant le muscle agoniste (non injecté par TBA), la CMC apparaît normalisée dès la première injection de TBA effectuée au niveau des muscles antagonistes. Etant donné que le transfert des molécules de TBA des muscles antagonistes vers les muscles agonistes (triceps brachial) est limité (Ramirez-Castaneda et al., 2013), la normalisation de la CMC de muscles non-injectés ne peut pas s'expliquer par ce phénomène. Cependant, ce traitement induit des effets au niveau spinal. Puisque l'inhibition réciproque des muscles injectés augmente (par une diminution de l'inhibition récurrente de ces mêmes muscles), si l'inhibition réciproque agit elle aussi comme un filtre spinal de la commande centrale descendante (Williams & Baker, 2009), elle pourrait filtrer davantage la commande centrale destinée au triceps brachial (agoniste au mouvement) et diminuer la CMC calculée à partir de ce muscle. On retrouve dans la littérature un effet de filtre de l'inhibition récurrente sur la CMC (Glories & Duclay, 2023), mais les molécules de TBA ont pour

effet de faire diminuer cette inhibition récurrente (Aymard et al., 2013; Hagenah et al., 1977), ce qui augmenterait la CMC (à l'inverse du résultat observé). Dans ce sens, il est donc possible que l'effet direct de la TBA au niveau spinal et par l'intermédiaire d'une modulation de l'inhibition récurrente ne joue pas un rôle majeur dans les effets de ce traitement sur la CMC. Enfin, tout comme pour les muscles antagonistes, d'éventuels effets de la normalisation de l'activité corticale (Veverka et al., 2012, 2016) sur la CMC pourraient aussi expliquer les résultats observés pour le muscle agoniste (non-injecté). Sur le long terme, une hypothèse intéressante pouvant expliquer ces résultats est l'augmentation de la quantité de rééducation réalisée par les sujets associée à une facilitation de la réalisation des mouvements, qui à l'instar d'une pratique sportive (Ushiyama et al., 2010), pourrait diminuer la nécessité de CMC pour la réalisation d'un mouvement.

## **10. Discussion additionnelle**

Lors du traitement des données de cette première contribution expérimentale, un choix méthodologique concernant les muscles antagonistes d'intérêt a été discuté. Était-il plus pertinent d'étudier uniquement les muscles antagonistes injectés ou les muscles antagonistes dans leur globalité tout en sachant que les muscles injectés variaient en fonction des sujets et des visites ? Les analyses présentées dans cette contribution ont été réalisées avec les deux types de groupement musculaire, les résultats étaient similaires en termes de significativité et de taille d'effet des différences. Nous avons donc choisi de moyenniser la CMC de tous les muscles antagonistes (injectés et non injectés) afin de conserver les mêmes muscles d'intérêt pour tous les sujets, reflétant un groupement antagoniste traité de manière générale afin de faciliter l'extension du coude.

L'intérêt d'étudier la CMC calculée entre l'hémisphère controlésionnel et l'hémicorps parétique a également été discuté. Ces données ont aussi été explorées et la significativité des différences entre les groupes et entre les visites était semblable aux différences observées avec la CMC calculée entre l'hémisphère lésé et l'hémicorps parétique. Ce phénomène met en évidence une réorganisation globale du système nerveux central suite à un AVC où l'activité corticale de l'hémisphère controlésionnel est aussi modifiée (Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016), attestant de son implication dans le contrôle de la motricité. Ainsi, nous avons observé que la CMC pourrait également augmenter entre l'hémisphère controlésionnel et l'hémicorps parétique et qu'elle pourrait être normalisée par un traitement : soit par des effets locaux (diminution des efférences et afférences, inhibition spinale), soit par des effets de normalisation de l'activité corticale globale et une moindre nécessité de communication centrale-périphérique pour la réalisation d'un même mouvement qui pourrait également concerner cet hémisphère. L'exploration des effets de l'AVC et du traitement sur la CMC calculée entre l'hémisphère controlésionnel et l'hémicorps parétique n'étant pas l'objet de la première contribution expérimentale, ces résultats ont été présentés brièvement dans cette discussion additionnelle plutôt qu'intégrés dans cette première contribution expérimentale.

De plus, notons que l'objectif initial de cette contribution expérimentale était d'étudier les effets de l'AVC et d'un traitement associant TBA et rééducation sur la CMC, ainsi, uniquement le membre parétique des sujets post-AVC a été exploré. Afin de mieux comprendre les effets de l'AVC sur la CMC (indépendamment du traitement), il pourrait également être intéressant d'étudier la CMC calculée entre l'hémisphère controlésionnel et le membre ipsilésionnel. Ainsi, une comparaison de la CMC entre le membre parétique et le membre non-parétique aurait pu être

réalisée et permettrait d'apporter des éléments complémentaires à la compréhension du contrôle moteur modifié par l'AVC.

Compte tenu du faible échantillon de cette première contribution expérimentale et de l'avancement de l'inclusion des sujets effectuée tout au long de cette thèse, nous avons souhaité réaliser de nouvelles analyses statistiques plus conventionnelles sur un échantillon de sujets plus conséquent. Ces analyses, présentées en Annexe 1, ont notamment permis de contrôler l'effet de co-variables dont on sait qu'elles peuvent influencer la CMC (Graziadio et al., 2010; Krauth et al., 2019; von Carlowitz-Ghori et al., 2014). En réalisant plusieurs ANCOVAs sur un échantillon composé de 19 sujets post-AVC et 24 sujets sains contrôles, les différences observées dans la première contribution expérimentale n'étaient plus visibles (ni pour la différence entre sujets post-AVC et sujets sains contrôles à l'entrée de l'étude, ni concernant les effets longitudinaux du traitement). En l'état, une différence de résultats obtenue sur des échantillons différents n'est pas interprétable mais cette « disparition » d'effet et un éventuel lien avec les co-variables seront abordés en discussion générale. Une ANCOVA réalisée pour le nouvel échantillon de sujets post-AVC a mis en évidence un effet lié aux muscles pour lequel les muscles antagonistes présentent plus de CMC que le muscle agoniste ( $p = 0.027$  ;  $\eta^2_p = 0.06$ ). Cela n'était pas le cas pour les sujets sains contrôles ( $p = 0.607$  ;  $\eta^2_p = 0.006$ ), ce qui s'oppose à la littérature où des sujets sains présentent plus de CMC pour les muscles antagonistes comparativement aux muscles agonistes (Dal Maso et al., 2017). Cependant, cette dernière étude a été réalisée pour des contractions isométriques et il ne semble pas y avoir d'étude explorant les effets du rôle fonctionnel des muscles sur la CMC de sujets sains lors de contractions anisométriques. Ainsi, ce résultat est un point original de cette analyse complémentaire. Le fait que les muscles antagonistes se contractent en condition excentrique tandis que le muscle agoniste se contracte en condition concentrique pourrait

influencer la CMC. Cependant, il a été observé une diminution de la CMC en mode excentrique chez des sujets sains (Glories et al., 2021), ce qui s'oppose au sens de la différence de CMC observé dans l'Annexe 1. De plus, le mode de contraction des muscles antagonistes et du muscle agoniste est le même pour les sujets post-AVC et les sujets sains, alors qu'une plus grande CMC pour les muscles antagonistes a été observée uniquement pour les sujets post-AVC. L'intensité de contraction des muscles antagonistes est supérieure chez les sujets post-AVC comparativement aux sujets sains. Or, l'on sait qu'à faible intensité, une augmentation de l'intensité de contraction entraîne une augmentation de la CMC (Chakarov et al., 2009; Witte et al., 2007). Ceci pourrait expliquer que les sujets post-AVC présentent une CMC significativement supérieure pour les muscles antagonistes comparativement aux muscles agonistes. Enfin, il est également possible que cette communication centrale-périphérique accrue envers les muscles antagonistes des sujets post-AVC soit le reflet d'une modification du contrôle moteur où les interactions sont plus importantes envers ces muscles, impliqués dans l'altération de la fonction motrice.

Lorsque l'on s'intéresse à la nature de la commande centrale descendante en fonction du rôle fonctionnel des muscle, en plus de la CMC, l'IMC peut aussi permettre d'explorer les effets de l'AVC et d'un traitement sur le contrôle moteur de ces sujets.

# Chapitre 6. Contribution 2

---

## 1. Contexte

Afin de compléter l'étude du contrôle de la motricité altéré par l'AVC, effectuée dans la première contribution expérimentale à l'aide d'une analyse de cohérence corticomusculaire (CMC), cette seconde contribution a étudié les effets de l'AVC sur la cohérence intermusculaire (IMC). Les quelques études portant sur cette problématique présentent des résultats opposés dans la littérature (Becker et al., 2018; Kamper et al., 2014; Kitatani et al., 2016; Yu et al., 2021), témoignant de la nécessité d'explorer cette problématique davantage, aucune ne s'étant intéressée aux effets de l'AVC sur l'IMC du membre parétique et non-parétique des sujets tout en prenant en considération le rôle fonctionnel des muscles impliqués dans le mouvement.

Ainsi, compte tenu de la littérature et des effets de l'AVC sur la communication entre le niveau central-périphérique (cf. contribution expérimentale 1), nous avons émis l'hypothèse d'un effet de l'AVC sur la part commune de commande centrale descendante vers les muscles synergistes, représentée par l'IMC. Etant donné l'implication des muscles antagonistes dans la limitation de la fonction motrice des sujets post-AVC (Chalard et al., 2019), nous avons également émis l'hypothèse d'un effet différencié de l'AVC en fonction des rôles fonctionnels des muscles ainsi que d'un éventuel lien entre l'IMC et l'activité de ces muscles antagonistes lors des mouvements.

Cette contribution expérimentale a fait l'objet de la publication suivante : Delcamp C., Cormier C., Chalard A., Amarantini D., Gasq D., Changes in intermuscular connectivity during active elbow extension reveal a functional simplification of motor control after stroke. *Front Neurosci.* 2022 Oct 6;16:940907. doi: 10.3389/fnins.2022.940907.

Afin d'approfondir les connaissances relatives aux effets d'un traitement associant TBA et rééducation sur les mécanismes du contrôle de la motricité des sujets post-AVC, nous avons également exploré les effets de ce traitement sur l'IMC que nous avons présentés en Annexe 2. Tout comme la CMC (représentant la communication centrale-périphérique) est modifiée par l'AVC, l'IMC (représentant la part de commande centrale commune impliquée dans le mouvement) semble également susceptible d'être modifiée par ce traitement qui agit au niveau musculaire (Shaw et al., 2011), spinal (Crone et al., 1987; Mazzocchio, 1997; Nakashima et al., 1989) et cortical (Veverka et al., 2012, 2014, 2016).

## **2. Introduction**

Stroke leads to chronic motor deficits and involves impairment of voluntary motor skills consecutive to the central, then peripheral alteration of the neuromuscular function (Gracies, 2005). These changes include how the muscles are co-activated. Indeed, the connectivity between muscles is lower in stroke patients than in control subjects, which means that communication between a smaller number of muscles is involved in the realization of the patients' movement (Houston et al., 2020, 2021). This strategy is all the more important when the motor function is impaired (Houston et al., 2020, 2021) and could be responsible for the slowness and loss of smoothness of movement (Pierella et al., 2020). Conversely, movement is improved when the motor control strategies of patients are close to those of control subjects (Pierella et al., 2020). These observations are in agreement with the general consensus on impaired muscle co-activation after stroke, which in part involves the alteration of co-contraction in this population (Roh et al., 2013). Co-contraction is related to an involuntary contraction of both synergistic agonist and antagonist muscles (Gracies, 2005) that occurs in healthy subjects, but which is excessive in stroke subjects (Angel, 1975) and can be partly responsible for the alteration of the motor function of the upper paretic limb (Chalard

et al., 2019; Chollet et al., 1991; Crafton et al., 2003; Ohn et al., 2013). It should be noted that in this study, the synergistic muscles are all muscles involved in a movement. The agonist muscles are those that develop an effort in the direction of the movement and the antagonists, those that develop an effort in the opposite direction of the movement.

The motor control mechanisms underlying the regulation of co-contraction between synergistic muscles, can be approached according to the common drive theory proposed by De Luca and Erim (2002). By calculating the correlation between the firing activities of motor units, these authors were able to demonstrate a common activity between different motor units. Since the common frequency content of different muscles is associated with the coordination of the muscles in different tasks (Laine & Valero-Cuevas, 2017), there is a consensus in the literature that the statistical correlation between the electromyographic (EMG) signal of two synergistic muscles constituting a pair could reflect a common central drive involved in the control of the resulting motor action (Boonstra, 2013; De Luca & Erim, 2002). Thus, this common central drive is opposed to a more specific drive that could allow greater muscle selectivity. In other words, the higher the intermuscular coherence (IMC), the more common the central drive sent to the motor units of the synergistic muscles. IMC can be quantified in different frequency bands to reflect a common central descending drive that may contain a variety of information. Typically, IMC variations in the “alpha” ( $\alpha$ ) frequency band reflect common central drive involved in posture-related muscle contractions or involuntary contractions (Boonstra, 2013; Kattla & Lowery, 2010). In the “gamma” ( $\gamma$ ) frequency band IMC modulation reflects a common central drive involved in elements including visual attention, motor planning and cognition (Brown, 2000), while IMC modulation in the “beta” ( $\beta$ ) frequency band is associated with a common central drive involved in voluntary contractions (Farmer et al., 2007, p. 20). In control subjects, authors have demonstrated a link

between IMC and changes in muscular synergies induced by different tasks, suggesting that IMC reflects a neural control strategy of functional coordination (Laine et al., 2021; Laine & Valero-Cuevas, 2017). In addition, these authors suggested that their results offer an interesting opportunity to explore and better understand the neural strategies of functional coordination in stroke subjects. In addition, it has already been shown in stroke subjects that  $\alpha$ -IMC is lower in the paretic limb than in the dominant limb of control subjects when the studied muscle pair is composed of two muscles agonistic to the movement (Kisiel-Sajewicz et al., 2011). When the muscle pair is composed of an agonist muscle and an antagonist muscle, some authors observed lower IMC in the paretic limb of stroke compared to control subjects in both the  $\alpha$  and the  $\beta$  frequency bands (Yu et al., 2021). Conversely, a majority of studies have shown higher IMC in both the  $\beta$  and the  $\gamma$  band compared to control subjects (Becker et al., 2018; Kamper et al., 2014; Kitatani et al., 2016; H. Liu et al., 2022), suggesting a higher common drive directed to the synergistic muscles of stroke subjects. Furthermore, for a same muscle pair in stroke subjects, IMC appeared higher when the muscles act as antagonists than when they act as agonists (Kamper et al., 2014) unlike the results in control subjects (G. Hu et al., 2018). Such apparent contradictory results emphasize the importance of further studying IMC after stroke, especially according to the functional role of the muscles constituting the pairs of synergistic muscles involved in the movement.

To the best of our knowledge, no study has explored stroke-related changes in IMC compared with control subjects, including the paretic and non-paretic upper-limbs, and accounting for the functional role of muscle pairs in an ecological task. In addition, no studies have investigated whether there is a relationship between IMC and antagonist co-contraction after stroke, even if Becker et al. (2018) suggested the involvement of IMC in antagonist co-contraction. Within the general aim of better understanding the motor control mechanisms involved in the impairment of

motor function in stroke subject, the objective of this study was to explore the effect of stroke on the common central drive sent to muscles involved in movement. Regarding hypotheses, in view of the literature evoked above on changes in IMC following stroke, we expected to observe a difference in IMC between the muscle pairs of the paretic limb among stroke subjects, and muscle pairs of control subjects, as well as between the muscle pairs of both limbs of stroke subjects. Unlike control subjects, stroke subjects have different strategies for regulating IMC according to the functional role of muscle pairs (G. Hu et al., 2018; Kamper et al., 2014). Consequently, we expected to observe different IMC alterations between the antagonist-antagonist and the agonist-antagonist muscle pairs. For this purpose, the differences of IMC between the paretic and non-paretic upper limbs of stroke patients and the dominant limb of control subjects, during elbow extension movements were investigated. This movement was chosen because it is an essential step in many daily life activities, the limitation of elbow extension movement being a frequent source of functional limitation. This analysis was performed in the  $\beta$  frequency band given what these frequencies represent in the context of healthy and impaired motor control. This analysis was done for two pairs of muscles: one composed of two antagonist muscles and the other composed of an agonist muscle and an antagonist muscle.

### **3. Method**

#### **a. Participants**

Twenty-four unilateral chronic stroke subjects (mean  $\pm$  standard deviation of time after stroke:  $37.56 \pm 49.44$  months) and twenty-four healthy control subjects age-matched were included (see Table 6.1 for detailed demographics). The t-test performed between the age of the stroke and control groups did not reveal any significant differences ( $t(47) = 1.49$   $p = 0.14$ ,  $ES = 0.42$ ). For all

subjects, exclusion criteria were the presence of comprehension disorder, neurodegenerative disease, and pain in the upper limbs during active elbow extension. Patients had to be free of botulinum toxin A injection in the elbow flexors for at least 4 months. They also had to be able to actively extend the elbow by at least 20°.

Five stroke subjects and nine healthy control subjects were included in a study approved by the Research Ethics Committee of Toulouse University Hospitals (No. 07-0716). Eighteen stroke subjects were included in a routine care protocol (No. ID-RCB: 2017-A01616-47) and one stroke subject and fifteen healthy control subjects in an interventional protocol (No. ID-RCB: 2017-A01616-47). All these studies took place at the University Hospital of Toulouse and were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects provided written informed consent prior to study entry.

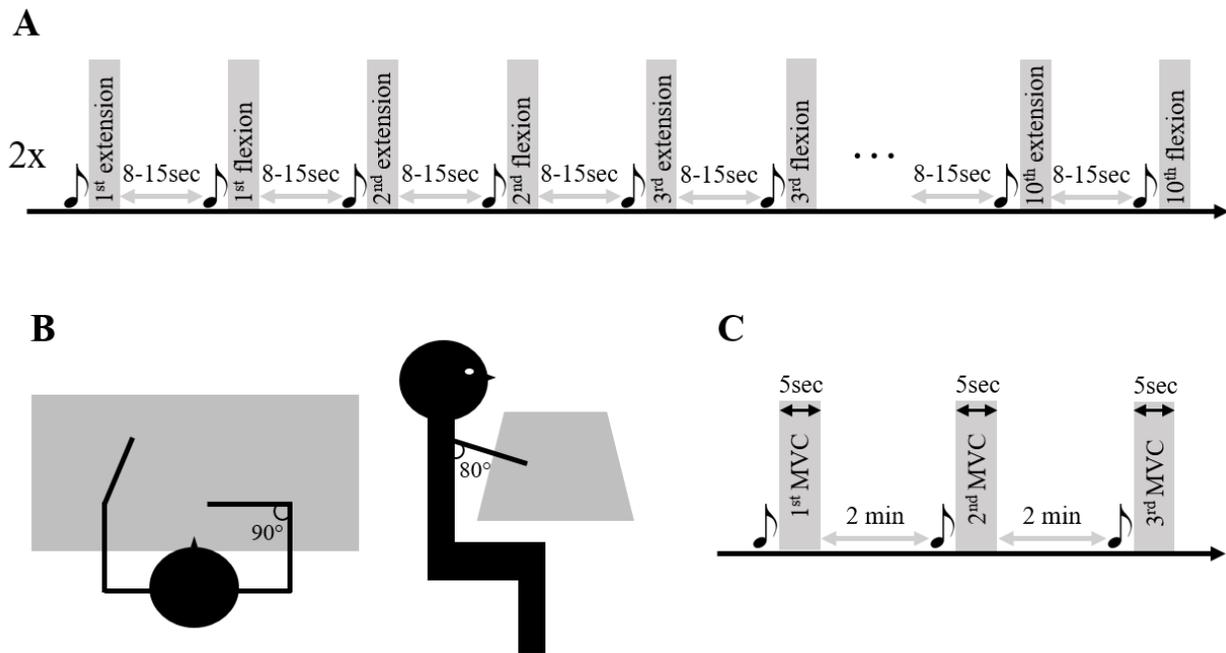
**Tableau 6.1 | Detailed demographics and clinical of participants.**

The Erasmus modified Nottingham Sensory Assessment (EmNSA) is a somatosensory assessment which 64 is the higher score. Upper limb Fugl Meyer assessment is a sensorimotor assessment which 66 is the higher score.

Subjects	Sex	Age (years)	Time Since Stroke (months)	EmNSA /64	Upper limb Fugl Meyer /66	Stroke type	Stroke site, location
<b>Controls (n = 24)</b>	<b>10M/14F</b>	<b>51±14</b>	<b>/</b>	<b>/</b>	<b>/</b>		
<b>Stroke subjects</b>	<b>21M/4F</b>	<b>57±13</b>	<b>38±50</b>	<b>48±14</b>	<b>40±11</b>		
<b>1</b>	M	61	51	27	38	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>2</b>	M	59	18	60	46	Hemorrhagic	Right, subcortical territories of MCA
<b>3</b>	F	69	19	50	44	Ischemic	Right, Pons (paramedian)
<b>4</b>	M	65	75	50	32	Hemorrhagic	Left, basal ganglia and internal capsule
<b>5</b>	M	50	30	60	42	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>6</b>	M	57	14	61	45	Ischemic	Left, posterior limb of the internal capsule
<b>7</b>	M	75	26	56	26	Ischemic	Left, cortical and subcortical territories of MCA
<b>8</b>	M	48	8	33	49	Ischemic	Left, cortical and subcortical territories of MCA
<b>9</b>	M	65	116	54	30	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>10</b>	M	49	13	62	53	Ischemic	Predominant right, Pons (paramedian)
<b>11</b>	F	33	9	63	45	Ischemic	Predominant left, Pons and middle cerebellar peduncles
<b>12</b>	F	34	12	48	21	Ischemic	Left, subcortical territories of MCA
<b>13</b>	M	57	18	52	41	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>14</b>	M	56	34	26	29	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>15</b>	M	76	12	60	50	Ischemic	Left, subcortical territories of MCA and hippocampus unicus
<b>16</b>	M	74	34	58	23	Ischemic	Right, Pons (paramedian)
<b>17</b>	M	67	6	63	47	Ischemic	Left, internal capsule
<b>18</b>	M	43	15	24	46	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>19</b>	M	72	43	39	36	Hemorrhagic	Right, thalamus
<b>20</b>	M	41	15	41	58	Ischemic	Right, subcortical territories of MCA
<b>21</b>	M	52	36	64	41	Ischemic	Left, internal capsule
<b>22</b>	M	54	12	23	27	Hemorrhagic	Right, internal capsule and thalamus
<b>23</b>	F	39	52	64	63	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>24</b>	M	54	27	35	47	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA

## **b. Procedure**

As presented in Delcamp et al., (2022), subjects seated in front of a table, arms resting at 80° of shoulder flexion, 90° of shoulder internal rotation, elbow flexed at 90° and the torso secured at the chair (Figure 6.1). Following a sound signal, subjects were first asked to lift their arm of the table (up to 90° of shoulder flexion), followed by a maximal elbow extension movement at spontaneous speed and finally to rest their arm now extended back on the table. At the next sound signal, subjects were asked to performed an elbow flexion movement following the same requirements. The sound signals were separated by a randomized rest period ranging from 8 to 15 seconds. Subjects performed a total of 20 elbow movement of extensions-flexions for each limb, divided into randomized series of 10 movements (Figure 6.1). During these movements, and after appropriate skin preparation according to SENIAM guidelines (Hermens et al., 2000), kinematic and electromyographic activity were recorded at a respective sample rate of 125 Hz (system OptiTrack; NaturalPoint Inc., Corvallis, OR, USA) and 1000 Hz (Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA; common mode rejection ratio CMRR > 110 dB; amplification gain: 1000). For the paretic and non-paretic limb of stroke subjects and the dominant limb of control subjects, EMG data were recorded from the long head of the triceps brachii (TB) as the main elbow extensor muscle and from the short and long head of the biceps brachii (BB) and brachioradialis (BR) as the main elbow flexor muscles. In this study, we exclusively analyse elbow extension movements, because this movement present a significant functional limitation for the stroke subjects.



**Figure 6.1 | Illustration of the research protocol.**

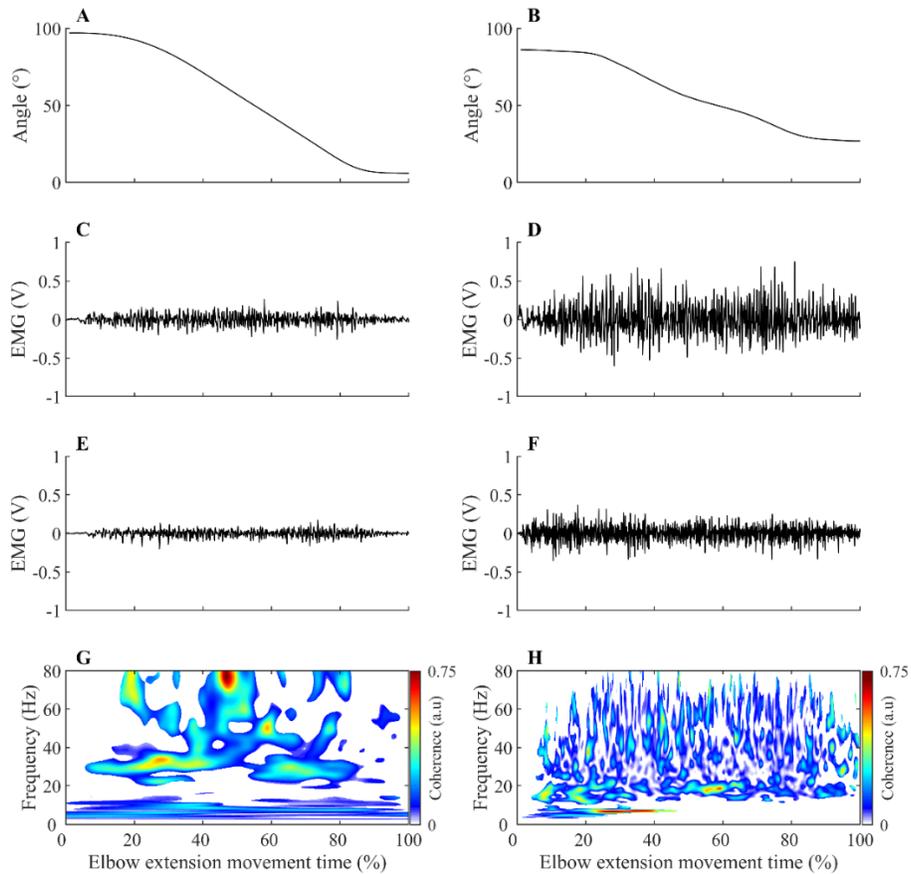
Panel 1 represents the two series of 10 elbow extension/flexion movements performed by the patients and control subjects. Panel B represents the starting position. Panel C represents the maximal voluntary contraction (MVC) series performed on the isokinetic ergometer. The musical notes represent the sound signal indicating the beginning of the movement.

### c. Data analysis

- *Pre-processing*

Kinematic continuous data were low-pass filtered at 6 Hz (Cahouët et al., 2002; Delcamp et al., 2022a). The detection of the onset and the offset of each elbow extension movement was done with a threshold of 0.01°/s applied to the elbow instantaneous angular velocity (Chalard et al., 2019). Electromyographic continuous data were band-stop filtered at 49-51 Hz (Krauth et al., 2019) to remove power line noise. As was done in Delcamp et al. (2022), Fauvet et al. (2021, 2019), Glories et al. (2021), EMG signal was then 3-100 Hz band-pass filtered to keep the denoised part of the EMG signal energy that is necessary for a reliable quantification of intermuscular coherence

in the frequency band of interest in the present study. All filters were fourth-order, zero-lag Butterworth type. Typical recordings of kinematics and electromyographic activity of the triceps brachii and brachioradialis for healthy and control subjects are represented on the Figure 6.2.



**Figure 6.2 | Electrophysiological signals and Intermuscular coherence as function of time**

Illustration of typical recording obtained in control (left panels) and stroke subjects (right panels) during elbow extension. A & B: Elbow range of motion variation. C & D: Triceps brachii electromyographic activity in volt (V), with a gain setting of 1000. E & F: Brachioradialis electromyographic activity in volt (V), with a gain setting of 1000. G & H: Significant intermuscular coherence map calculated from the triceps brachii and brachioradialis muscle activity represented in the second and third row and according to the methodology described in methods.

- *Data processing*

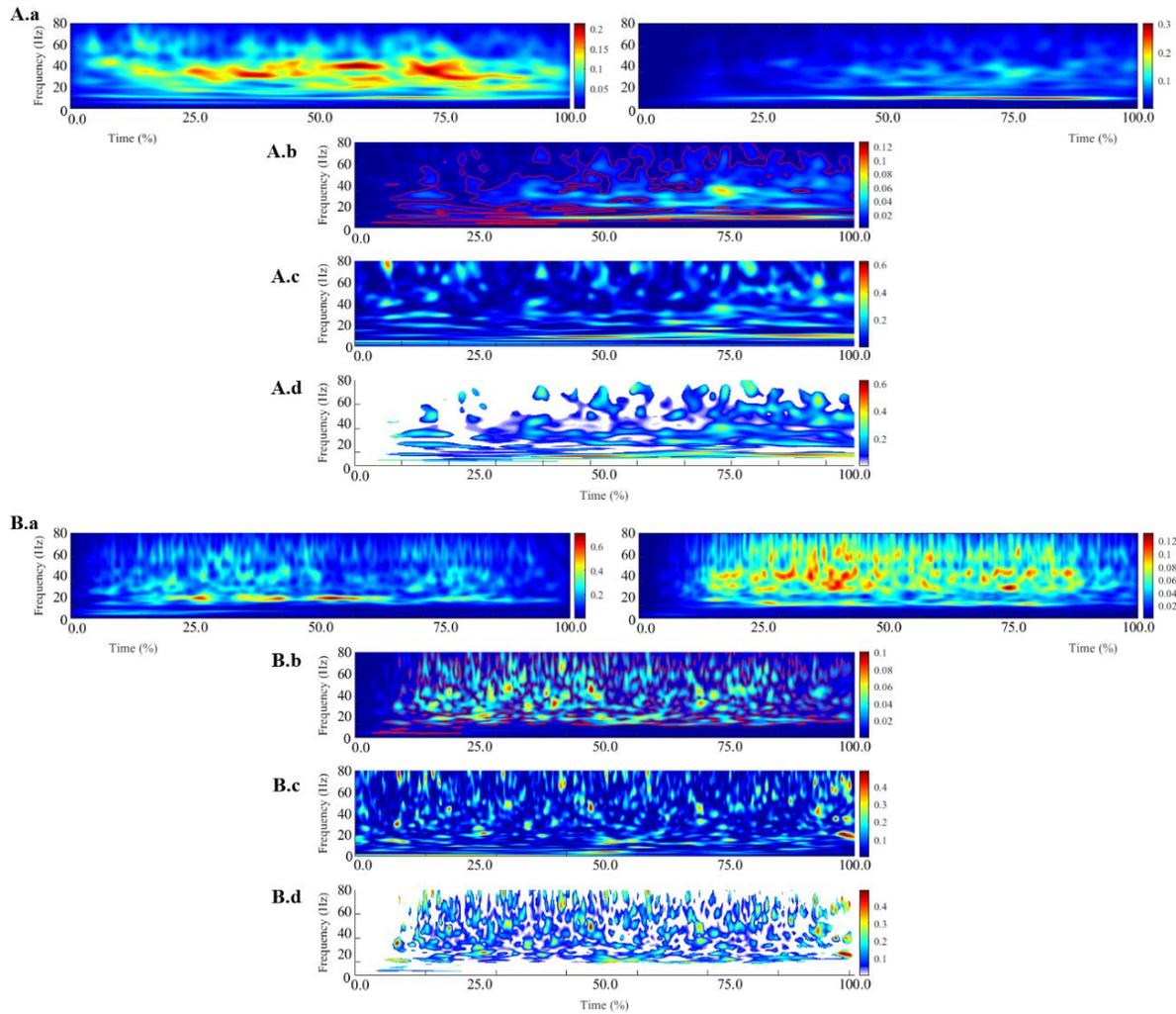
Spastic co-contraction, here more appropriately called antagonist co-contraction, was calculated as the average of the elbow flexors (BB & BR) electromyographic root mean square value during elbow extension, normalized by their average root mean square value during maximal isometric voluntary elbow flexion contraction (Chalard et al., 2019). This voluntary maximal contraction was obtained from a series of three five-second voluntary maximal contractions, two minutes apart, performed on an isokinetic ergometer with shoulder flexion of 80°, an internal rotation of 90° and the bust attached. The EMG of the maximal contraction selected to calculate the antagonist co-contraction was that of the contraction (among the 3) where the torque was maximal.

For IMC analysis, the continuous EMG data were segmented from 3 s before and to 3 s after each movement in order to limit the alteration of the ends of the signals during the pre-processing. Then the signals were normalized to account for inter-movement time variability (Fauvet et al., 2019), and during this step procedure the 3 s of retained signals at the ends of the movement were removed. For each active limb of each subject, IMC was calculated in the time-frequency domain between the TB-BR electromyographic signals (as an agonist/antagonist muscle pair) and between the BB-BR electromyographic signals (as an antagonist-antagonist muscle pair). It is noteworthy that, within the debate on EMG rectification from coherence analysis, the EMG signals were not rectified so as to both satisfy theoretical arguments regarding the calculation of coherence, and to avoid subsequent inconsistencies in power and IMC coherence spectra estimates (Bigot et al., 2011; McClelland et al., 2012). The parameters ‘nvoice’, ‘J1’, and ‘wavenumber’ which represent respectively the scale resolution of wavelets, the number of scales and the Morlet mother wavelet parameter were respectively set to 7, 50, and 10 to yield accurate identification of oscillatory activity in the 0.23 Hz to 79.97 Hz frequency range in 0.23 steps (Figure 6.3). These parameters

set the time-frequency precision compromise to a 0.1 s – 3 Hz precision window within the  $\beta$  (13–31 Hz) frequency band. IMC were calculated by normalizing the cross-spectrum by the product of the auto-spectrum as follows:

$$R^2_{EMG1/EMG2}(\omega, u) = \frac{|S_{EMG1/EMG2}(\omega, u)|^2}{S_{EMG1}(\omega, u)S_{EMG2}(\omega, u)}$$

where EMG1 and EMG2 are EMG time series,  $S_{EMG1/EMG2}(\omega, u)$  is the wavelet cross-spectrum between EMG time series at frequency  $\omega$  and time  $u$ ;  $S_{EMG1}(\omega, u)$  and  $S_{EMG2}(\omega, u)$  are wavelet auto-spectra of EMG time series at frequency  $\omega$  and time  $u$ . Then, IMC was quantified in the  $\beta$  frequency band, and in a time window of 200 ms before peak maximal velocity as the volume under the IMC values which were previously detected as significant (Figure 6.3).



**Figure 6.3 | Illustration of the different steps involved in the calculation of intermuscular coherence**

Calculation of intermuscular coherence for a typical control subject (A) and a typical stroke subject (B). The A.a & B.a panels represent the average of the auto-spectrum calculated for each movement from the biceps brachii (left) and brachioradialis (right) electromyographic signals. These panels represent the frequential properties of the respective muscular signals. The panel A.b & B.b panels represent the cross spectrum and the red contours identify areas in the time–frequency plane where correlations between the electromyographic signals are significant. The A.c & B.c panels represent the wavelet magnitude-squared coherence between the two electromyographic time series. The A.d & B.d panels represent the wavelet magnitude-squared coherence where the correlation between the EMG signals is significant.

- *Statistical analysis*

Independent sample Student's t-test was performed to compare the antagonist co-contraction between the paretic limb of stroke subjects and the dominant limb of control subjects. In order to control possible effect of angular velocity, elbow angle (Becker et al., 2018; Duclay et al., 2009) and age of subject (Jaiser et al., 2016) as well as to consider differences in antagonist co-contractions (Houston et al., 2021), ANCOVAs were performed on IMC values with four covariables (mean elbow angle and mean angular velocity on the IMC quantification window, age and antagonist co-contractions):

- One between the paretic limb of stroke subjects and the dominant limb of control subjects
- One between the paretic and non-paretic limbs of stroke subjects
- One between the non-paretic limb of stroke subjects and the dominant limb of control subjects.

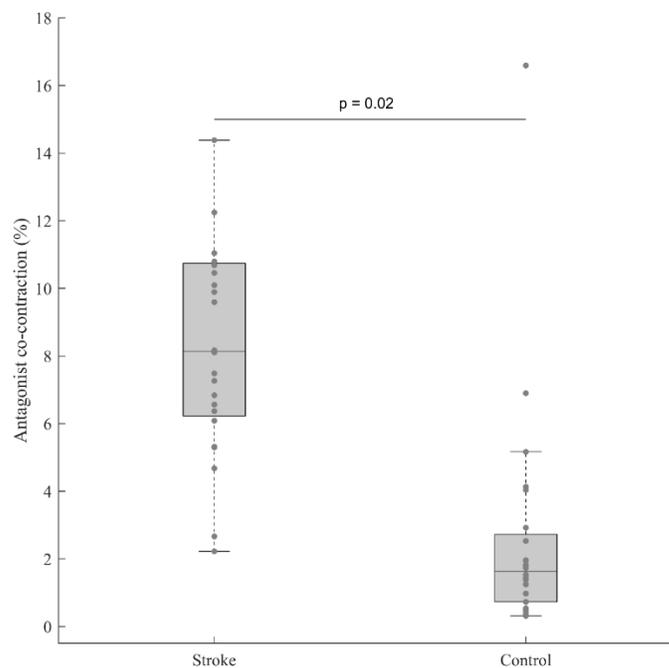
Since the Shapiro-Wilk test indicated non-normality of the residuals, and since the ANCOVA with a balanced design is the most robust and powerful statistical analysis available (Rheinheimer & Penfield, 2001), BoxCox transformations of IMC data were applied.

To study a possible link between IMC and motor function, and to consider the non-normality of IMC values, partial Spearman correlation was performed for the paretic limb of all the stroke subjects between the IMC of the antagonist muscles pair and the antagonist co-contraction (as two dependent variables) by controlling potential co-variables: angular velocity, elbow angle (Becker et al., 2018; Duclay et al., 2009) and age of subject (Jaiser et al., 2016). This correlation was done with and without outliers ( $\pm 2$  residuals standard error).

For the ANCOVAs, significance was corrected at  $p < .017$ . For the partial Spearman correlation, significance was set at  $p < .05$ .

## 4. Results

The student t-test performed between the paretic limb of stroke subjects and the dominant one of control subjects revealed a higher antagonist co-contraction for stroke subjects with a moderate effect size ( $t(46) = 2.38$ ,  $p = 0.02$ ,  $d = 0.69$ , 95% CI = [0.08:1.29]) (Figure 6.4).

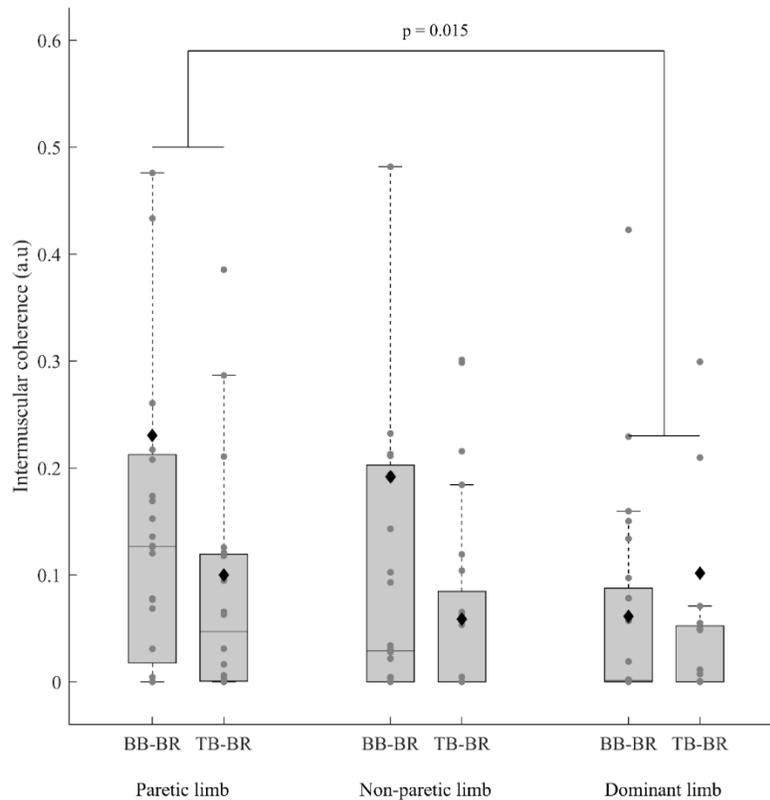


**Figure 6.4 | Antagonist co-contraction of stroke and control subjects**

Antagonist co-contraction in the paretic limb of stroke subjects ( $n = 24$ ) and the dominant limb of control subjects ( $n = 24$ ). In each box, the center line represents the median, the top and bottom of the box correspond to the 25th and 75th percentiles, and the whiskers represent the 10th and 90th percentiles.

---

The ANCOVAs showed a significant limb effect between the paretic limb of stroke subjects and the dominant limb of control subjects ( $p = 0.015$ ) and a muscle pair effect only for the paretic and non-paretic limbs of stroke subjects ( $p = 0.016$ ) (Table 6.2; Figure 6.5; Figure 6.6).



**Figure 6.5 | Intermuscular coherence of stroke and control subjects**

IMC (before BoxCox transformation) of the paretic and non-paretic limbs of stroke subjects ( $n = 24$ ) and the dominant limb of control subjects ( $n = 24$ ) for both the antagonist-antagonist and agonist-antagonist muscle pairs (Biceps brachii-Brachioradialis (BB-BR) and Triceps brachii-Brachioradialis (TB-BR)). The  $p$  values shown on the figure are for the effect of limb in the ANCOVA and in each box, the center line represents the median, the top and bottom of the box correspond to the 25th and 75th percentiles, and the whiskers represent the 10th and 90th percentiles. The diamond markers represent the mean of each groups.

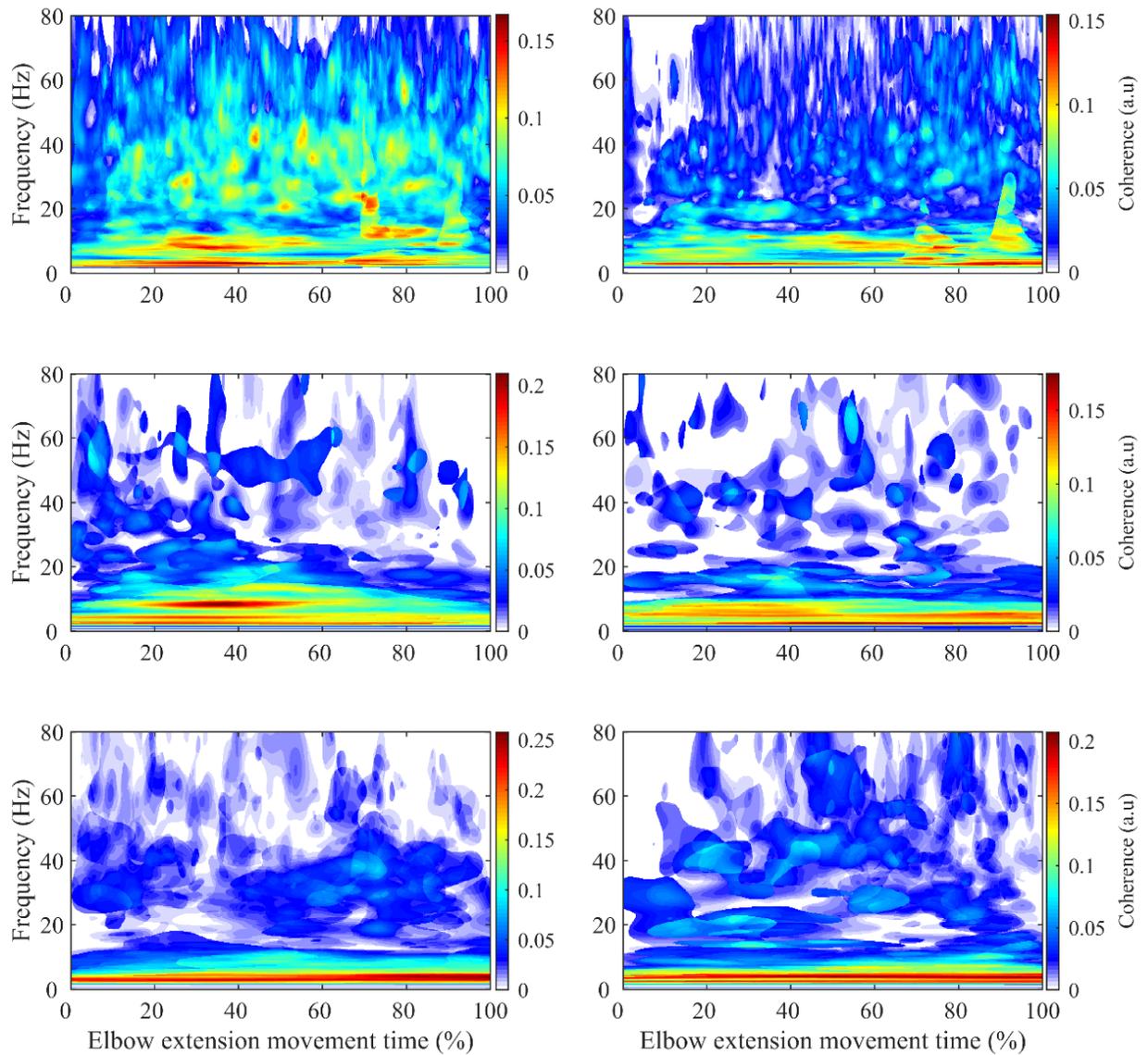
---

**Tableau 6.2 | Results of ANCOVAs**

Results of ANCOVAs performed between the paretic limb of stroke subjects and the dominant limb of control subjects (A), the paretic and the non-paretic limbs of stroke subjects (B) and the non-paretic limb of stroke subjects and the dominant limb of control subjects (C). There were a limb factor and a muscle pair factor (BB-BR et TB-BR) with four co-variables: Velocity (average velocity of the IMC quantification window), Angle (average angle of the IMC quantification window), Age of subjects and Antagonist co-contraction.

<b>A. Paretic vs. Dominant limbs</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2p</math></b>
Limb	5.76	0.015*	0.06
Muscle pair	2.56	0.113	0.03
Limb * Muscle	1.06	0.305	0.01
Velocity	1.25	0.267	0.01
Angle	1.67	0.200	0.02
Age	1.92	0.801	0.01
Antagonist co-contraction	0.00	0.990	0.00
<b>B. Paretic vs. Non-paretic limbs</b>			
Limb	2.12	0.148	0.02
Muscle pair	5.91	0.016*	0.63
Limb * Muscle	0.01	0.902	0.00
Velocity	0.00	0.963	0.00
Angle	0.11	0.736	0.00
Age	0.08	0.779	0.00
Antagonist co-contraction	0.12	0.725	0.00
<b>C. Non-paretic vs. Dominant limbs</b>			
Limb	0.38	0.537	0.00
Muscle pair	2.44	0.122	0.03
Limb * Muscle	0.64	0.425	0.00
Velocity	1.85	0.177	0.02
Angle	1.63	0.206	0.02
Age	0.04	0.839	0.00
Antagonist co-contraction	6.40	0.013	0.06

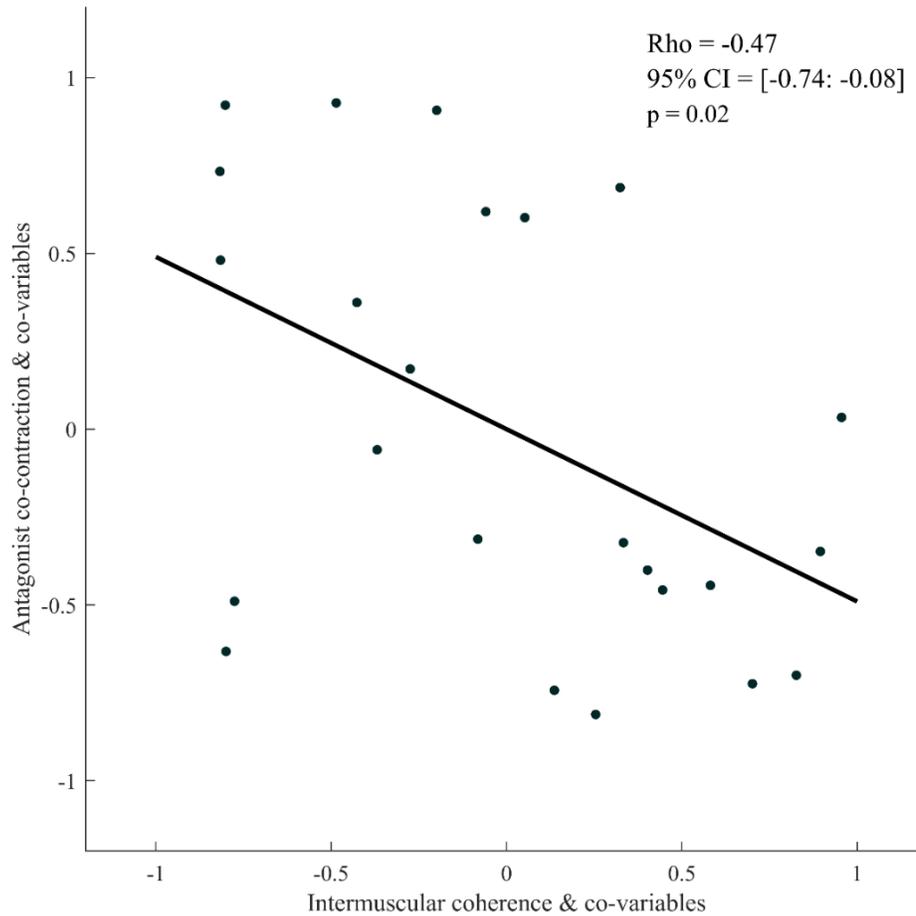
---



**Figure 6.6 | Average intermuscular coherence of stroke and control subjects.**

Average intermuscular coherence map for the biceps brachii-brachioradialis (left) and triceps brachii-brachioradialis (right) muscle pairs of the paretic limb (first row) and non-paretic limb of the stroke subjects (second row) and the dominant limb of the control subjects (third row).

The partial Spearman correlations showed a significant negative relationship between antagonist co-contraction and  $IMC_{BB-BR}$  (respectively with and without an outlier:  $Rho = -0.47$ , 95% CI = [-0.74: -0.08],  $p = 0.02$ ;  $Rho = -0.47$ , 95% CI = [-0.79: -0.01],  $p = 0.04$ ) (Figure 6.7).



**Figure 6.7 | Partial rank spearman correlation**

Partial rank spearman correlation plot between antagonist co-contraction and intermuscular coherence of the Bicep Brachii-Brachioradialis muscle pair for the paretic limb of stroke patients. The data plotted are the residuals of the spearman rank correlation performed between antagonist co-contraction and the co-variables, and corticomuscular coherence and the co-variables.

## 5. Discussion

This study aimed to assess the differences in IMC between stroke and control subjects in both a muscle pair composed of antagonist muscles (BB-BR) and a muscle pair composed of an agonist muscle and an antagonist muscle (TB-BR). This approach gave us the opportunity to

consider the functional role (i.e., agonist or antagonist) of the synergistic muscles constituting the pairs implicated in changes of intermuscular functional connectivity after stroke.

First, our results showed higher antagonist co-contraction for the paretic limb of stroke compared to control subjects. This result is fully in agreement with the literature (Delcamp et al., 2022a; Gracies, 2005) and highlights the impairment of motor function present in the population of stroke subjects included in this study.

Concomitantly, our key results showed a significantly higher IMC when calculated from muscle pairs of the paretic limb of stroke subjects compared with the muscle pairs of dominant limb of control subjects. In addition, our results showed significantly higher IMC for the BB-BR muscles pair compared to the TB-BR, only for stroke patients. Finally, a negative linear link between IMC of the BB-BR muscle pair and antagonist co-contraction of the paretic limb of stroke subjects was highlighted.

### **a. Alteration of IMC for the paretic limb of stroke subjects**

While controlling for possible methodological biases and differences in motor function between subjects, we found that IMC calculated from muscles of stroke subjects' paretic limb was higher when compared to the dominant limb of control subjects. This result agrees with our hypotheses, as we expected to observe a difference of motor control between the paretic limb of stroke subjects and control subjects. These results are also in agreement with most of the literature studying the differences in IMC between stroke and control subjects for muscle pairs composed of an agonist and an antagonist muscles, where IMC appears higher for muscles of stroke subjects (Becker et al., 2018; Kamper et al., 2014). However, despite the fact that the non-paretic limb of the patients is not healthy, the ANCOVAs performed did not show any difference in IMC between the paretic and non-paretic limb of the patients, which is in agreement with the work of Kitatani

et al. (2016). Furthermore, work performed on the basis of corticomuscular coherence analysis (between the brain and muscles) has also demonstrated an effect of stroke on the nature of the central drive involved in motor control for the paretic limb (Delcamp et al., 2022a; Krauth et al., 2019). Our results are therefore in agreement with these studies concerning the alteration of the motor control of stroke subjects' paretic limb.

Different hypotheses could explain the effect of stroke on IMC of the paretic limb. First, it is interesting to discuss the observed IMC differences with respect to De Luca and Erim's common drive theory (De Luca & Erim, 2002). These authors argue that higher IMC would reflect a greater common central drive sent to the motor units of synergistic muscles. In view of our results, we can assume that the unilateral central lesion would thus lead to an alteration in the programming of the central drive which might be more common with regard to muscles of the paretic limb. Conversely, this could also represent an effect of stroke on the decreased muscle selectivity of the paretic limb, since the muscles (which have the same or opposite functional role) would receive less selective control than those of the non-paretic limb or control subjects. Thus, the way in which synergistic muscles are driven by the central nervous system appears to be modified for the muscles of the paretic limb of stroke subjects comparatively to the muscles of control subjects. The development of new muscular synergies seems to appear for the paretic limb of these stroke subjects, which would modify the way the muscles are coordinated during movements.

Secondly, these findings can also be discussed in relation to the alteration of spinal mechanisms after stroke. Indeed, spinal regulatory mechanisms can contribute to modifying IMC because they regulate efferences and afferences since in stroke subjects reciprocal (Delwaide & Oliver, 1988; Nakashima et al., 1989) and recurrent inhibition mechanisms are decreased (Mazzocchio, 1997). A decrease in spinal inhibition mechanisms could therefore be at the origin

of a less regulated central descending drive and therefore, of a higher IMC calculated from muscles of the paretic limb, than for the one calculated in control subjects. In contrast to the elements discussed above, we can assume that the initial central drive could be the similar to the non-paretic limb of stroke or control subjects but its spinal regulation would be different.

The changes in IMC observed in stroke patients could reflect the mechanisms underlying the regulation of muscular synergistic co-activation and their alteration, resulting in a modification of antagonist-agonist co-contraction. IMC appears to be higher for the antagonist-antagonist muscle pair (BB-BR) compared to the agonist-antagonist muscle pair (TB-BR) only for stroke subjects. A greater common drive directed to muscles with the same functional role could be explained by a “simple functional control scheme to compensate for lower efficiency in motor execution” (Houston et al., 2020) which could lead to less muscular selectivity toward antagonist muscles. Thus, muscles with the same functional role would be controlled as an entire entity by a common central descending drive less selective than the drive for TB-BR (De Luca & Erim, 2002). In view of the difference we observed between these two muscle pairs, we can suggest a more general way for alteration of the motor network interactions to occur in stroke patients, in line with recent studies by Houston et al., (2021, 2020). In this sense, in stroke patients, the elbow flexors may represent a group of functional units (Reyes et al., 2017) receiving more common central drive than the agonist-antagonist pair.

### **b. Functional simplification of motor control after stroke**

Our results indicate for the first time a negative relationship between antagonist co-contraction and IMC of the antagonist-antagonist muscle pair (BB-BR) in the paretic limb of stroke subjects during active elbow extension. This finding agrees with that of Liu and al. (2022) (H. Liu et al., 2022) who reported that the IMC of antagonist-antagonist and agonist-agonist muscles pairs

is positively correlated to motor function performance in stroke patients, which suggests the involvement of intermuscular functional connectivity – and by extension of motor network interactions – in the regulation of motor function. While stroke patients have higher IMC than control subjects (Becker et al., 2018; Kamper et al., 2014; Kitatani et al., 2016), this correlation obtained in the current study further supports the proposition that stroke patients with higher IMC would exhibit lower antagonist co-contraction. Although it may seem at first to be counterintuitive that a decrease in antagonist co-contraction – known to contribute to improvement of motor function – would be associated with an increase in IMC – though as an alteration of motor control –, our results conversely suggest that increased common central drive to antagonist muscles would allow to limit the amount of their exaggerated co-contraction in stroke subjects. The observed changes in IMC would therefore reflect a functional simplification of intermuscular connectivity rather than a maladaptive mechanism. This reinforces the conclusion of the previous section and, in line with Houston et al., (2021), suggests that a completely new reorganization of motor network interactions occurs after stroke, which may allow patients to accommodate the general alteration of central motor control.

## **6. Conclusion**

The IMC differences between the stroke subjects' paretic limb and the dominant limb of control subjects, reinforced the results on the literature about the effects of stroke on intermuscular connectivity and complete it with an analysis of pairs of muscles with the same and opposite functional roles. Moreover, the negative correlation in stroke subjects' paretic limb between antagonist co-contractions of these muscles and their IMC could highlight a functional simplification of motor control in this population. Finally, the IMC appeared to be higher for

muscles with the same functional role (BB-BR) for stroke patients, specifying this hypothesis of simplification of the motor control.

## **7. Limits**

Conclusions on IMC should be treated with caution given the possible influence of velocity and muscle length on IMC values (Becker et al., 2018; Jesunathadas et al., 2013), despite we have statistically controlled these co-variables. Surface electromyographic crosstalk can also be a potential bias. However, to date, there is no method to remove this crosstalk following an electromyographic recording with Ag-AgCl bipolar electrodes without altering the intermuscular coherence. In the present study, particular attention was given to EMG placement and we reasonably considered the crosstalk as equivalent between the two groups, making comparisons possible as was done in previous studies on IMC (Charissou et al., 2017; Laine et al., 2021). Although stroke subjects present an alteration of the motor function, it is relevant to note that locations of their brain lesion were varied. Although no study to date has shown an effect of lesion location on patient IMC, we performed a hierarchical clustering to explore a possible grouping of patients' paretic limb IMC (BB-BR and TB-BR) which did not show a hierarchical link related to the lesion (side and location). However, we cannot exclude that these parameters may influence stroke subjects' IMC. Finally, it is also important to note that the muscle mass of the subjects was previously associated with their IMC, in the elderly people (Nojima et al., 2020) and in the stroke subjects (Wang et al., 2015), and that this parameter could influence the differences in IMC between limbs.

## 8. Declaration of Competing Interest

The authors declare no competing interests.

## 9. Conflicts of interest

The author declares that there are no conflicts of interest.

## 10. Credit authorship statement

**Delcamp C.:** Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Investigation, Data curation, Writing - Original draft, Visualization. **Cormier C.:** Resources, writing - Review & Editing. **Chalard A.:** Investigation, Software, Writing - Review & Editing. **Amarantini D.:** Methodology, Software, Writing - Review & Editing. **Gasq D.:** Software, Resources, Writing - Review & Editing, Project administration.

## 11. Data code statement

All the data that support the findings of this study are available from the principal investigator D.G. and the scripts are available from the corresponding author, D.A., upon request.

## 12. Synthèse

Cette seconde contribution expérimentale a mis en évidence davantage d'IMC pour les muscles du membre parétique des sujets post-AVC comparativement à ceux du membre dominant des sujets sains lors de mouvements d'extension actifs du coude. Cette augmentation de l'IMC chez les sujets post-AVC est en accord avec la littérature pour une paire de muscles composée de deux muscles antagonistes (BB-BR) (Becker et al., 2018). Pour une paire de muscles composée

d'un muscle agoniste et d'un muscle antagoniste (TB-BR), nos résultats sont en accord avec deux autres études (Becker et al., 2018; Kitatani et al., 2016), bien que des auteurs aient mis en évidence moins d'IMC pour les sujets post-AVC que pour les sujets sains (Yu et al., 2021). Ainsi, ce premier résultat permet de contribuer à l'enrichissement de la littérature concernant les effets de l'AVC sur l'IMC de paires de muscles agoniste-antagoniste et antagoniste-antagoniste lors de contractions anisométriques.

**Tableau 6.3 | Nouvelle synthèse de la littérature concernant les effets de l'AVC sur l'IMC- $\beta$**

Synthèse des résultats de la littérature actuelle traitant des différences d'IMC- $\beta$  entre sujets post-AVC en phase chronique (P) et sujets contrôles (C). Le signe « = » représente une absence de différence entre les deux groupes. Les résultats synthétisés sont ceux concernant l'IMC calculée au niveau du membre parétique des sujets post-AVC uniquement dans la bande de fréquence  $\beta$ . Les tâches réalisées par les sujets sont précisées : Ext. = extension ; Flex. = flexion. Les muscles étudiés sont précisés : AD = deltoïde antérieur ; BB = biceps brachial ; BR = brachioradial ; LG = gastrocnémien latéral MG = gastrocnémien médial ; TA = tibial antérieur ; TB = triceps brachial. Le rôle fonctionnel des muscles étudiés est précisé : Ago = agoniste ; Antago = antagoniste.

	<b>Nombre de participants</b>	<b>Tâche</b>	<b>Muscles</b>	<b>Rôle fonctionnel</b>	<b>≠</b>
<b>Kisiel et al., 2011</b>	P : 11 / C : 8	Pointage	AD-TB	Ago-Ago	<b>P = C</b>
<b>Kitatani et al., 2016</b>	P : 11 / C : 9	Marche	TA-MG	Ago-Antago	<b>P &gt; C</b>
			TA-ML		
			MG-LG	Ago-Ago	<b>P &lt; C</b>
<b>Becker et al., 2018</b>	P : 6 / C : 10	Flex. / Ext. coude	TB-BB	Ago-Antago	<b>P &gt; C</b>
			TB-BR		
			BB-BR	Antago-Antago	<b>P &gt; C</b>
<b>Yu et al., 2021</b>	P : 10 / C : 10	Suivi de trajectoire	TB-BB	Ago-Antago	<b>P &lt; C</b>
<b>Delcamp et al., 2022b</b>	P : 24 / C : 24	Ext. coude	<b>BB-BR</b>	<b>Antago-Antago</b>	<b>P &gt; C</b>
			<b>TB-BR</b>	<b>Ago-Antago</b>	<b>P &gt; C</b>

Plus d'IMC pour les paires de muscles des sujets post-AVC comparativement aux sujets sains pourrait s'expliquer par deux hypothèses. La première repose sur la théorie du Common Drive de De Luca & Erim, (2002) qui suggère que si l'IMC est importante, la commande centrale descendante destinée aux muscles synergistes est plus commune et qu'il y a moins de sélectivité musculaire. Cela pourrait ainsi être le cas pour les sujets post-AVC où les muscles seraient plus globalement pilotés que chez les sujets sains. Cette différence pourrait aussi refléter une altération des mécanismes d'inhibition spinale. En effet, même s'il n'existe pas de consensus sur le sens de variation de l'inhibition récurrente suite à un AVC, si l'inhibition récurrente diminue (Mazzocchio, 1997), elle pourrait entraîner une moindre régulation de la commande centrale descendante commune et donc augmenter l'IMC chez les sujets post-AVC. De plus, l'IMC de la paire de muscle BB-BR est supérieure à celle de la paire TB-BR uniquement chez les sujets post-AVC, supposant que leurs fléchisseurs du coude puissent être considérés comme une même unité fonctionnelle pilotée plus communément que les muscles avec des rôles fonctionnels différents (Reyes et al., 2017).

L'originalité de ce travail réside dans le lien observé entre l'IMC des sujets post-AVC et l'altération de leur fonction motrice. Effectivement, uniquement pour le membre parétique des sujets post-AVC, l'IMC de la paire de muscles BB-BR est corrélée négativement à leur co-contraction en tant que muscles antagonistes. Le fait que les sujets post-AVC présentent plus d'IMC que les sujets contrôles pourrait être un marqueur de l'altération de la fonction motrice, mais les sujets post-AVC qui ont le plus d'IMC sont ceux qui ont le moins de co-contractions antagonistes et donc une meilleure fonction motrice. Ainsi, cette augmentation de l'IMC entre les fléchisseurs du coude reflète une simplification du contrôle moteur des sujets post-AVC avec un pilotage plus global qui pourrait être bénéfique à la fonction motrice.

### 13. Discussion additionnelle

Afin de répondre à la seconde problématique de cette thèse concernant l'étude des effets d'injections de TBA associées à de la rééducation sur la communication du système neuromusculaire, nous avons aussi exploré les effets de ce traitement sur l'IMC. Ainsi, des analyses statistiques complémentaires ont été effectuées et sont présentées en Annexe 2. L'échantillon était composé de 19 sujets post-AVC, soit 5 de moins que dans la seconde contribution expérimentale car ils n'avaient pas tous participé à toutes les visites nécessaires pour étudier les effets longitudinaux du traitement sur l'IMC. Le premier résultat observé est une absence de différence d'IMC entre les sujets post-AVC et les sujets contrôles à l'entrée de l'étude, probablement liée à la diminution de la puissance du test statistique ainsi qu'à la modification de la composition de l'échantillon. Le second résultat concerne une absence d'effets liée au traitement sur l'IMC.

Exclusivement l'ANCOVA réalisée chez les sujets post-AVC a mis en évidence un effet de l'âge sur l'IMC ( $p < 0.001$  ;  $\eta^2p = 0.151$ ). Ce nouvel effet non observé dans la deuxième contribution expérimentale met également en évidence une sensibilité des résultats à la taille de l'échantillon et à la variabilité interindividuelle mais suggère aussi que l'âge puisse influencer l'IMC des sujets post-AVC, tout comme le suggèrent Walker et al. (2019) chez des sujets sains. En explorant les corrélations entre l'âge et l'IMC des sujets post-AVC, cette association semble être positive (Annexe 2). Ainsi, ce résultat renforce l'importance d'intégrer l'âge comme co-variable pouvant influencer l'IMC.

En somme, bien que les analyses effectuées soient sensibles à la constitution de l'échantillon, l'AVC semble augmenter la CMC et l'IMC des sujets post-AVC et entraîner une réorganisation des mécanismes de contrôle de la motricité. Un traitement par TBA et rééducation semblerait quant à lui normaliser la CMC mais ne pas avoir d'effet sur l'IMC.

# Chapitre 7. Contribution 3

---

## 1. Contexte

Cette troisième contribution expérimentale s'intéresse au contrôle moteur central descendant des sujets post-AVC en étudiant à la fois la cohérence corticomusculaire (CMC) et intermusculaire (IMC). Puisque la première contribution a mis en évidence une plus grande CMC chez les sujets post-AVC, que la seconde contribution a mis en évidence une plus grande cohérence intermusculaire chez ces sujets et que ces deux variables sont souvent discutées communément dans la littérature (Delcamp et al., 2022a; Kamper et al., 2014; Kisiel-Sajewicz et al., 2011; McClelland et al., 2020), nous avons exploré un éventuel lien de corrélation associant la quantité de communication centrale-périphérique (pouvant être reflétée par la CMC) et la quantité de commande centrale descendante commune aux muscles synergistes (reflétée par l'IMC). Au vu des résultats hétérogènes en fonction du rôle fonctionnel des muscles concernant les effets de l'AVC sur l'IMC (Kamper et al., 2014; Kisiel-Sajewicz et al., 2011), il apparaît primordial d'explorer la présence de ces corrélations pour des muscles présentant des rôles fonctionnels différents.

Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que chez des sujets post-AVC, qui présentent une augmentation de la CMC et de l'IMC, ces deux variables puissent être corrélées entre elles.

Cette contribution expérimentale a fait l'objet de la publication suivante : Delcamp C, Gasq D, Cormier C, Amarantini D. Corticomuscular and intermuscular coherence are correlated after stroke: a simplified motor control? *Brain Communication*. 2023 Jun 17;5(3). doi: 10.1093/braincomms/fcad187.

## 2. Introduction

The study of motor control can be done in an ecological and non-invasive way by studying the communication between brain and muscles or between muscles (Boonstra, 2013). For this purpose, an oscillatory coupling is calculated between signals of cortical and muscular origin (EEG-EMG) to quantify corticomuscular coherence (CMC) or between two signals of muscular origin (EMG-EMG) to quantify intermuscular coherence (IMC). While CMC calculated in the beta ( $\beta \approx 13-31\text{Hz}$ ) frequency band represents the bidirectional communication between brain and muscles (Conway et al., 1995; Salenius et al., 1997), some studies calculating the phase delay between the EEG and EMG signal, suggest that  $\beta$ -CMC largely reflects the involvement of central mechanisms in the control of voluntary motor activity through the corticospinal tract (Boonstra, 2013; Conway et al., 1995). IMC, for its part, makes it possible to assess the neuromuscular functional connectivity underlying the regulation of coordination between muscles (Dai et al., 2017). Although studies have also shown an effect of afferents on IMC during movement (R. J. Fisher et al., 2002; Kilner et al., 2004), the common drive theory suggests that the greater the  $\beta$ -IMC between two muscles, the greater the proportion of central control shared by these muscles (De Luca & Erim, 2002). Thus, these two measures can provide information on the composition of the central neural drive (Farmer, 1998).

For stroke subjects, where motor control is altered in chronic phase, CMC and IMC have previously been studied independently.  $\beta$ -CMC has been associated with impaired muscles synergies (J. Liu et al., 2021) and with incomplete motor function (Houston et al., 2021; Krauth et al., 2019). In addition to being associated with patients' motor function,  $\beta$ -CMC also appears to be modified following stroke. Although there is no consensus on the direction of the difference in  $\beta$ -CMC between chronic stroke and healthy subjects, during movements, studies have either shown

no difference of  $\beta$ -CMC between the two groups (Fang et al., 2009) or an increase following stroke (Delcamp et al., 2022a; Fang et al., 2009; Gao et al., 2018). Thus, the central descending drive, transmitted by the corticospinal tract could be impaired by stroke, reflected by higher  $\beta$ -CMC. The motor function of stroke subjects has thus been correlated with the amount of  $\beta$ -CMC (Krauth et al., 2019; von Carlowitz-Ghori et al., 2014) and when this tends towards those of healthy subjects, motor function may be improved (Delcamp et al., 2022a). IMC alteration is also associated with impaired muscles synergies and incomplete motor function (Delcamp et al., 2022b; Houston et al., 2021). Although few studies have investigated the effects of chronic stroke on  $\beta$ -IMC compared to healthy controls, for a agonist-antagonist muscle pair,  $\beta$ -IMC generally appears to be higher in stroke compared to healthy subjects (Becker et al., 2018; Delcamp et al., 2022b; Kitatani et al., 2016) as well as for a muscle pair consisting of two movement antagonist muscles (Becker et al., 2018; Delcamp et al., 2022b). As with  $\beta$ -CMC, when  $\beta$ -IMC approaches physiological values, motor function is improved in stroke subjects (Pierella et al., 2020).

In the literature,  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC may or may not be studied concomitantly. Although CMC and IMC do not appear to be directly associated in healthy subjects (Boonstra et al., 2009; de Vries et al., 2016), these two parameters are often discussed together since they both may reflect central descending drive (Delcamp et al., 2022a; Kamper et al., 2014; Kisiel-Sajewicz et al., 2011; McClelland et al., 2020). However, a possible link between these two variables has never been explored although it would allow to provide elements to better characterize the central descending drive of healthy and stroke subjects. Indeed, the link between a greater central descending drive ( $\beta$ -CMC) and a greater share of common central drive to synergistic muscles ( $\beta$ -IMC) is still unresolved, both in healthy and especially in stroke subjects during anisometric contractions. Answering this question would allow us to better understand the mechanisms of healthy and

impaired motor control and the nature of the alteration of the central drive. Thus, in this study, we want to know whether central-peripheral communication is associated or not to the amount of common central drive and whether this possible relationship may be altered by stroke. Since both  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC are likely to represent central drive, it is possible that in the healthy subjects, when the amount of central-peripheral communication increases,  $\beta$ -IMC also increases, possibly representing the share of common central drive sent to synergist muscles. In stroke subjects there are concomitant changes in  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC in the same direction (Delcamp et al., 2022a, 2022b; Gao et al., 2018; Kamper et al., 2014; Kisiel-Sajewicz et al., 2011), we assume that a positive correlation can also exist between these two variables. Since the motor control of the muscles can vary according to their functional role (Boonstra, 2013), the study was done concomitantly for different muscle-pairs.

### **3. Materials and methods**

#### **a. Participants**

24 chronic stroke subjects (STROKE: 20 males / 4 females; age: 57 years (33-76); Fugl-Meyer score: 40 +/- 11; mean 3 years post-stroke) and 22 healthy control subjects (CONTROL: 10 males / 12 females; age: 50 years (20-73)) were included since 2018 (Table 7.1). Subjects were free of comprehension disorders, neurodegenerative diseases and pain in the upper limb during elbow extension movements. STROKE were able to extend their elbow by at least 20° and were free of botulinum toxin in the elbow flexors for at least 4 months. Subjects were included in different protocols which took place at the University Hospital of Toulouse and which were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki with the written informed consent of subjects at their entry into the protocol. Five stroke subjects and nine healthy control subjects were

included in a study approved by the Research Ethics Committee of Toulouse University Hospitals (No. 07-0716). 18 stroke subjects were included in a routine care protocol (No. ID-RCB: 2017-A01616-47) and one stroke subject and 13 healthy control subjects in an interventional protocol (No. ID-RCB: 2018-000941-38).

**Tableau 7.1 | Detailed demographics and clinical of participants.**

Subjects	Sex	Age (years)	Time Since Stroke (months)	EmNSA /64	Upper limb Fugl Meyer /66	Stroke type	Stroke side, location
<b>Controls (n = 22)</b>	<b>10M/12F</b>	<b>50 (20-73)</b>	/	/	/		
<b>Stroke subjects</b>	<b>20M/4F</b>	<b>57 (33-76)</b>	<b>38±50</b>	<b>48±14</b>	<b>40±11</b>		
<b>1</b>	M	61	51	27	38	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>2</b>	M	59	18	60	46	Hemorrhagic	Right, subcortical territories of MCA
<b>3</b>	F	69	19	50	44	Ischemic	Right, Pons (paramedian)
<b>4</b>	M	65	75	50	32	Hemorrhagic	Left, basal ganglia and internal capsule
<b>5</b>	M	50	30	60	42	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>6</b>	M	57	14	61	45	Ischemic	Left, posterior limb of the internal capsule
<b>7</b>	M	75	26	56	26	Ischemic	Left, cortical and subcortical territories of MCA
<b>8</b>	M	48	8	33	49	Ischemic	Left, cortical and subcortical territories of MCA
<b>9</b>	M	65	116	54	30	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>10</b>	M	49	13	62	53	Ischemic	Predominant right, Pons (paramedian)
<b>11</b>	F	33	9	63	45	Ischemic	Predominant left, Pons and middle cerebellar peduncles
<b>12</b>	F	34	12	48	21	Ischemic	Left, subcortical territories of MCA
<b>13</b>	M	57	18	52	41	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>14</b>	M	56	34	26	29	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>15</b>	M	76	12	60	50	Ischemic	Left, subcortical territories of MCA and hippocampus uncus
<b>16</b>	M	74	34	58	23	Ischemic	Right, Pons (paramedian)
<b>17</b>	M	67	6	63	47	Ischemic	Left, internal capsule
<b>18</b>	M	43	15	24	46	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>19</b>	M	72	43	39	36	Hemorrhagic	Right, thalamus
<b>20</b>	M	41	15	41	58	Ischemic	Right, subcortical territories of MCA
<b>21</b>	M	52	36	64	41	Ischemic	Left, internal capsule
<b>22</b>	M	54	12	23	27	Hemorrhagic	Right, internal capsule and thalamus
<b>23</b>	F	39	52	64	63	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA
<b>24</b>	M	54	27	35	47	Ischemic	Right, cortical and subcortical territories of MCA

## **b. Procedure**

As previously described in details (Delcamp et al., 2022a), participants were seated in front of a table with 80° shoulder flexion and 90° internal rotation. They performed two randomized sets of ten self-paces active elbow extensions for each limb. Each elbow extension movement were following to an elbow flexion to reach the initial position and each movement were separated by a rest period ranging from 8 to 15 seconds.

During movements, kinematic, electromyographic and electroencephalographic activity were recorded respectively at 125Hz (system OptiTrack; NaturalPoint Inc., Corvallis, OR, USA), 1000 Hz (system OptiTrack; NaturalPoint Inc., Corvallis, OR, USA) and 1024Hz (64-electrodes cap; BioSemi instrumentation, Amsterdam, The Netherlands) (Pivik et al., 1993).

The muscle activity recorded was that of the triceps brachii (TB) as the main elbow extensor and the biceps brachii (BB) and brachioradialis (BR) as the main elbow flexors (Staudenmann & Taube, 2015). A verification procedure was performed to limit crosstalk among muscles.

## **c. Data analysis**

### **• *Pre-Processing***

Kinematic continuous data were low-pass filtered at 6 Hz. The detection of elbow extensions was done with a threshold of 0.01°/s on the angular velocity data. Electromyographic continuous data were 3-100 Hz band-pass and 49-51 Hz band-stop filtered (Delcamp et al., 2022a; Krauth et al., 2019). Electroencephalographic continuous data were 0.5-100Hz band-pass and 49-51 Hz band-stop filtered (Delorme & Makeig, 2004) and preprocessed with the Automagic toolbox ‘clean\_rawdata’ pipeline (with default setting) (Pedroni et al., 2019). This procedure allows to:

- œ Reject the bad channel without variation in amplitude for at least 5 consecutive seconds and raw channels that have an amplitude at least 4 times greater than the mean standard deviation of the scalp and channels that do not correlate with the other channel.
- œ Interpolate the rejected channels using the `eeg_interp` function.
- œ Interpolate time windows with artefacts using the « artifact subspace reconstruction method».
- œ Remove the independent components by subtracting them from the signal using the “multiple artifact rejection algorithm”.

Then, signal was re-referenced by a Laplacian filter to improve the signal-to-noise ratio (Perrin et al., 1989).

- *Data processing*

For each subject, the continuous electromyographic and electroencephalographic data were segmented three seconds before and after each elbow extension and CMC and IMC were calculated in time-frequency domain using Morlet wavelet approach introduced by Bigot et al. (Bigot et al., 2011) using *WavCrossSpec* software with the following steps:

1: After epoching each continuous electrophysiological signal of interest 3 s before and 3 s after each movement and normalized them to account for inter-movement time variability (Fauvet et al., 2019), the auto-spectra of each electroencephalographic and electromyographic signal was calculated. The parameters ‘nvoice’ (scale resolution of wavelets), ‘J1’ (number of scales), and ‘wavenumber’ (Morlet mother wavelet parameter) were respectively seted to 7, 50, and 10 to yield accurate identification of oscillatory activity in the 0.23 Hz to 79.97 Hz frequency range in 0.23

steps. These parameters set the time-frequency precision compromise to a 0.1 s – 3 Hz precision window within the  $\beta$  (13–31 Hz) frequency band.

2: For each subject, the auto-spectrum obtained for the 20 movements were averaged to obtain an average auto-spectrum of the 20 movements for the EEG and EMG activity of each subjects (Figure 7.1.B).

3: The cross-spectrum between each interest signals were calculated (Figure 7.1.C).

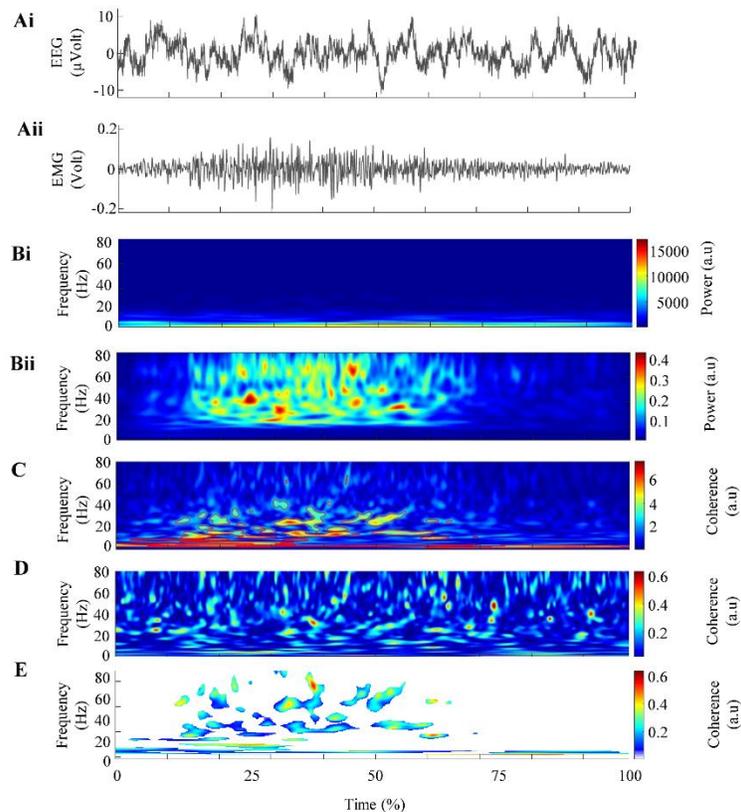
4: CMC and IMC were calculated by normalizing the cross-spectrum by the product of the auto-spectrum as follows for an example on CMC calculation (Figure 7.1.D):

$$R^2_{EMG/EEG}(\omega, u) = \frac{|S_{EMG/EEG}(\omega, u)|^2}{S_{EMG}(\omega, u)S_{EEG}(\omega, u)'}$$

where  $S_{EMG/EEG}(\omega, u)$  is the wavelet cross-spectrum between an EMG and an EEG time series at frequency  $\omega$  and time  $u$ ;  $S_{EMG}(\omega, u)$  and  $S_{EEG}(\omega, u)$  are wavelet auto-spectra of EMG and EEG time series at frequency  $\omega$  and time  $u$ .

5: The significant coherence map was calculated using a binary mask of significance determined from the cross spectrum and then applied to the coherence map to avoid retaining false positive coherence values (Figure 7.1.E).

To satisfy theoretical arguments regarding the calculation of coherence measures and to avoid subsequent inconsistencies in such results, the electromyographic signals have not been rectified (Bigot et al., 2011; McClelland et al., 2012).



**Figure 7.1 Description of the different steps involved in the calculation of coherences**

Panel Ai represents the electroencephalographic activity of the C3 electrode (left) and Panel Aii, the electromyographic activity of the brachioradialis muscle (right) typical of a healthy subject ( $n = 1$ ). Panels Bi and Bii represent the average auto-spectrum calculated from the respective electrophysiologic signals. Panel C represents the cross-spectrum and the red contours identify the areas in the time–frequency plane where the correlation between the electrophysiologic signals is significant. Panel D represents the wavelet magnitude-squared coherence between the two electrophysiologic time series. Panel E represents the wavelet magnitude-squared coherence where the correlation between the electrophysiologic signals is significant. For the calculation of intermuscular coherence, the processing steps are identical but with the input data in A being an electromyographic signal (for an illustration, see Charissou et al., Figure 1).

- **Corticomuscular coherence:** The CMC analysis was carried out on ipsilesional motor cortex (C3 or C4) and on the 8 surrounding electrodes cluster (e.g. for C3: FC5, FC3, FC1, C5, C1, CP5, CP3, CP1). Then, in the ‘beta’ ( $\beta$ , 13-31 Hz) frequency band and in a time window

of 200 ms before the velocity peak, the maximal CMC values among this nine-electrode cluster were computed for each time frame and frequency bin to calculate the volume under the significant area of this new coherence map (Bigot et al., 2011). CMC data from the paretic limb of eleven post-stroke subjects and the non-dominant limb of nine control subjects were already exploited in a previous study (Delcamp et al., 2022a). However, in the current study, data from fourteen post-stroke subjects and thirteen control subjects were added. For all of these participants, data from the non-dominant limb of post-stroke subjects and dominant limb of control subjects were added.

- **Intermuscular coherence:** The IMC was calculated for both the TB-BR (as synergistic and agonist/antagonist muscle pair) and between the BB-BR (as synergistic and antagonist muscle pair) and quantified in the ‘beta’ frequency band and in the 200ms window before the velocity peak as the volume under the significant areas (Bigot et al., 2011). IMC data of post-stroke and control subjects included in this study were used in a previous study (Delcamp et al., 2022b). However, the treatment of the non-dominant limb of control subjects was added to the current study.

The location of the time window was intended to limit the incorporation of feedback (e.g. information on body segment positions in space) into the quantification CMC (Wagner et al., 2008), while the size of the window was optimized to reduce the variation in the elbow range of motion to reduce its potential effect on subject coherence (Piitulainen et al., 2015). The variables were studied for the paretic and non-paretic limbs of STROKE and for the dominant and non-dominant limbs of CONTROL: IMC of the BB-BR muscle pair and the average of the  $\beta$ -CMC of the BB and the BR muscles as well as the IMC of the TB-BR muscle pair and the average of the  $\beta$ -CMC of the TB and BR muscles.

#### **d. Statistical analysis**

Different variables can be directly related to  $\beta$ -CMC or  $\beta$ -IMC: age (Bayram et al., 2015; Graziadio et al., 2010), motor function (Delcamp et al., 2022a; Houston et al., 2021; Krauth et al., 2019; von Carlowitz-Ghori et al., 2014) represented by antagonist co-contraction and coherence quantification parameters such as the average elbow angle and velocity during the quantification window (Becker et al., 2018; Delcamp et al., 2022b).

To consider these co-variables, partial correlations were performed between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC for each muscle pair and limb of STROKE and CONTROL with the following co-variables: subjects' age at protocol inclusion, level of antagonist muscle co-contraction (calculated by normalizing flexor muscle activity during elbow extension movements by their maximal activity during maximal voluntary contraction) (Delcamp et al., 2022a), the average elbow angle and velocity in the 200ms quantification window of coherence. Since the non-normality of residuals distribution of the model (visual assessment and Shapiro-Wilk test), partial Spearman rank correlations were performed.

To compare the correlation between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC of STROKE with that of CONTROL, a comparison of the Rho's via Fisher transformations was performed between the paretic limb of STROKE and the dominant limb of CONTROL as well as between the non-paretic limb of STROKE and the dominant limb of CONTROL (for both muscle pairs) (R. A. Fisher et al., 1990).

The alpha risk threshold was set at 0.05. To controlling the false discovery rate, Benjamini-Hochberg procedure was performed and the critical p-value were calculated for each correlation and reported in the Table 7.2 and Table 7.3 (Benjamini & Hochberg, 1995).

**Tableau 7.2 | Partial correlations results**

For stroke and control subjects for each of their two upper-limbs and for the muscle pair biceps brachii-brachioradialis (BB-BR) and triceps brachii-brachioradialis (TB-BR). The asterisks represent the tests that are significant regarding the Benjamini-Hochberg critical p-value

Group	Limb	Muscle pair for IMC	Rho	CI 95%	p-value	Benjamini-Hochberg critical p-value
Stroke subjects	Paretic	BB-BR	0.50	[0.10:0.78]	0.022*	0.025
		TB-BR	0.72	[0.36:0.91]	<.001*	0.006
	Non-paretic	BB-BR	0.78	[0.48:0.91]	<.001*	0.013
		TB-BR	0.59	[0.20:0.86]	0.005*	0.019
Control subjects	Non-dominant	BB-BR	0.35	[-0.21:0.68]	0.14	0.038
		TB-BR	0.57	[-0.27:0.90]	0.10	0.031
	Dominant	BB-BR	0.12	[-0.48:0.61]	0.63	0.044
		TB-BR	0.06	[-0.36:0.61]	0.82	0.05

**Tableau 7.3 | Correlation comparisons**

between the paretic limb of STROKE and the dominant limb of CONTROL and between the non-paretic limb of STROKE and the dominant limb of CONTROL for the muscle pair biceps brachii-brachioradialis (BB-BR) and triceps brachii-brachioradialis (TB-BR). The asterisks represent the tests that are significant regarding the Benjamini-Hochberg critical p-value

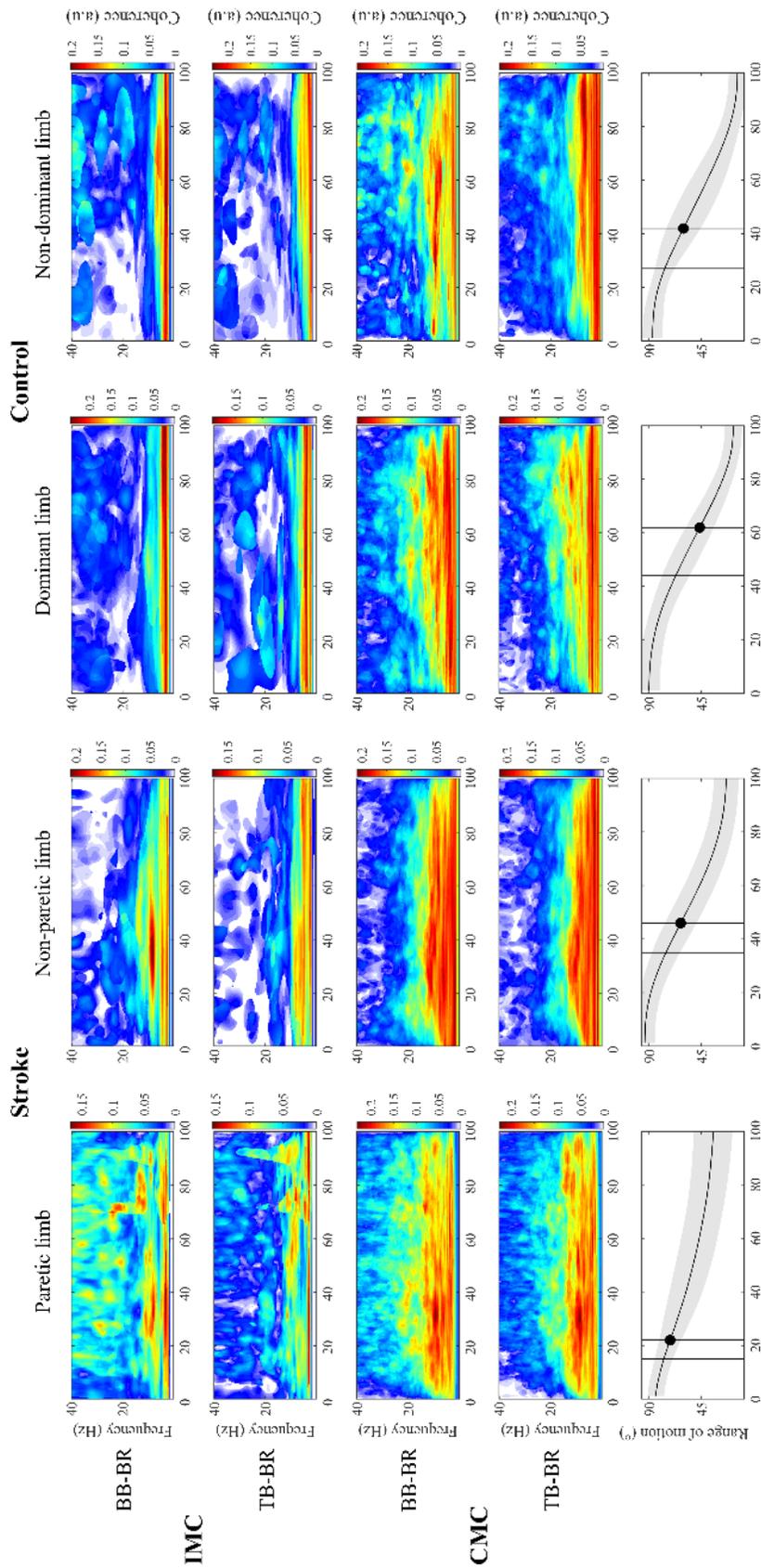
Comparison	Muscle pair for IMC	Cohen q	p-value	Fisher z	Benjamini-Hochberg critical p-value
Paretic vs. Dominant	BB-BR	0.429	0.088	1.354	0.05
	TB-BR	0.848	0.004*	2.677	0.025
Non-paretic vs. Dominant	BB-BR	0.925	0.002*	2.921	0.012
	TB-BR	0.618	0.026*	1.95	0.375

### e. Data availability

The data that support the findings of this study are the property of the University Hospital of Toulouse and may be available from D. Gasq upon reasonable request.

## 4. Results

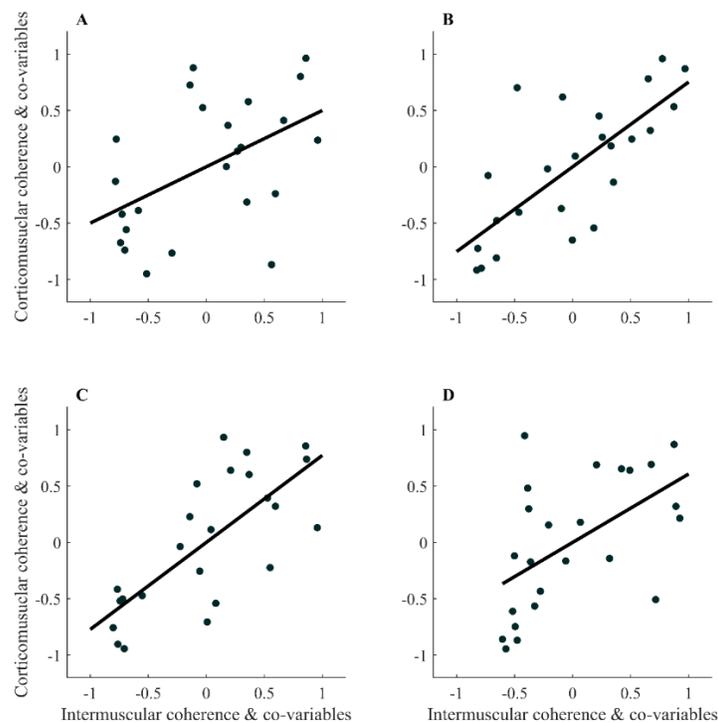
For STROKE and CONTROL ,  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC were significantly present (see Figure 7.2 for data representation). For a detailed analysis of the differences in CMC and IMC between stroke and control subjects, please refer to Delcamp et al. (2022a; 2022b) (Delcamp et al., 2022a, 2022b). Please note that an overview of i) coherence power spectra and ii) topographic representation of corticomuscular coherence for control and stroke subjects are provided in *Supplementary Material* (Supplementary Figures 1 and 2).



**Figure 7.2 | Mean coherence maps**

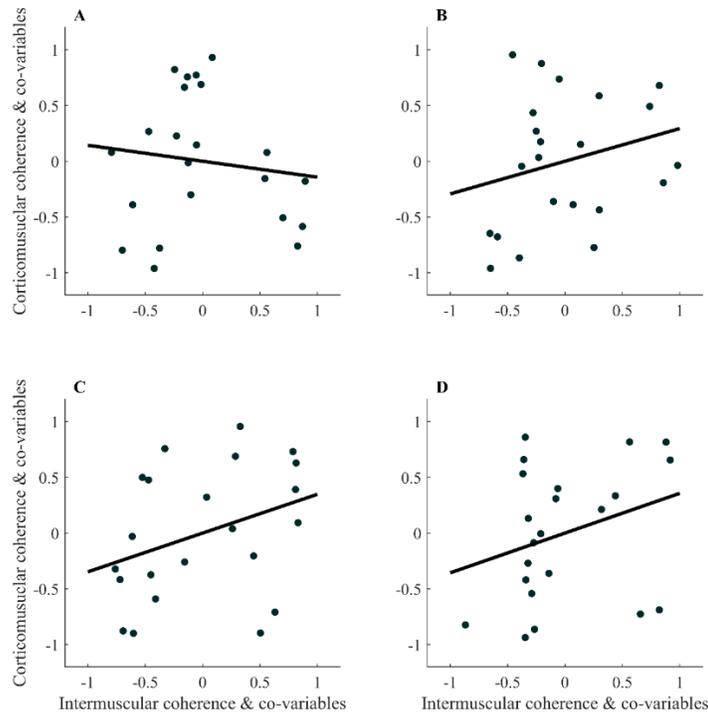
For the paretic limb (**first row**) and non-paretic limb (**second row**) of stroke subjects ( $n=24$ ) and the dominant limb (**third row**) and non-dominant limb (**fourth row**) of control subjects ( $n=22$ ). Intermuscular coherence (IMC) is represented for the biceps brachii – brachioradialis (BB-BR) (**first line**) and triceps brachii – brachioradialis (TB-BR) (**second line**) muscle pairs. The mean corticomuscular coherence (CMC) is represented between the biceps brachii and brachioradialis muscles (BB-BR) (**third line**) and triceps brachii and brachioradialis muscles (TB-BR) (**fourth line**) (**fourth line**). Please refer to Delcamp et al. (2022a; 2022b) for our previous investigation of the differences in CMC and IMC between stroke and control subjects. In the **last line**, the mean active range of motion during the movement is plotted with the standard deviation. The dot represents the velocity peak and the vertical lines the temporal quantification window.

For both muscle pairs (BB-BR and TB-BR) of both limbs of STROKE (paretic and non-  
paretic), significant linear relationships were found between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC (Rho > 0.50; CI  
95% = [0.10:0.78]; p-value < 0.022; Figure 7.3; Table 7.2), whereas no significant relationship was  
found between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC in CONTROL (Rho < 0.57; CI 95% = [-0.27:0.90]; p-value >  
0.10; Figure 7.4; Table 7.2).



**Figure 7.3 | Partial rank spearman correlation plot**

For corticomuscular and intermuscular coherence for stroke subjects for the biceps brachii -  
brachioradialis (Rho = 0.50 [0.10:0.78]; p-value = 0.022\*) (A) and triceps brachii - brachioradialis  
muscle pairs (Rho = 0.72 [0.36:0.91]; p-value = <.001\*) (B) of their paretic limb and the biceps  
brachii – brachioradialis (Rho = 0.78 [0.48:0.91]; p-value = <.001\*) (C) and triceps brachii-  
brachioradialis muscle pairs (Rho = 0.59 [0.20:0.86]; p-value = 0.005\*) (D) for their non-paretic  
limb. The data plotted are the residuals of the spearman rank correlation performed between:  
intermuscular coherence and the co-variables, and corticomuscular coherence and the co-variables.



**Figure 7.4 | Partial rank spearman correlation plot**

For corticomuscular and intermuscular coherence for control subjects for the biceps brachii - brachioradialis ( $Rho = 0.12 [-0.48:0.61]$ ;  $p\text{-value} = 0.63$ ) (A) and triceps brachii - brachioradialis muscle pairs ( $Rho = 0.06 [-0.36:0.61]$ ;  $p\text{-value} = 0.82$ ) (B) of their dominant limb and the biceps brachii - brachioradialis ( $Rho = 0.35 [-0.21:0.68]$ ;  $p\text{-value} = 0.14$ ) (C) and triceps brachii - brachioradialis muscle pairs ( $Rho = 0.57 [-0.27:0.90]$ ;  $p\text{-value} = 0.10$ ) (D) for their non-dominant limb. The data plotted are the residuals of the spearman rank correlation performed between: intermuscular coherence and the co-variables, and corticomuscular coherence and the co-variables.

Comparison of the correlations between  $\beta\text{-CMC}$  and  $\beta\text{-IMC}$  revealed a significantly higher correlation for both muscle pairs of the non-paretic limb of STROKE compared to CONTROL (Fisher  $z > 1.95$ ; Cohen  $q > 0.618$ ;  $p\text{-value} < 0.026$ ; Table 7.3). For the paretic limb of STROKE, the correlation for the TB-BR muscle pair is significantly higher than that of CONTROL (Fisher  $z = 2.677$ ; Cohen  $q = 0.848$ ;  $p\text{-value} = 0.004$ ; Table 7.2), while that for the BB-BR muscle pair tends to be different (Fisher  $z = 1.354$ ; Cohen  $q = 0.429$ ;  $p\text{-value} = 0.088$ ; Table 7.3).

## 5. Discussion

This work reveals a significant relationship between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC only for STROKE for both their paretic and non-paretic limbs and for agonist-antagonist and antagonist-antagonist muscle pairs. This correlation was significantly higher for both paretic and non-paretic limbs of STROKE compared to CONTROL. These results are consistent with a part of literature in stroke subjects where corticomuscular and intermuscular coherence are modified in the same way for the paretic limb (Delcamp et al., 2022a, 2022b; Gao et al., 2018; Krauth et al., 2019).

In CONTROL, the absence of correlation between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC allows to assume that the regulation of corticomuscular communication is less linked to the regulation of intermuscular communication during movements, neither for muscle pairs of agonist-antagonist muscles or antagonist-antagonist muscles nor for the dominant or the non-dominant limb. Thus, the intensity of central-peripheral communication is not directly related to the amount of common central drive directed to the muscles. These results are in agreement with previous work studying CMC and IMC during bimanual isometric contractions in healthy subjects (Boonstra et al., 2009; de Vries et al., 2016) which already suggested that IMC is not associated with CMC as it may represent something other than a central descending drive.

The correlations between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC for the paretic limb of stroke subjects shows that stroke subjects with more corticomuscular communication also have more intermuscular communication. In other words, the greater the central-peripheral communication, the more it is common to the synergistic muscles. This simplification of motor control already mentioned in the literature (Houston et al., 2021), appears then in the co-modulation of central-peripheral and intermuscular communication. This phenomenon may be explained by a cortical and a spinal hypothesis. Stroke alters the cortical activity of the injured hemisphere (Pichiorri et al., 2018; Ray

et al., 2017; Rossiter, Davis, et al., 2014) and thus the nature of the central descending drive ( $\beta$ -CMC) (Delcamp et al., 2022a; Krauth et al., 2019) as well as the amount of common central drive sent to the synergist muscles ( $\beta$ -IMC) (Delcamp et al., 2022b; Kisiel-Sajewicz et al., 2011; Kitatani et al., 2016).  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC could thus be co-modulated by this cortical alteration. Stroke also alters spinal inhibition mechanisms (Delwaide & Oliver, 1988; Katz, 1999) that may act as a filter on  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC (Glories et al., 2021). These filters altered by stroke would act in the same way on the central descending drive and on the common central descending drive which could lead to co-modulated  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC. The main hypotheses presented above do not prevent us from making a complementary hypothesis according to which the increased afferents of the paretic limb could contribute to the correlation existing between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC since it is known that afferents can influence the  $\beta$ -CMC (Conway et al., 1995) and  $\beta$ -IMC (R. J. Fisher et al., 2002; McManus et al., 2016).

Concerning the non-paretic limb of stroke patients, the observed correlation is in agreement with the literature where CMC and IMC are also altered in the non-paretic limb (Kitatani et al., 2016; Rossiter et al., 2013; von Carlowitz-Ghori et al., 2014). In order to explain the correlation between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC observed in the non-paretic limb, the same hypotheses as those outlined for the paretic limb can be evoked. Indeed, following stroke, the activity of the contralesional hemisphere is increased due to the decrease in interhemispheric inhibition of the injured hemisphere on the contralesional one (Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016). This increase in cortical activity could then lead to a similar modulation of the central descending drive as well as of the common central drive to the synergic muscles. Spinal inhibition mechanisms may also be altered in the non-paretic hemibody (Chaco et al., 1984), which may act as a filter (Glories et al., 2021) also co-modulating the  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC.

The above results on the co-modulation of  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC in stroke subjects when compared to control subjects, allow us to discuss the impact of stroke on the simplified communication mechanisms to and between muscles of the paretic limb, which appear indistinguishable from the functional role of the muscles. In sum, regardless of pre-stroke handedness which does not seem to influence coherence magnitude (L'Abbate et al., 2022), this work highlights a link between  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC for stroke patients, and suggests that the regulatory mechanisms of the neuromuscular communication network (where  $\beta$ -CMC and  $\beta$ -IMC are proportionally modulated) can be qualified as simplified. Given the relatively small sample size of this study, as well as the inclusion of stroke subjects with encephalic lesions of various locations (but altering the motor function of the upper limb), any generalization of these results must be made with caution. Anyway, these results suggest a new way of understanding the plasticity of the neuromuscular system of stroke subjects, with a simplification that seems to take place to allow movement despite the damage caused by stroke.

## **6. Acknowledgements**

We would like to acknowledge the contribution of Dr. Maxime Fauvet for the methodology on which this article is based.

## **7. Funding**

No funding was received towards this work.

## **8. Competing interests**

The authors report no competing interests.

## 9. Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain communication* online.

## 10. Synthèse

Dans cette troisième contribution expérimentale, les corrélations partielles effectuées entre l'IMC et la CMC des deux paires de muscles (BB-BR et TB-BR) ont mis en évidence un lien significatif et positif au niveau des membres, parétique et non-parétique, des sujets post-AVC mais pas au niveau des membres des sujets sains.

Deux hypothèses majeures pourraient expliquer l'effet de l'AVC sur cette co-régulation de la CMC et de l'IMC du membre parétique des sujets post-AVC. (1) La simplification du contrôle moteur déjà mentionnée dans la deuxième contribution expérimentale (avec un pilotage des muscles plus global) est observée de manière concomitante à une communication centrale-périphérique accrue. Ainsi, le contrôle moteur pourrait être plus globalement simplifié suite à un AVC où la quantité de communication centrale-périphérique est associée à la quantité de commande centrale commune. (2) Au niveau spinal, que l'inhibition récurrente soit diminuée (Mazzocchio, 1997) ou augmentée (Chaco et al., 1984; Katz, 1999) par l'AVC, elle semble agir comme un filtre sur la CMC (Glories & Duclay, 2023; Williams & Baker, 2009) et potentiellement aussi sur l'IMC puisqu'elle reflète la commande centrale descendante commune aux muscles synergistes et passant par les boucles de régulation spinale. Ce filtre, une fois altéré par l'AVC, pourrait alors co-réguler ces deux mesures et expliquer cette corrélation présente uniquement chez les sujets post-AVC.

Concernant la corrélation entre la CMC et l'IMC des muscles du membre non-parétique des sujets post-AVC, les mêmes hypothèses exposées ci-dessus pourraient expliquer cette

corrélation pour ce membre qui ne présente pas d'altération de la fonction motrice. En effet la réorganisation corticale et spinale consécutive à l'AVC peut être bilatérale (Chaco et al., 1984; Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016), ainsi, une simplification du contrôle moteur du membre non-parétique pourrait aussi avoir lieu.

## **11. Discussion additionnelle**

Corréler la CMC avec l'IMC de mêmes muscles a soulevé des questionnements d'ordre méthodologiques : peut-on corréler deux mesures calculées à partir d'un paramètre commun ? Le fait que la CMC et l'IMC partagent les mêmes signaux EMG, ne va-t-il pas artificiellement entraîner une corrélation entre la CMC et l'IMC ? Pour éviter ce phénomène, nous avons choisi précautionneusement les co-variables pouvant influencer la CMC et l'IMC. Ainsi, puisque l'angle, la vitesse moyenne de la fenêtre de quantification de la cohérence (Becker et al., 2018) mais aussi l'âge (Bayram et al., 2015; Graziadio et al., 2010) et la fonction motrice (Delcamp et al., 2022b; Houston et al., 2021; Krauth et al., 2019) peuvent influencer la CMC et l'IMC, toutes ces co-variables ont été intégrées dans les corrélations partielles. De plus, puisqu'en contrôlant ces co-variables, des corrélations n'apparaissent pas chez les sujets sains, cela suggère que des variables influençant fortement et dans le même sens la CMC et l'IMC n'ont probablement pas été omises dans ces analyses.

## **Partie 4. Discussion générale**

---

# Chapitre 8. Discussion des principaux résultats

---

## 1. Effets de l'AVC sur les communications au sein du système neuromusculaire

Dans un premier temps, nous avons étudié l'altération de la communication au sein du système neuromusculaire suite à un AVC, par l'intermédiaire d'une analyse de cohérence corticomusculaire (CMC) et intermusculaire (IMC).

L'originalité du traitement de cette problématique réside dans l'exploration des effets de l'AVC sur la CMC et l'IMC lors de mouvements anisométriques et écologiques. De plus, l'échantillon final de cette thèse est composé de 30 sujets post-AVC et 24 sujets sains, plaçant nos contributions, parmi celles portant sur les effets de l'AVC chronique sur la cohérence, qui présentent l'échantillon le plus élevé dans la littérature. Enfin, explorer un lien entre la CMC et l'IMC de sujets sains ou de sujets post-AVC est également une originalité permettant de mieux comprendre le contrôle de la motricité saine et altérée.

A été mise en évidence de manière générale, une augmentation de la CMC et de l'IMC des sujets post-AVC en phase chronique comparativement à des sujets sains pour l'ensemble des muscles et paires de muscles étudié. D'une part, nos travaux nous permettent de confirmer que l'AVC augmente la CMC des muscles antagonistes en contraction excentrique (Gao et al., 2018) mais ne permettent pas de conclure quant aux effets de l'AVC sur la CMC de muscles agonistes en contraction concentrique. D'autre part, nos travaux confirment également que l'AVC augmente l'IMC d'une paire de muscles antagoniste-antagoniste (Becker et al., 2018) et agoniste-antagoniste (Becker et al., 2018; Kitatani et al., 2016). Les interactions centrales-périphériques seraient ainsi plus importantes et la communication pourrait être considérée comme simplifiée dans le sens où le

pilotage des muscles synergistes serait plus global. Cette simplification du contrôle des muscles antagonistes chez les sujets post-AVC pourrait être favorable à la fonction motrice puisque nous avons également observé que l'IMC était négativement corrélée à la co-contraction des muscles antagonistes pendant des mouvements d'extension du coude. L'AVC semble également entraîner une co-régulation de la CMC et de l'IMC, mise en évidence par des corrélations significatives entre ces deux variables, uniquement chez les sujets post-AVC.

Ces éléments, déjà discutés dans les contributions expérimentales et en discussion additionnelle, mettent en évidence que l'AVC entraîne une modification de la communication au sein du système neuromusculaire et suggèrent l'implication de mécanismes adaptatifs spinaux, corticaux, ou de stratégies de communication adaptatives mises en place afin de permettre un maintien du contrôle de la motricité. Bien que des modifications corticales ou musculaires supplémentaires pourraient être explorées à l'aide des données EEG et EMG enregistrées dans le cadre de cette thèse, aucune mesure spinale n'a été réalisée. Il serait donc particulièrement intéressant en termes de perspectives de compléter nos résultats par une analyse conjointe des mécanismes spinaux afin de valider ou d'infirmer certaines de nos hypothèses.

## **2. Effets d'un traitement associant toxine botulique et rééducation sur la communication au sein du système neuromusculaire**

La deuxième problématique à laquelle nous avons souhaité répondre concerne les effets d'un traitement associant TBA et rééducation sur la communication du système neuromusculaire. Cette problématique est originale puisque les effets d'un tel traitement n'avaient jamais été explorés, ni sur la CMC, ni sur l'IMC. Bien que les analyses complémentaires (Annexe 1) aient nuancé les effets de l'AVC et de ce traitement sur la CMC, ce dernier semble induire une

normalisation de la CMC des sujets post-AVC pour le muscle agoniste et les muscles antagonistes (injectés) sur le long terme ( $\approx 20$  semaines). Concernant l'IMC, les analyses complémentaires (Annexe 2) n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement sur cette variable.

Il est intéressant de discuter conjointement du fait que la TBA semble diminuer la CMC en la normalisant mais ne semble pas avoir d'effet sur l'IMC. Pendant la période d'efficacité de la TBA, deux hypothèses pouvant expliquer les effets de ce traitement sur la CMC ont été abordées dans la première contribution expérimentale. Il s'agissait d'une potentielle diminution des afférences et/ou des efférences liée à la présence chimique de la TBA au niveau de la jonction neuro-musculaire des motoneurones *alpha* et *gamma*. Tout d'abord, il a été montré que les afférences pouvaient aussi modifier l'IMC. Cependant, puisque ce traitement ne modifie pas l'IMC, il est possible que la contribution des afférences à l'IMC soit moindre que la contribution des afférences à la CMC. Il est également possible que la modification des afférences ne soit pas à l'origine de la normalisation de la CMC. Ensuite, concernant les efférences, le fait que la TBA ne diminue pas l'IMC pourrait suggérer qu'une diminution chimique de la transmission des efférences aux fibres musculaires ne diminue pas la part de commande centrale commune destinée à ces fibres. De plus, la normalisation de l'activité corticale qui pourrait apparaître dès la première injection de TBA (Chalard, Amarantini, Cormier, et al., 2020) ne semble pas non plus être impliquée dans la modulation de l'IMC. Nous n'avons pas étudié la dernière visite des sujets post-AVC (cf. Annexe 2) afin de privilégier la conservation d'une taille d'échantillon importante. De ce fait, nous n'avons pas le recul nécessaire afin d'aborder l'hypothèse liée à l'atrophie musculaire suite aux injections répétées de TBA (Šoštarić et al., 2022) qui entraîne une diminution de la quantité d'afférences des muscles localement traités.

Le fait que le traitement entraîne une normalisation de la CMC mais ne semble pas influencer l'IMC est particulièrement intéressant. Effectivement, l'augmentation de l'IMC consécutive à l'AVC est associée à une meilleure fonction motrice. Dans ce sens, le fait qu'un traitement améliorant la fonction motrice des sujets post-AVC n'entraîne pas de normalisation de l'IMC est cohérent. L'amélioration de la fonction motrice passerait donc davantage, soit par une action sur la CMC, soit par des mécanismes dont la modulation serait reflétée par une normalisation de la CMC.

Cette discussion est néanmoins à nuancer puisque les sujets inclus dans la première et la deuxième contribution expérimentale ne sont qu'en partie les mêmes et que la taille de l'échantillon est également différente.

### **3. Un effet de la vitesse sur la cohérence ?**

L'AVC, ainsi qu'un traitement associant TBA et rééducation, sont susceptibles de modifier la CMC et/ou l'IMC. Cependant, il existe aussi des paramètres intrinsèques au mouvement qui pourraient influencer ces deux variables.

Une étude utilisant de l'EEG intra-cortical a observé une augmentation de la fréquence de décharge au niveau du cortex moteur lors d'une augmentation de la vitesse du mouvement chez des macaques (Stark et al., 2007). D'autres études, utilisant notamment de l'imagerie à résonance magnétique, ont aussi mis en évidence un lien entre l'activité corticale et la vitesse du mouvement qui varie en fonction des aires observées et des mouvements réalisés (Churchland et al., 2006; Lindberg et al., 2009; Moran & Schwartz, 1999; Shirinbayan et al., 2019). Au niveau spinal, des études ont mis en évidence qu'une augmentation de la vitesse entraînait une augmentation de l'inhibition spinale lors de contractions excentriques sous-maximales (Romanò & Schieppati,

1987) et maximales (Duclay et al., 2009) et une diminution de l'inhibition spinale lors de contractions concentriques sous-maximales (Romanò & Schieppati, 1987). Enfin, au niveau musculaire, lorsque la vitesse du mouvement augmente, la quantité d'activité musculaire augmente également (Romanò & Schieppati, 1987; Zhang et al., 2020), tout comme la fréquence de décharge des unités motrices (Bawa & Calancie, 1983; Edström & Grimby, 1986) et la co-contraction des muscles antagonistes (Lestienne, 1979; Osternig et al., 1986). Un effet de la vitesse sur l'activité corticale, spinale et musculaire pourrait entraîner une modification de la communication au sein du système neuromusculaire. Cependant, bien que des auteurs suggèrent un effet de la vitesse sur la CMC (Kasuga et al., 2018) et l'IMC (Becker et al., 2018) lors de contractions anisométriques, à notre connaissance, personne n'a étudié cet effet.

En plus des éléments présentés ci-dessus, nous avons observé un effet de la vitesse sur la CMC dans l'Annexe 1. Nous avons donc souhaité explorer de manière préliminaire les effets de la vitesse angulaire d'un mouvement sur la CMC et l'IMC de sujets sains. Ainsi, une analyse a été effectuée sur les mouvements d'extension du coude de sujets sains, réalisés à vitesse spontanée et maximale (Annexe 3). Ont été mis en évidence un effet de la vitesse angulaire sur la CMC et une tendance concernant l'IMC. La CMC était diminuée suite à une augmentation de la vitesse alors que l'IMC tendait à augmenter. Une discussion détaillée de ces résultats est présente en Annexe 3. Brièvement, une diminution de la CMC avec une augmentation de la vitesse pourrait s'expliquer par une modification du contrôle moteur qui opérerait davantage en boucle ouverte (lorsque le mouvement est réalisé à vitesse maximale), diminuant les afférences et donc la CMC (Desmedt & Godaux, 1979). Une potentielle augmentation de l'IMC avec celle de la vitesse pourrait être la conséquence d'une augmentation de la diaphonie ou d'un pilotage des muscles plus commun lorsque la vitesse augmente (De Luca & Erim, 2002).

A posteriori, ces résultats renforcent l'intérêt d'intégrer la vitesse comme co-variable dans les différentes ANCOVAs réalisées dans le cadre de cette thèse et relèvent donc une limite importante à la première contribution expérimentale pour laquelle la vitesse n'a pas pu être contrôlée. Cependant, en intégrant la vitesse comme co-variable dans les ANCOVAs réalisée en Annexe 1, afin d'étudier les effets de l'AVC sur la CMC d'un plus large échantillon de sujets, la vitesse présentait un effet significatif sur la CMC. Même si la vitesse moyenne de la fenêtre de quantification de la CMC de la première contribution expérimentale n'était pas significativement différente entre les groupes ou les visites, il est possible que l'implication de cette variable ait contribué à l'observation d'un effet de l'AVC et du traitement sur la CMC. Effectivement, selon l'Annexe 3, une vitesse plus élevée entraînerait une diminution de CMC, ce qui est le cas pour les sujets contrôles qui font le mouvement plus rapidement que les sujets post-AVC. Il semblerait également possible que la vitesse du mouvement augmentée par l'amélioration de la fonction motrice des sujets post-AVC entraîne artificiellement une diminution de la CMC pendant la période d'efficacité de la TBA ou à distance du traitement. Cependant, puisque les échantillons entre la première contribution expérimentale et l'Annexe 1 ne sont pas les mêmes, discuter d'une « disparition » d'un effet entre deux analyses statistiques différentes est délicat.

# Chapitre 9. Discussion méthodologique

---

## 1. Un groupe hétérogène de sujets

Les sujets post-AVC présentent une divergence d'altération de la fonction motrice, du site de la lésion et de délai post-AVC. Afin d'étudier l'influence de ces paramètres sur la CMC et l'IMC des sujets post-AVC, dans nos études, des classifications hiérarchisées ont été effectuées. Aucune d'entre elles n'a mis en évidence de sous-groupes permettant de distinguer un effet de l'AVC sur la CMC ou l'IMC qui soit différencié en fonction du délai de l'altération de la fonction motrice, du site de la lésion ou du délai post-AVC. Cependant, des choix méthodologiques ont été réalisés afin de prendre en considération cette hétérogénéité au sein du groupe de sujets post-AVC.

### a. Quelle.s électrode.s d'intérêt ?

Lors de l'étude de CMC chez des sujets sains, la cohérence est le plus souvent calculée entre un muscle et une électrode localisée au niveau de la zone corticale qui est associée au contrôle moteur du muscle d'intérêt. Ainsi, pour le membre inférieur, l'électrode Cz est souvent utilisée (Dal Maso et al., 2017; Glories et al., 2021; Ushiyama et al., 2012) tandis que pour le membre supérieur, il s'agit souvent de l'électrode C3 ou C4 (en fonction de l'hémicorps étudié) (Mendez-Balbuena et al., 2012; Ushiyama et al., 2012). Cependant, chez les sujets post-AVC, la localisation de la lésion est fréquemment hétérogène au sein des échantillons d'une même étude. La réorganisation corticale opérant en phase chronique est donc susceptible de modifier les schémas de contrôle classiques de la motricité. Malgré les différences d'organisation corticale des sujets suite à un AVC (Gerloff et al., 2006; Park et al., 2016), des auteurs étudient la CMC au niveau d'électrodes sélectionnées sur la base de la littérature de sujets sains (Gao et al., 2018). D'autres auteurs souhaitent quantifier la CMC de manière individualisée pour prendre en compte les

différences entre les sujets post-AVC. Fauvet et al., (2021) ont donc déterminé individuellement l'électrode du cortex sensorimoteur où l'activité corticale était la plus importante pour y quantifier la CMC. Cependant, aucune étude n'a mis en évidence de lien entre l'intensité de l'activité corticale et la CMC. Nous avons d'ailleurs exploré une telle association dans la population de sujets inclus dans cette thèse et aucun lien n'a été observé dans la bande de fréquence bêta (ni chez les sujets post-AVC, ni chez les sujets sains). Toujours en souhaitant quantifier la CMC de manière individuelle, d'autres auteurs ont sélectionné comme électrode d'intérêt celle où la CMC était individuellement la plus élevée (parmi les électrodes du cortex sensorimoteur) (Krauth et al., 2019; Rossiter et al., 2013). Cette méthode est individualisée mais ne permet pas de comparer les mêmes zones entre les groupes. Guo et al., (2020) et Larsen et al., (2017) ont alors choisi de sélectionner une électrode commune au sein d'un même groupe, là où, en moyenne, les sujets présentaient une CMC maximale. Sélectionner les électrodes où la CMC est maximale permet en effet de déterminer des zones d'intérêt impliquées dans le contrôle de la motricité. Cependant les zones varient soit en fonction des sujets soit entre les groupes. Afin de pallier cette limite, nous avons choisi de quantifier la CMC en nous positionnant au niveau du cortex sensorimoteur controlatéral au mouvement, puis à chaque instant et pour chaque fréquence, nous avons retenu la CMC maximale nous permettant d'obtenir une carte de CMC maximale au cortex sensorimoteur de l'hémisphère controlatéral au mouvement de chaque sujet (Barral et al., 2019). Ainsi, la zone explorée est la même entre les groupes et entre les sujets mais prend en considération une éventuelle réorganisation de l'activité corticale des sujets post-AVC ainsi que les dommages causés au niveau anatomique par l'AVC.

### **b. Quels membres d'intérêt ?**

La CMC ou l'IMC ne semble pas dépendre de la préférence manuelle des sujets sains, ni dans la littérature (L'Abbate et al., 2022) ni chez les sujets sains de cette thèse. Cependant, il a été

nécessaire de discuter du choix du membre d'intérêt des sujets sains pour y comparer le membre parétique et/ou non-parétique des sujets post-AVC. Tout comme pour le choix de la zone corticale d'intérêt, de nombreuses méthodes existent dans la littérature. Krauth et al. (2019) ont choisi d'utiliser la CMC du membre dominant des sujets sains pour y comparer celle du membre parétique des sujets post-AVC alors que Gao et al., (2018) choisissent d'étudier la CMC à la fois du membre parétique et non-parétique pour les comparer à celles du bras droit et gauche des sujets sains. Une méthode intéressante a été proposée par von Carlowitz-Ghori et al., (2014), elle consiste à moyenniser la CMC du bras droit et gauche des sujets sains pour y comparer les CMC des bras des sujets post-AVC. Cependant, cette méthode entraîne une comparaison des valeurs de CMC du membre parétique avec une valeur moyenne obtenue entre deux membres différents. Ainsi, Rossiter et al. (2013) et Larsen et al. (2017) ont proposé de faire correspondre la préférence manuelle des sujets contrôles avec celle des sujets post-AVC (avant l'AVC) pour comparer le membre parétique des sujets post-AVC avec le membre des sujets sains dont la latéralité correspondait. Cette méthode est particulièrement intéressante mais s'applique difficilement aux sujets post-AVC en phase chronique chez qui on observe une altération de la fonction motrice du membre supérieur et qui peuvent présenter une relatéralisation. De ce fait, tous les sujets post-AVC inclus dans le cadre de cette thèse ont un membre parétique qui est devenu leur membre non-dominant. En ce sens, dans la première contribution expérimentale, le membre parétique des sujets post-AVC (non-dominant) a été comparé au membre non-dominant des sujets sains contrôles.

Afin de comparer l'IMC du membre parétique et non-parétique des sujets post-AVC à celui des sujets sains pour la seconde contribution expérimentale, la même question s'est posée. Si l'on choisit de comparer le membre parétique des sujets post-AVC avec le membre non-dominant des sujets sains et le membre non-parétique des sujets post-AVC avec le membre dominant des sujets

sains (en suivant la logique de la première contribution expérimentale), la baseline de comparaison à des sujets sains serait différente pour le membre parétique et non-parétique. Ainsi, bien que l'IMC n'était pas statistiquement différente entre le membre dominant et non-dominant des sujets sains, afin d'étudier les effets de l'AVC sur l'IMC, celles des deux membres des sujets post-AVC ont été comparées à un seul membre des sujets sains. Puisqu'il n'y a pas d'argument fort sur l'effet de la latéralisation des sujets sur l'IMC, nous avons choisi comme Kisiel-Sajewicz et al., (2011) et Kitatani et al., (2016) de comparer les données d'IMC des deux membres des sujets post-AVC à celle du membre dominant des sujets sains.

Enfin, dans la troisième contribution expérimentale, l'objectif était de mieux comprendre le contrôle moteur des sujets post-AVC mais également des sujets sains, en étudiant la corrélation entre CMC et IMC. Ainsi, les deux membres de chaque groupe ont été étudiés. Cependant, afin de comparer les corrélations entre elles, tout comme pour la deuxième contribution expérimentale, les données des deux membres des sujets post-AVC ont été comparées à celles du membre dominant des sujets sains.

## **2. Quantification de la cohérence**

Afin d'étudier la CMC et l'IMC, nous avons dû choisir les muscles d'intérêt, la temporalité ainsi que la bande de fréquence de quantification de la cohérence.

### **a. Quels muscles d'intérêt ?**

Concernant la CMC, le brachial antérieur a été inclus dans la première contribution expérimentale. Cliniquement, ce muscle était souvent injecté dans la population de sujets post-AVC inclus dans nos études (Tableau 5.1), témoignant de son implication dans l'altération de la fonction motrice des sujets post-AVC. Cependant, lors du traitement des données de la seconde

contribution expérimentale, c'est-à-dire lors du calcul de l'IMC pour différentes paires de muscles, l'IMC était significativement supérieure pour la paire de muscle brachial antérieur-biceps brachial et pour la paire brachial antérieur-triceps brachial comparativement aux autres. Ce résultat suggérait une forte diaphonie entre le brachial antérieur et, à la fois, le triceps brachial et le biceps brachial. La diaphonie correspond à l'enregistrement de l'activité d'un muscle sur les électrodes positionnées au niveau d'un autre muscle, pouvant biaiser l'interprétation ou l'utilisation de signaux EMG (Dimitrova et al., 2002). Ainsi, à partir de la seconde contribution expérimentale le brachial antérieur a été retiré du traitement des données et seulement une paire de muscle agoniste-antagoniste et antagoniste-antagoniste ont été étudiées. Une recherche de méthode permettant d'exclure la diaphonie a été faite et des échanges ont notamment eu lieu avec un spécialiste de cette problématique de l'université Paris Saclay. Cependant, sans EMG à haute densité, aucune méthode ne permet de retirer la diaphonie sans retirer l'IMC (Farina et al., 2014). Les seules précautions que nous avons pu prendre afin de réduire la diaphonie étaient donc une préparation minutieuse de la peau et un placement optimal des électrodes.

### **b. Quelle fenêtre temporelle d'intérêt ?**

Bien que des auteurs quantifient la cohérence sur toute la durée d'un mouvement (Becker et al., 2018; J. Liu et al., 2019; Yu et al., 2021), d'autres déterminent des périodes temporelles d'intérêt. En considérant que la cinématique du mouvement puisse être scindée en différentes phases spécifiques, Kisiel-Sajewicz et al., (2011) et Kitatani et al., (2016) quantifient la cohérence dans des fenêtres temporelles correspondant à ces phases. Lors d'un mouvement d'extension du coude, la localisation du pic de vitesse peut être considérée comme un marqueur de stratégies de contrôle différentes entre les sujets post-AVC et les sujets sains, et comme un marqueur de la performance motrice (Johansson et al., 2017; Mirbagheri & Rymer, 2008; Wagner et al., 2008).

L'analyse de la cohérence autour de cet évènement temporel nous a donc permis d'étudier les différentes stratégies de contrôle entre les deux groupes et sous l'effet du traitement. Dans la première contribution expérimentale, la fenêtre temporelle d'intérêt était donc localisée autour de ce pic de vitesse. Cependant, pour la seconde et la troisième contribution expérimentale, nous avons choisi de déplacer cette fenêtre et de la positionner juste avant le pic de vitesse. Ainsi, le mouvement n'étant pas encore ralenti, nous diminuons l'intégration de feedbacks dans la fenêtre de quantification de la cohérence (Wagner et al., 2008). De plus, de cette manière, nous avons pu étudier la communication au sein du système neuromusculaire lors d'une implication forte du triceps brachial en tant qu'agoniste et d'une activité moindre des antagonistes qui augmente lors de la phase de décélération du mouvement. Dans ce sens, il aurait également été intéressant d'effectuer des analyses de cohérence dans une fenêtre temporelle d'intérêt localisée à la fin du mouvement, où la contribution des muscles antagonistes est importante et où l'intégration de feedbacks au contrôle du mouvement l'est également (Trombly, 1992).

Au-delà de la localisation de la fenêtre d'intérêt, il était aussi nécessaire de déterminer sa taille. Puisque la variation de l'angle d'une articulation est susceptible de modifier l'activité EMG (Martin & MacIsaac, 2006) et la cohérence (Piitulainen et al., 2015), l'angle parcouru pendant le mouvement devait être le plus petit possible. Pour ce faire, la taille de la fenêtre de quantification devait aussi être la plus petite possible. De plus, puisque nous nous intéressions au pic de vitesse qui pouvait apparaître très tôt chez les sujets post-AVC (Chalard, Amarantini, Tisseyre, et al., 2020), cette fenêtre devait être petite afin de ne pas débiter avant le mouvement. Cependant, puisque les paramètres de l'ondelette sélectionnée ne permettaient qu'une résolution temporelle de 100ms, une fenêtre de 200ms a été fixée.

De manière générale, une réflexion a été menée sur des alternatives à cette modalité de sélection de la taille de la fenêtre basée sur une temporalité fixe. Si une même plage angulaire commune est déterminée pour tous les sujets, la taille de cette fenêtre pourrait être différente entre les groupes et pourrait artificiellement faire varier la cohérence. On peut aussi s'intéresser à une partie du geste, au détriment de la plage angulaire parcourue ou de la taille de la fenêtre. Un choix parmi ces options entraîne nécessairement un compromis méthodologique. Cependant, il est possible, comme nous l'avons fait dans l'Annexe 3, de quantifier la cohérence sur une partie du mouvement en la normalisant par la taille de cette fenêtre, permettant que la taille de la fenêtre n'influence pas la quantification de la cohérence.

### **c. Quelles fréquences d'intérêt ?**

Au-delà du choix de la période temporelle d'intérêt pour l'étude de cohérence, un choix fréquentiel a également été effectué. En premier lieu, c'est la bande de fréquence bêta qui a été choisie puisqu'elle représente l'implication d'un pilotage central du contrôle moteur lors de contractions volontaires (Conway et al., 1995; Halliday et al., 1998). Ainsi, l'exploration de la cohérence dans cette bande de fréquence permet d'étudier les effets de l'AVC et d'un traitement associant TBA et rééducation sur la communication au sein du système neuromusculaire lors de contractions volontaires. Cependant, la bande de fréquence gamma dans laquelle apparait la cohérence en particulier lors de tâches requérant une implication cognitive importante (Schoffelen et al., 2005) aurait pu être explorée afin d'observer des stratégies de contrôle moteur impliquant des ressources cognitives différentes entre les groupes ou entre les visites. Effectivement, il a été mis en évidence que l'AVC entraîne une diminution de la CMC dans la bande de fréquence gamma (Rossiter et al., 2013), et les études sur la cohérence dans cette bande de fréquence sont encore trop peu nombreuses et nécessiteraient d'être complétées et approfondies. Ainsi, une analyse

complémentaire des données collectées dans le cadre de cette thèse pourrait être réalisée dans la bande de fréquence gamma pour étayer nos résultats.

### **3. Une hétérogénéité dans la littérature**

En somme, au-delà de la forte hétérogénéité des lésions des sujets post-AVC inclus dans les études présentes dans la littérature, une grande hétérogénéité réside dans les méthodologies utilisées. Les électrodes d'intérêt varient fortement, tout comme les membres ou les muscles d'intérêt. Les fenêtres de quantification de la cohérence varient aussi, qu'elles soient temporelles ou fréquentielles. Pour toutes ces raisons, les résultats portant sur les effets de l'AVC sur la CMC et l'IMC sont très hétérogènes. Les travaux de cette thèse permettent donc d'apporter des éléments complémentaires et proposent également de nouveaux choix méthodologiques permettant de prendre en considération la diversité des sujets et l'altération de leur fonction motrice.

De plus, la faible reproductibilité inter-session de la CMC observée dans la littérature (Gennaro & Bruin, 2020; Pohja et al., 2005) renforce la diversité des résultats concernant les effets liés à l'AVC. En ce sens, il serait particulièrement intéressant d'effectuer une étude de reproductibilité inter-session comparant toutes les méthodologies de quantification de la cohérence et leur sensibilité au changement. Une telle étude pourrait permettre de mettre en avant les méthodes de quantification les plus stables entre sessions, tout en maintenant une sensibilité au changement.

# Chapitre 10. Conclusion et perspectives

---

Cette thèse a permis d'étudier les effets de l'AVC et d'un traitement associant TBA et rééducation sur la communication au sein du système neuromusculaire lors de la réalisation de mouvements volontaires.

## 1. Conclusion générale

L'AVC semble présenter un effet sur la CMC et l'IMC des sujets, avec une augmentation conjointe, révélant une corrélation entre ces deux variables, absente chez les sujets sains. Les sujets post-AVC présenteraient donc davantage de communication centrale-périphérique et les muscles de ces derniers seraient plus globalement pilotés lors de la réalisation de mouvements. Ce travail apporte donc des arguments permettant d'élaborer la conclusion que le contrôle moteur des sujets post-AVC peut être considéré comme « simplifié » comparativement à celui des sujets sains.

La TBA associée à de la rééducation pourrait normaliser la CMC, suggérant une potentielle implication de la communication centrale-périphérique dans la récupération de la fonction motrice suite à ce traitement. Cependant, ce dernier ne semble pas avoir d'effet sur l'IMC. Bien que la quantité de commande centrale descendante commune aux muscles synergistes soit corrélée aux co-contractions antagonistes des sujets post-AVC, elle ne semble pas être impliquée dans la récupération de la fonction motrice suite au traitement. En somme, ces résultats originaux permettent de mieux comprendre les potentielles modifications du contrôle de la motricité consécutifs à une intervention associant TBA et rééducation.

Les différences de vitesse de réalisation du mouvement observées entre le groupe de sujets post-AVC et le groupe de sujets sains ou entre les visites des sujets post-AVC pourraient fortement

influencer la CMC et dans une moindre mesure l'IMC. Ainsi une perspective très concrète à ce travail de thèse est l'exploration des effets de la vitesse angulaire sur la CMC et l'IMC de sujets sains.

## **2. Perspectives**

### **a. Fondamentale**

Une perspective majeure et concrète de ce travail de thèse découle directement des analyses effectuées dans l'Annexe 3 pour étudier les effets de la vitesse sur la CMC et l'IMC de sujets sains lors de la réalisation de mouvements d'extension du coude réalisés à vitesse spontanée et maximale. Les vitesses de mouvements étudiées dans l'Annexe 3 étaient fortement variables entre les individus. La différence entre la condition « vitesse spontanée » et « vitesse maximale » était élevée et la condition « vitesse maximale » a pu entraîner une modification des stratégies du contrôle moteur discutée en Annexe 3. Nous pouvons alors nous demander s'il existe une vitesse seuil à partir de laquelle la cohérence est modifiée ou s'il existe une variation continue de la cohérence sous l'effet de la vitesse. Afin de répondre à ces questions, il conviendrait d'étudier les effets de différentes vitesses sur la cohérence, de réaliser des mouvements isocinétiques et d'imposer les mêmes vitesses à tous les sujets.

Dans l'Annexe 3, les vitesses entre les mouvements et entre les sujets étant variables, les plages angulaires parcourues au sein de la fenêtre temporelle de quantification de la cohérence étaient elles aussi variables, or des variations d'angle articulaire peuvent modifier la cohérence (Piitulainen et al., 2015). De ce fait, il serait intéressant de fixer une même amplitude de mouvement pour tous les sujets afin que, pour chaque vitesse de mouvement, les plages angulaires parcourues soient semblables. Par la suite, nous pourrions ainsi quantifier la cohérence dans une

fenêtre temporelle d'intérêt correspondant à une plage angulaire commune à toutes les vitesses et la normaliser par la taille de la fenêtre.

De plus, lors des mouvements d'extension, le triceps brachial a été étudié en tant que muscle agoniste au mouvement lors de contractions concentriques et les fléchisseurs du coude en tant que muscles antagonistes au mouvement lors de contractions excentriques. Or, les effets de la vitesse sur les mécanismes d'inhibition spinale peuvent varier en fonction du mode de contraction (Duclay et al., 2009; Romanò & Schieppati, 1987) et les mécanismes d'inhibition spinale peuvent eux-mêmes influencer la CMC en fonction du mode de contraction (Glories et al., 2021). Ainsi, il serait particulièrement intéressant de compléter cette analyse par l'exploration des effets de la vitesse sur la cohérence lors de contractions isométriques, excentriques et concentriques.

Enfin, étant donné les effets du niveau d'activité musculaire sur la CMC (Glories et al., 2022), bien que nous ayons contrôlé cette co-variable dans nos modèles statistiques (RMS du signal EMG), il serait particulièrement rigoureux de fixer un niveau de contraction constant durant les mouvements ainsi que pour tous les modes de contractions.

Les résultats préliminaires de l'Annexe 3 et les limites mises en évidence par la méthodologie nous ont donc permis d'élaborer et de mettre en place le projet eVAICI « effet de la vitesse angulaire sur les interactions corticomusculaires et intermusculaires ». 30 sujets sains droitiers ont été inclus dans cette étude durant laquelle ils ont effectué des contractions sous-maximales du triceps brachial en condition isométrique, concentrique et excentrique. Pour les contractions anisométriques, les mouvements étaient réalisés à 60°/s, 90°/s et 120°/s. Pour chacune de ces sept conditions, 30 contractions étaient réalisées. Durant l'expérimentation, les sujets observaient un feedback avec une cible correspondant à 20% de leur activité musculaire maximale du triceps brachial, préalablement mesurée en condition isométrique, qu'ils devaient maintenir durant

l'intégralité des contractions. Les activités électroencéphalographiques et électromyographiques du triceps brachial, biceps brachial et brachioradial ont été enregistrées afin d'étudier les effets de la vitesse angulaire et du mode de contraction sur la CMC et l'IMC.

Compte tenu des résultats de l'Annexe 3, nous nous attendons à observer une diminution de la CMC et une augmentation de l'IMC avec une augmentation de la vitesse. Nous nous attendons également à ce que la diminution de la CMC soit plus importante lors des contractions agonistes excentriques du triceps brachial plutôt que concentriques (Glories et al., 2021). Actuellement, le traitement des données est encore en cours.

## **b. Clinique**

Un traitement associant TBA et rééducation entraîne une normalisation de la CMC de manière concomitante à une amélioration de la fonction motrice. Ce résultat nous permet de suggérer qu'une normalisation de la CMC pourrait refléter une adaptation des mécanismes de contrôle moteur impliqués dans la récupération de la fonction motrice. De plus, nous avons mis en évidence dans la seconde contribution expérimentale que l'IMC était corrélée négativement aux co-contractions antagonistes. Même si le traitement associant TBA et rééducation n'a pas eu d'effet sur l'IMC, cette dernière pourrait aussi refléter un mécanisme du contrôle de la motricité lié à la fonction motrice. Ainsi, d'un point de vue clinique, des connaissances fondamentales sur les effets d'autres thérapeutiques sur la CMC et/ou l'IMC d'une autre population pourraient suggérer l'utilisation de ces thérapeutiques pour l'amélioration de la fonction motrice des sujets post-AVC. Par exemple, malgré l'infime quantité de travaux portant sur les effets d'une intervention sur la CMC, un renforcement musculaire en condition excentrique permettrait d'augmenter la CMC de muscles lorsqu'ils se contractent dans le même mode (Glories, 2023). Un entraînement visuomoteur (tâche de pointage, dextérité sur tablette...) peut également avoir pour conséquence

une augmentation de la CMC (Larsen et al., 2016; Perez et al., 2006). Des connaissances fondamentales accrues sur les effets de traitements (médicamenteux et/ou non-médicamenteux) pourraient ainsi permettre d'appréhender leur potentielle utilisation chez les sujets post-AVC.

# Bibliographie

---

- Afzal, T., Chardon, M. K., Rymer, W. Z., & Suresh, N. L. (2019). Stretch reflex excitability in contralateral limbs of stroke survivors is higher than in matched controls. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 16(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0623-8>
- Albert, T., & Yelnik, A. (2003). Techniques utilisées en rééducation pour le traitement de la spasticité. *Neurochirurgie*, 49(2-3), 239-246.
- Amarantini, D., & Martin, L. (2004). A method to combine numerical optimization and EMG data for the estimation of joint moments under dynamic conditions. *Journal of Biomechanics*, 37(9), 1393-1404. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2003.12.020>
- Angel, R. W. (1975). Electromyographic patterns during ballistic movement of normal and spastic limbs. *Brain Research*, 99(2), 387-392. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90042-6)
- Arasaki, K., Igarashi, O., Ichikawa, Y., Machida, T., Shirozu, I., Hyodo, A., & Ushijima, R. (2006). Reduction in the motor unit number estimate (MUNE) after cerebral infarction. *Journal of the Neurological Sciences*, 250(1-2), 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.06.024>
- Aymard, C., Giboin, L.-S., Lackmy-Vallée, A., & Marchand-Pauvert, V. (2013). Spinal plasticity in stroke patients after botulinum neurotoxin A injection in ankle plantar flexors. *Physiological Reports*, 1(6), e00173. <https://doi.org/10.1002/phy2.173>
- Baker, M. R., & Baker, S. N. (2003). The effect of diazepam on motor cortical oscillations and corticomuscular coherence studied in man. *The Journal of Physiology*, 546(3), 931-942. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.029553>
- Baker, S. N., Olivier, E., & Lemon, R. N. (1997). Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *The Journal of Physiology*, 501(1), 225-241. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.225bo.x>
- Baratta, R., Solomonow, M., Zhou, B. H., Letson, D., Chuinard, R., & D'Ambrosia, R. (1988). Muscular coactivation. The role of the antagonist musculature in maintaining knee stability. *The American Journal of Sports Medicine*, 16(2), 113-122. <https://doi.org/10.1177/036354658801600205>
- Barnett, C. H., & Harding, D. (1955). The activity of antagonist muscles during voluntary movement. *Annals of Physical Medicine*, 2(8), 290-293. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/2.8.290>
- Barral, J., Meziane, H. B., Cremoux, S., & Amarantini, D. (2019). *Asymmetrical patterns of corticomuscular coherence during unilateral and bilateral rhythmic wrist movements*. [Poster]. 18ème congrès international de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives, Paris, France.
- Barrué-Belou, S., Marque, P., & Duclay, J. (2018). Recurrent inhibition is higher in eccentric compared to isometric and concentric maximal voluntary contractions. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 223(4), e13064. <https://doi.org/10.1111/apha.13064>

- 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://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00175>
- Bawa, P., & Calancie, B. (1983). Repetitive doublets in human flexor carpi radialis muscle. *The Journal of Physiology*, 339, 123-132.
- Bayraktaroglu, Z., von Carlowitz-Ghori, K., Losch, F., Nolte, G., Curio, G., & Nikulin, V. V. (2011). Optimal imaging of cortico-muscular coherence through a novel regression technique based on multi-channel EEG and un-rectified EMG. *NeuroImage*, 57(3), 1059-1067. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.071>
- 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, Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(8), 1037-1043. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv014>
- Becker, S., von Werder, S. C. F. A., Lassek, A.-K., & Disselhorst-Klug, C. (2018). Time-frequency coherence of categorized sEMG data during dynamic contractions of biceps, triceps, and brachioradialis as an approach for spasticity detection. *Medical & Biological Engineering & Computing*. <https://doi.org/10.1007/s11517-018-1911-3>
- Belardinelli, P., Laer, L., Ortiz, E., Braun, C., & Gharabaghi, A. (2017). Plasticity of premotor cortico-muscular coherence in severely impaired stroke patients with hand paralysis. *NeuroImage: Clinical*, 14, 726-733. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.03.005>
- 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.
- Bensmail, D., Robertson, J., Fermanian, C., & Roby-Brami, A. (2010). Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients : Grasp strategies and kinematics of reach-to-grasp movements. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(2), 141-151. <https://doi.org/10.1177/1545968309347683>
- Bhakta, B. B., Cozens, J. A., Bamford, J. M., & Chamberlain, M. A. (1996). Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(1), 30-35. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.1.30>
- 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>
- Bohannon, R. W., & Andrews, A. W. (1995). Limb Muscle Strength is Impaired Bilaterally after Stroke. *Journal of Physical Therapy Science*, 7(1), 1-7. <https://doi.org/10.1589/jpts.7.1>
- Bonnyaud, C., Gallien, P., Decavel, P., Marque, P., Aymard, C., Pellas, F., Isner, M.-E., Boyer, F. C., Muller, F., Daviet, J.-C., Dehail, P., Perrouin-Verbe, B., Bayle, N., Coudeyre, E., Perennou, D., Laffont, I., Ropers, J., Domingo-Saidji, N.-Y., Bensmail, D., & Roche, N. (2018). Effects of a 6-month self-rehabilitation programme in addition to botulinum toxin injections and conventional physiotherapy on limitations of patients with spastic hemiparesis following stroke (ADJU-TOX) : Protocol study for a randomised controlled,

investigator blinded study. *BMJ Open*, 8(8), e020915. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020915>

- Boonstra, T. W. (2013). The potential of corticomuscular and intermuscular coherence for research on human motor control. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00855>
- Boonstra, T. W., Daffertshofer, A., Ditshuizen, J. C. van, Heuvel, M. R. C. van den, Hofman, C., Willigenburg, N. W., & Beek, P. J. (2008). Fatigue-related changes in motor-unit synchronization of quadriceps muscles within and across legs. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 18(5), 717-731. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2007.03.005>
- 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>
- Borenstein, M. (Éd.). (2009). *Introduction to meta-analysis* (3<sup>e</sup> éd.). John Wiley & Sons.
- Bouisset, S., & Maton, B. (1972). Quantitative relationship between surface EMG and intramuscular electromyographic activity in voluntary movement. *American Journal of Physical Medicine*, 51(6), 285-295.
- Brown, P. (2000). Cortical drives to human muscle : The Piper and related rhythms. *Progress in Neurobiology*, 60(1), 97-108. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(99\)00029-5](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00029-5)
- 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>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks : Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Burke, D., Gillies, J. D., & Lance, J. W. (1970). The quadriceps stretch reflex in human spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 33(2), 216-223.
- Buzzi, D. M., Rossel, A., Coen, M., & Kaiser, P. L. (2016). Clostridia : Maîtres en toxines. Le botulisme : Du botox au saucisson ? *REVUE MÉDICALE SUISSE*.
- Cahouët, V., Luc, M., & David, A. (2002). Static optimal estimation of joint accelerations for inverse dynamics problem solution. *Journal of Biomechanics*, 35(11), 1507-1513. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(02\)00176-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(02)00176-8)
- Caulin, P. C., Bergmann, P. J.-F., Bannwarth, P. B., Debrix, M. I., Dessi, D. F., Gerson, D. M., Girard, D. L., Goichot, P. B., Larrumbe, D. J.-P., Lievre, M. M., & Manceron, D. V. (2009). *COMITE DE VALIDATION*.
- Chaco, J., Blank, A., Ferber, I., & Gonnens, B. (1984). Recurrent inhibition in spastic hemiplegia. *Electromyography & Clinical Neurophysiology*, 24, 571-576.
- Chae, J., Yang, G., Park, B. K., & Labatia, I. (2002). Muscle weakness and cocontraction in upper limb hemiparesis : Relationship to motor impairment and physical disability. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 16(3), 241-248. <https://doi.org/10.1177/154596830201600303>

- Chakarov, V., Naranjo, J. R., Schulte-Mönting, J., Omlor, W., Huethe, F., & Kristeva, R. (2009). Beta-Range EEG-EMG Coherence With Isometric Compensation for Increasing Modulated Low-Level Forces. *Journal of Neurophysiology*, *102*(2), 1115-1120. <https://doi.org/10.1152/jn.91095.2008>
- Chalard, A. (2020). *Etude multimodale des adaptations neuromusculaires impliquées dans l'altération du mouvement en post-AVC : effets des injections de toxine botulique combinées à la rééducation.*
- Chalard, A., Amarantini, D., Cormier, C., Marque, P., & Gasq, D. (2020). Effect of the combination of botulinum toxin A injection in elbow flexor muscles and rehabilitation on cortical oscillatory activity in individuals with stroke. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.09.002>
- 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>
- Chalard, A., Amarantini, D., Tisseyre, J., Marque, P., Tallet, J., & Gasq, D. (2019). Spastic co-contraction, rather than spasticity, is associated with impaired active function in adults with acquired brain injury : A pilot study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *51*(4), 307-311. <https://doi.org/10.2340/16501977-2528>
- Chang, Y.-J., Chou, C.-C., Chan, H.-L., Hsu, M.-J., Yeh, M.-Y., Fang, C.-Y., Chuang, Y.-F., Wei, S.-H., & Lien, H.-Y. (2012). Increases of Quadriceps Inter-Muscular Cross-Correlation and Coherence during Exhausting Stepping Exercise. *Sensors*, *12*(12), Art. 12. <https://doi.org/10.3390/s121216353>
- 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>
- Charissou, C., Vigouroux, L., Berton, E., & Amarantini, D. (2016). Fatigue- and training-related changes in 'beta' intermuscular interactions between agonist muscles. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *27*, 52-59.
- Chen, Y.-T., Li, S., Magat, E., Zhou, P., & Li, S. (2018). Motor Overflow and Spasticity in Chronic Stroke Share a Common Pathophysiological Process: Analysis of Within-Limb and Between-Limb EMG-EMG Coherence. *Frontiers in Neurology*, *9*, 795. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00795>
- Chollet, F., DiPiero, V., Wise, R. J., Brooks, D. J., Dolan, R. J., & Frackowiak, R. S. (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>
- Churchland, M. M., Santhanam, G., & Shenoy, K. V. (2006). Preparatory Activity in Premotor and Motor Cortex Reflects the Speed of the Upcoming Reach. *Journal of Neurophysiology*, *96*(6), 3130-3146. <https://doi.org/10.1152/jn.00307.2006>
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, *40*(4), 208-218. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>

- 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>
- Cooper, H. M., Hedges, L. V., & Valentine, J. C. (Éds.). (2019). *Handbook of research synthesis and meta-analysis* (3rd Edition). Russell Sage Foundation.
- Crafton, K. R., Mark, A. N., & Cramer, S. C. (2003). Improved understanding of cortical injury by incorporating measures of functional anatomy. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 7), 1650-1659. <https://doi.org/10.1093/brain/awg159>
- Cremoux, S., Tallet, J., Dal Maso, F., Berton, E., & Amarantini, D. (2017). Impaired corticomuscular coherence during isometric elbow flexion contractions in humans with cervical spinal cord injury. *European Journal of Neuroscience*, 46(4), 1991-2000. <https://doi.org/10.1111/ejn.13641>
- Crone, C., Hultborn, H., Jespersen, B., & Nielsen, J. (1987). Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. *The Journal of Physiology*, 389(1), 163-185. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016652>
- Cumming, G. (2014). The New Statistics : Why and How. *Psychological Science*, 25(1), 7-29. <https://doi.org/10.1177/0956797613504966>
- Cutter, G. (2020). EFFECT size or statistical significance, where to put your money. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 38, 101490. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101490>
- Dabrowska-Bender, M., Milewska, M., Gołąbek, A., Duda-Zalewska, A., & Staniszevska, A. (2017). The Impact of Ischemic Cerebral Stroke on the Quality of Life of Patients Based on Clinical, Social, and Psychoemotional Factors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(1), 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.036>
- Dai, C., Suresh, N. L., Suresh, A. K., Rymer, W. Z., & Hu, X. (2017). Altered Motor Unit Discharge Coherence in Paretic Muscles of Stroke Survivors. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00202>
- 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>
- Das, T. K., & Park, D. M. (1989). Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgraduate Medical Journal*, 65(762), 208-210. <https://doi.org/10.1136/pgmj.65.762.208>
- Day, S., & Hulliger, M. (2001). Experimental Simulation of Cat Electromyogram : Evidence for Algebraic Summation of Motor-Unit Action-Potential Trains. *Journal of neurophysiology*, 86, 2144-2158. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.5.2144>
- De Luca, C. J., & Erim, Z. (2002). Common drive in motor units of a synergistic muscle pair. *Journal of Neurophysiology*, 87(4), 2200-2204. <https://doi.org/10.1152/jn.00793.2001>

- De Luca, C. J., & Mambrito, B. (1987). Voluntary control of motor units in human antagonist muscles : Coactivation and reciprocal activation. *Journal of Neurophysiology*, 58(3), 525-542. <https://doi.org/10.1152/jn.1987.58.3.525>
- Delcamp, C., Cormier, C., Chalard, A., Amarantini, D., & Gasq, D. (2022a). Botulinum toxin combined with rehabilitation decrease corticomuscular coherence in stroke patients. *Clinical Neurophysiology*, 136, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.12.019>
- Delcamp, C., Cormier, C., Chalard, A., Amarantini, D., & Gasq, D. (2022b). Changes in intermuscular connectivity during active elbow extension reveal a functional simplification of motor control after stroke. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 940907. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.940907>
- 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>
- Deloye, F., Schiavo, G., Doussau, F., Rossetto, O., Montecucco, C., & Poulain, B. (1996). Mode d'action moléculaire des neurotoxines botulique et tétanique. *M/S. Médecine sciences [revue papier, ISSN: 0767-0974]*, 1996, Vol. 12, N° 2; p.175-82. <https://doi.org/10.4267/10608/708>
- Delwaide, P. J., & Oliver, E. (1988). Short-latency autogenic inhibition (IB inhibition) in human spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(12), 1546-1550. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.12.1546>
- Desmedt, J. E., & Godaux, E. (1979). Voluntary motor commands in human ballistic movements. *Annals of Neurology*, 5(5), 415-421. <https://doi.org/10.1002/ana.410050503>
- de Vries, I. E. J., Daffertshofer, A., Stegeman, D. F., & Boonstra, T. W. (2016). Functional connectivity in the neuromuscular system underlying bimanual coordination. *Journal of Neurophysiology*, 116(6), 2576-2585. <https://doi.org/10.1152/jn.00460.2016>
- Dick, F., & Tevæarai, H. (2015). Significance and Limitations of the p Value. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 50(6), 815. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.07.026>
- Dimitrova, N. A., & Dimitrov, G. V. (2003). Interpretation of EMG changes with fatigue : Facts, pitfalls, and fallacies. *Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 13(1), 13-36. [https://doi.org/10.1016/s1050-6411\(02\)00083-4](https://doi.org/10.1016/s1050-6411(02)00083-4)
- Dimitrova, N. A., Dimitrov, G. V., & Nikitin, O. A. (2002). Neither high-pass filtering nor mathematical differentiation of the EMG signals can considerably reduce cross-talk. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 12(4), 235-246. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(02\)00008-1](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(02)00008-1)
- Dinomais, M., Minassian, A. T., N'guyen, S., Aubé, C., & Richard, I. (2012). Étude en IRM fonctionnelle de la cartographie cérébrale lors du mouvement actif et passif vidéo-guidé : Utile pour une nouvelle approche en rééducation du membre supérieur parétique ? *Anal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(S1), e3-e4.

- Drachman, D. B. (1964). Atrophy of Skeletal Muscle in Chick Embryos Treated with Botulinum Toxin. *Science*, *145*(3633), 719-721. <https://doi.org/10.1126/science.145.3633.719>
- Duclay, J., Robbe, A., Pousson, M., & Martin, A. (2009). Effect of angular velocity on soleus and medial gastrocnemius H-reflex during maximal concentric and eccentric muscle contraction. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *19*(5), 948-956. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2008.04.011>
- Edström, L., & Grimby, L. (1986). Effect of exercise on the motor unit. *Muscle & Nerve*, *9*(2), 104-126. <https://doi.org/10.1002/mus.880090203>
- el-Abd, M. A., Ibrahim, I. K., & Dietz, V. (1993). Impaired activation pattern in antagonistic elbow muscles of patients with spastic hemiparesis: Contribution to movement disorder. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, *33*(4), 247-255.
- Fanciullacci, C., Panarese, A., Spina, V., Lassi, M., Mazzoni, A., Artoni, F., Micera, S., & Chisari, C. (2021). Connectivity Measures Differentiate Cortical and Subcortical Sub-Acute Ischemic Stroke Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, *15*, 669915. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.669915>
- Fang, Y., Daly, J. J., Sun, J., Hvorat, K., Fredrickson, E., Pundik, S., Sahgal, V., & Yue, G. H. (2009). Functional corticomuscular connection during reaching is weakened following stroke. *Clinical Neurophysiology*, *120*(5), 994-1002. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.02.173>
- Farina, D., Cescon, C., & Merletti, R. (2002). Influence of anatomical, physical, and detection-system parameters on surface EMG. *Biological Cybernetics*, *86*(6), 445-456. <https://doi.org/10.1007/s00422-002-0309-2>
- 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. (1998). Rhythmicity, synchronization and binding in human and primate motor systems. *The Journal of Physiology*, *509*(Pt 1), 3-14. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.003bo.x>
- 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*(Pt 2), 389-402. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.123174>
- Farmer, S. F., Harrison, L. M., Ingram, D. A., & Stephens, J. A. (1991). Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology*, *41*(9), 1505-1510. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.9.1505>
- 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 of different durations. *International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*.
- 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*, 15, 682080. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.682080>
- Filippi, G. M., Errico, P., Santarelli, R., Bagolini, B., & Manni, E. (1993). Botulinum a Toxin Effects on Rat Jaw Muscle Spindles. *Acta Oto-Laryngologica*, 113(3), 400-404. <https://doi.org/10.3109/00016489309135834>
- Fisher, R. A., Bennett, J. H., Yates, F., Fisher, R. A., Bennett, J. H., & Yates, F. (Éds.). (1990). *Statistical Methods, Experimental Design, and Scientific Inference*. Oxford University Press.
- Fisher, R. J., Galea, M. P., Brown, P., & Lemon, R. N. (2002). Digital nerve anaesthesia decreases EMG-EMG coherence in a human precision grip task. *Experimental Brain Research*, 145(2), 207-214. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1113-x>
- Forman, C. R., Jacobsen, K. J., Karabanov, A. N., Nielsen, J. B., & Lorentzen, J. (2022). Corticomuscular coherence is reduced in relation to dorsiflexion fatigability to the same extent in adults with cerebral palsy as in neurologically intact adults. *European Journal of Applied Physiology*, 122(6), 1459-1471. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-04938-y>
- Fornalski, S., Gupta, R., & Lee, T. Q. (2003). Anatomy and biomechanics of the elbow joint. *Techniques in Hand & Upper Extremity Surgery*, 7(4), 168-178. <https://doi.org/10.1097/00130911-200312000-00008>
- Fougeyrollas, P., & Roy, K. (2005). Regard sur la notion de rôles sociaux. Réflexion conceptuelle sur les rôles en lien avec la problématique du processus de production du handicap. *Service social*, 45(3), 31-54. <https://doi.org/10.7202/706736ar>
- Frevert, J. (2015). Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products. *Drugs in R&D*, 15(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0077-1>
- Fugl-Meyer, A. R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., & Steglind, S. (1975). The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 7(1), 13-31.
- Gao, Y., Ren, L., Li, R., & Zhang, Y. (2018). Electroencephalogram–Electromyography Coupling Analysis in Stroke Based on Symbolic Transfer Entropy. *Frontiers in Neurology*, 8, 716. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00716>
- Gennaro, F., & Bruin, E. D. (2020). A pilot study assessing reliability and age-related differences in corticomuscular and intramuscular coherence in ankle dorsiflexors during walking. *Physiological Reports*, 8(4). <https://doi.org/10.14814/phy2.14378>
- Gerloff, C., Bushara, K., Sailer, A., Wassermann, E. M., Chen, R., Matsuoka, T., Waldvogel, D., Wittenberg, G. F., Ishii, K., Cohen, L. G., & Hallett, M. (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>
- Giavarina, D. (2015). Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica*, 25(2), 141-151. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.015>
- Glories, D. (2023). *Spécificités des interactions corticomusculaires en conditions anisométriques : Influence de mécanismes de régulation spinale*.

- Glories, D., & Duclay, J. (2023). Recurrent inhibition contribution to corticomuscular coherence modulation between contraction types. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. <https://doi.org/10.1111/sms.14309>
- 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>
- Glories, D., Soulhol, M., Amarantini, D., & Duclay, J. (2022). Combined effect of contraction type and intensity on corticomuscular coherence during isokinetic plantar flexions. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-05087-y>
- Gracies, J.-M. (2005). Pathophysiology of spastic paresis. II : Emergence of muscle overactivity. *Muscle & Nerve*, *31*(5), 552-571. <https://doi.org/10.1002/mus.20285>
- Gracies, J.-M., Esquenazi, A., Brashear, A., Banach, M., Kocer, S., Jech, R., Khatkova, S., Benetin, J., Vecchio, M., McAllister, P., Ilkowski, J., Ochudlo, S., Catus, F., Grandoulier, A. S., Vilain, C., Picaut, P., & International AbobotulinumtoxinA Adult Lower Limb Spasticity Study Group. (2017). Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb : Randomized trial and extension. *Neurology*, *89*(22), 2245-2253. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004687>
- Gracies, J.-M., Francisco, G. E., Jech, R., Khatkova, S., Rios, C. D., Maisonobe, P., & ENGAGE Study Group. (2021). Guided Self-rehabilitation Contracts Combined With AbobotulinumtoxinA in Adults With Spastic Paresis. *Journal of Neurologic Physical Therapy: JNPT*, *45*(3), 203-213. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000359>
- Gracies, J.-M., Lugassy, M., Weisz, D. J., Vecchio, M., Flanagan, S., & Simpson, D. M. (2009). Botulinum Toxin Dilution and Endplate Targeting in Spasticity: A Double-Blind Controlled Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *90*(1), 9-16.e2. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.04.030>
- Gracies, J.-M., Pradines, M., Ghédira, M., Loche, C.-M., Mardale, V., Hennegrave, C., Gault-Colas, C., Audureau, E., Hutin, E., Baude, M., Bayle, N., Gracies, J.-M., Yelnik, A., Dehail, P., Marque, P., Boyer, F., Giraux, P., Tlili, L., Jousse, M., ... the Neurorestore Study Group. (2019). Guided Self-rehabilitation Contract vs conventional therapy in chronic stroke-induced hemiparesis : NEURORESTORE, a multicenter randomized controlled trial. *BMC Neurology*, *19*(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1257-y>
- 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. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for 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>
- Guo, Z., Qian, Q., Wong, K., Zhu, H., Huang, Y., Hu, X., & Zheng, Y. (2020). Altered Corticomuscular Coherence (CMCoh) Pattern in the Upper Limb During Finger

- Movements After Stroke. *Frontiers in Neurology*, 11, 410. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00410>
- Hagenah, R., Benecke, R., & Wiegand, H. (1977). Effects of type a botulinum toxin on the cholinergic transmission at spinal renshaw cells and on the inhibitory action at ia inhibitory interneurons. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 299(3), 267-272. <https://doi.org/10.1007/BF00500319>
- Hallett, M. (2018). Mechanism of action of botulinum neurotoxin : Unexpected consequences. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, 147, 73-76. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.08.011>
- 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)
- Hammond, M. C., Fitts, S. S., Kraft, G. H., Nutter, P. B., Trotter, M. J., & Robinson, L. M. (1988). Co-contraction in the hemiparetic forearm : Quantitative EMG evaluation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 69(5), 348-351.
- Hamzei, F., Dettmers, C., Rzanny, R., Liepert, J., Büchel, C., & Weiller, C. (2002). Reduction of excitability (« inhibition ») in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *NeuroImage*, 17(1), 490-496. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1077>
- Hébert, L. J., De Serres, S. J., & Arsenault, A. B. (1991). Cocontraction of the elbow muscles during combined tasks of pronation-flexion and supination-flexion. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 31(8), 483-488.
- Hedges, L. V. (1981). Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators. *Journal of Educational Statistics*, 6(2), 107. <https://doi.org/10.2307/1164588>
- Herman, E. (2012). Paradoxes du travail social au sein des associations de lutte contre les violences conjugales. *Informations sociales, n° 169*(1), 116. <https://doi.org/10.3917/inso.169.0116>
- 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: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 10(5), 361-374.
- Houston, M., Li, R., Roh, J., & Zhang, Y. (2020). Altered Muscle Networks in Post-Stroke Survivors. *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 3771-3774. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176646>
- Houston, M., Li, X., Zhou, P., Lia, S., Roh, J., & Zhang, Y. (2021). Alterations in Muscle Networks in the Upper Extremity of Chronic Stroke Survivors. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 1-1. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2021.3075907>
- Hu, G., Yang, W., Chen, X., Qi, W., Li, X., Du, Y., & Xie, P. (2018). Estimation of Time-Varying Coherence Amongst Synergistic Muscles During Wrist Movements. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 537. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00537>

- Hu, X., Tong, K., Tsang, V. S., & Song, R. (2006). Joint-angle-dependent neuromuscular dysfunctions at the wrist in persons after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(5), 671-679. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.02.003>
- Hui, C., Tadi, P., & Patti, L. (2022). Ischemic Stroke. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>
- Hultborn, H., Jankowska, E., & Lindström, S. (1971). Relative contribution from different nerves to recurrent depression of Ia IPSPs in motoneurons. *The Journal of Physiology*, 215(3), 637-664. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1971.sp009489>
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex—Developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163(2), 195-205. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)
- Inserm. (2019). *Activité physique—Prévention et traitement des maladies chroniques* (EDP Sciences).
- Jaiser, S. R., Baker, M. R., & Baker, S. N. (2016). Intermuscular Coherence in Normal Adults : Variability and Changes with Age. *PLOS ONE*, 11(2), e0149029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149029>
- Jalal, N., Gracies, J.-M., & Zidi, M. (2019). Mechanical and microstructural changes of skeletal muscle following immobilization and/or stroke. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01196-4>
- Jesunathadas, M., Laitano, J., Hamm, T. M., & Santello, M. (2013). Across-muscle coherence is modulated as a function of wrist posture during two-digit grasping. *Neuroscience Letters*, 553, 68-71. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.08.014>
- Johansson, G. M., Grip, H., Levin, M. F., & Häger, C. K. (2017). The added value of kinematic evaluation of the timed finger-to-nose test in persons post-stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 14(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0220-7>
- 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*, 43(10), 2735-2740. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665489>
- Kamper, D. G., Fischer, H. C., Conrad, M. O., Towles, J. D., Rymer, W. Z., & Triandafilou, K. M. (2014). Finger-thumb coupling contributes to exaggerated thumb flexion in stroke survivors. *Journal of Neurophysiology*, 111(12), 2665-2674. <https://doi.org/10.1152/jn.00413.2013>
- Kamper, D. G., & Rymer, W. Z. (2001). Impairment of voluntary control of finger motion following stroke : Role of inappropriate muscle coactivation. *Muscle & Nerve*, 24(5), 673-681. <https://doi.org/10.1002/mus.1054>
- Kandel, M., Beis, J.-M., Le Chapelain, L., Guesdon, H., & Paysant, J. (2012). Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke : A review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(9-10), 657-680. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.09.001>

- Kasuga, S., Momose, N., Ushiyama, J., & Ushiba, J. (2018). Corticomuscular coherence reflects somatosensory feedback gains during motor adaptation. *Neuroscience Research*, *131*, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.09.004>
- Kattla, S., & Lowery, M. M. (2010). Fatigue related changes in electromyographic coherence between synergistic hand muscles. *Experimental Brain Research*, *202*(1), 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-2110-0>
- Katz, R. (1999). Presynaptic inhibition in humans : A comparison between normal and spastic patients. *Journal of Physiology-Paris*, *93*(4), 379-385. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(00\)80065-0](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(00)80065-0)
- Katz, R., & Pierrot-Deseilligny, E. (1999). Recurrent inhibition in humans. *Progress in Neurobiology*, *57*(3), 325-355. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00056-2)
- 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*(Pt 2), 559-570. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0559v.x>
- Kilner, J. M., Fisher, R. J., & Lemon, R. N. (2004). Coupling of Oscillatory Activity Between Muscles Is Strikingly Reduced in a Deafferented Subject Compared With Normal Controls. *Journal of Neurophysiology*, *92*(2), 790-796. <https://doi.org/10.1152/jn.01247.2003>
- 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>
- Kissane, R. W. P., Charles, J. P., Banks, R. W., & Bates, K. T. (2023). The association between muscle architecture and muscle spindle abundance. *Scientific Reports*, *13*(1), 2830. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30044-w>
- Kitatani, R., Ohata, K., Aga, Y., Mashima, Y., Hashiguchi, Y., Wakida, M., Maeda, A., & Yamada, S. (2016). Descending neural drives to ankle muscles during gait and their relationships with clinical functions in patients after stroke. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1512-1520. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.043>
- Klaer, J. (2016). Longer-term impact of hemiparetic stroke on skeletal muscle metabolism—A pilot study. *Int J Cardiol*, *8*.
- 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*, 126. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00126>
- L'Abbate, T., Armonaite, K., Gianni, E., Bertoli, M., Conti, L., Grifoni, J., Cancelli, A., Cottone, C., Trombetta, E., Padalino, M., Porcaro, C., & Tecchio, F. (2022). Corticomuscular Coherence Dependence on Body Side and Visual Feedback. *Neuroscience*, *490*, 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.02.019>

- Laine, C. M., Cohn, B. A., & Valero-Cuevas, F. J. (2021). Temporal control of muscle synergies is linked with alpha-band neural drive. *The Journal of Physiology*, JP281232. <https://doi.org/10.1113/JP281232>
- Laine, C. M., & Valero-Cuevas, F. J. (2017). Intermuscular coherence reflects functional coordination. *Journal of Neurophysiology*, 118(3), 1775-1783. <https://doi.org/10.1152/jn.00204.2017>
- 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>
- Larsen, L. H., Jensen, T., Christensen, M. S., Lundbye-Jensen, J., Langberg, H., & Nielsen, J. B. (2016). Changes in corticospinal drive to spinal motoneurons following tablet-based practice of manual dexterity. *Physiological Reports*, 4(2), e12684. <https://doi.org/10.14814/phy2.12684>
- Larsen, L. H., Zibrandtsen, I. C., Wienecke, T., Kjaer, T. W., Christensen, M. S., Nielsen, J. B., & Langberg, H. (2017). Corticomuscular coherence in the acute and subacute phase after stroke. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2217-2226. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.033>
- Lecoffre, C. (2017). L'accident vasculaire cérébral en France : Patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 5, 84-94.
- Lee, D. K. (2016). Alternatives to P value : Confidence interval and effect size. *Korean Journal of Anesthesiology*, 69(6), 555. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.6.555>
- 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>
- Lestienne, F. (1979). Effects of inertial load and velocity on the braking process of voluntary limb movements. *Experimental Brain Research*, 35(3), 407-418. <https://doi.org/10.1007/BF00236760>
- Levy, J., Molteni, F., Cannaviello, G., Lansaman, T., Roche, N., & Bensmail, D. (2019). Does botulinum toxin treatment improve upper limb active function? *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 62(4), 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.05.1320>
- Li, S., & Francisco, G. E. (2015). New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 192. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00192>
- Li, S., Francisco, G. E., & Zhou, P. (2018). Post-stroke Hemiplegic Gait : New Perspective and Insights. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01021>
- Liang, T., Zhang, Q., Hong, L., Liu, X., Dong, B., Wang, H., & Liu, X. (2021). Directed Information Flow Analysis Reveals Muscle Fatigue-Related Changes in Muscle Networks and Corticomuscular Coupling. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 750936. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.750936>
- Lindberg, P. G., Gäverth, J., Fagergren, A., Fransson, P., Forssberg, H., & Borg, J. (2009). Cortical Activity in Relation to Velocity Dependent Movement Resistance in the Flexor Muscles of the Hand After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(8), 800-810. <https://doi.org/10.1177/1545968309332735>

- Liu, G., Chia, C., Cao, Y., Tang, X., Tian, S., Shen, X., Chen, Y., Lu, R., Wu, J., & Wu, Y. (2020). Differential Changed Excitability of Spinal Motor Neurons Innervating Tibialis Anterior and Peroneus Muscles Cause Foot Inversion After Stroke. *Frontiers in Neurology, 11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.544912>
- Liu, H., Gao, Y., Huang, W., Li, R., Houston, M., Benoit, J. S., Roh, J., Zhang, Y., Zhuoyue Honors College, Hangzhou Dianzi University, Hangzhou 310018, China, College of Automation, Hangzhou Dianzi University, Hangzhou 310018, China, Key laboratory of Brain Machine Collaborative Intelligence of Zhejiang Province, Hangzhou 311247, China, Department of Biomedical Engineering, University of Houston, Houston 75835, United States, & Texas Institute for Measurement Evaluation and Statistics, University of Houston, Houston 75835, United States. (2022). Inter-muscular coherence and functional coordination in the human upper extremity after stroke. *Mathematical Biosciences and Engineering, 19*(5), 4506-4525. <https://doi.org/10.3934/mbe.2022208>
- 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*, 522. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00522>
- 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, 1-1*. <https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3068997>
- Liu, J. Z., Shan, Z. Y., Zhang, L. D., Sahgal, V., Brown, R. W., & Yue, G. H. (2003). Human brain activation during sustained and intermittent submaximal fatigue muscle contractions : An FMRI study. *Journal of Neurophysiology, 90*(1), 300-312. <https://doi.org/10.1152/jn.00821.2002>
- Loureiro, A., Langhammer, B., Gjøvaag, T., Ihle-Hansen, H., & Guarita-Souza, L. (2017). Skeletal muscle metabolism after stroke : A comparative study using treadmill and overground walking test. *Journal of Rehabilitation Medicine, 49*(7), 558-564. <https://doi.org/10.2340/16501977-2255>
- Manganotti, P., Acler, M., Formaggio, E., Avesani, M., Milanese, F., Baraldo, A., Storti, S. F., Gasparini, A., Cerini, R., Mucelli, R. P., & Fiaschi, A. (2010). Changes in cerebral activity after decreased upper-limb hypertonus : An EMG-fMRI study. *Magnetic Resonance Imaging, 28*(5), 646-652. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2009.12.023>
- Marchand-Pauvert, V., Aymard, C., Giboin, L.-S., Dominici, F., Rossi, A., & Mazzocchio, R. (2013). Beyond muscular effects : Depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A: Recurrent inhibition after BoNT-A. *The Journal of Physiology, 591*(4), 1017-1029. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.239178>
- Marciniak, C., McAllister, P., Walker, H., Brashear, A., Edgley, S., Deltombe, T., Khatkova, S., Banach, M., Gul, F., Vilain, C., Picaut, P., Grandoulier, A.-S., Gracies, J.-M., & International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. (2017). Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin : Subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *PM&R, 9*(12), 1181-1190. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.06.007>

- Martin, S., & MacIsaac, D. (2006). Innervation zone shift with changes in joint angle in the brachial biceps. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 16(2), 144-148. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2005.06.010>
- Matsuya, R., Ushiyama, J., & Ushiba, J. (2017). Inhibitory interneuron circuits at cortical and spinal levels are associated with individual differences in corticomuscular coherence during isometric voluntary contraction. *Scientific Reports*, 7, 44417. <https://doi.org/10.1038/srep44417>
- Mazzocchio, R. (1997). Involvement of spinal recurrent inhibition in spasticity. Further insight into the regulation of Renshaw cell activity. *Brain*, 120(6), 991-1003. <https://doi.org/10.1093/brain/120.6.991>
- McClelland, V. M., Cvetkovic, Z., Lin, J.-P., Mills, K. R., & Brown, P. (2020). Abnormal patterns of corticomuscular and intermuscular coherence in childhood dystonia. *Clinical Neurophysiology*, 131(4), 967-977. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.01.012>
- McClelland, V. M., Cvetkovic, Z., & Mills, K. R. (2012). Modulation of corticomuscular coherence by peripheral stimuli. *Experimental Brain Research*, 219(2), 275-292. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3087-7>
- McManus, L., Hu, X., Rymer, W. Z., Suresh, N. L., & Lowery, M. M. (2016). Muscle fatigue increases beta-band coherence between the firing times of simultaneously active motor units in the first dorsal interosseous muscle. *Journal of Neurophysiology*, 115(6), 2830-2839. <https://doi.org/10.1152/jn.00097.2016>
- Mendez-Balbuena, I., Huethe, F., Schulte-Monting, J., Leonhart, R., Manjarrez, E., & Kristeva, R. (2012). Corticomuscular Coherence Reflects Interindividual Differences in the State of the Corticomuscular Network During Low-Level Static and Dynamic Forces. *Cerebral Cortex*, 22(3), 628-638. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr147>
- Merletti, R., Knaflitz, M., & De Luca, C. J. (1990). Myoelectric manifestations of fatigue in voluntary and electrically elicited contractions. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 69(5), 1810-1820. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.69.5.1810>
- Mima, T., & Hallett, M. (1999). Electroencephalographic analysis of cortico-muscular coherence : Reference effect, volume conduction and generator mechanism. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1892-1899. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00238-2)
- 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: Official Journal of the International Federation of 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>
- Mirbagheri, M. M., & Rymer, W. Z. (2008). Time-Course of Changes in Arm Impairment After Stroke : Variables Predicting Motor Recovery Over 12 Months. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(8), 1507-1513. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.02.017>

- Mohr, M., Schön, T., von Tscharnner, V., & Nigg, B. M. (2018). Intermuscular Coherence Between Surface EMG Signals Is Higher for Monopolar Compared to Bipolar Electrode Configurations. *Frontiers in Physiology*, 9, 566. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00566>
- Moran, D. W., & Schwartz, A. B. (1999). Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *Journal of Neurophysiology*, 82(5), 2676-2692. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.5.2676>
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology*, 55(3), 400-409. <https://doi.org/10.1002/ana.10848>
- Murayama, N., Lin, Y. Y., Salenius, S., & Hari, R. (2001). Oscillatory interaction between human motor cortex and trunk muscles during isometric contraction. *NeuroImage*, 14(5), 1206-1213. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0907>
- Myers, L. J., Lowery, M., O'Malley, M., Vaughan, C. L., Heneghan, C., St Clair Gibson, A., Harley, Y. X. R., & Sreenivasan, R. (2003). Rectification and non-linear pre-processing of EMG signals for cortico-muscular analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 124(2), 157-165. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(03\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(03)00004-9)
- Nakagawa, S., & Cuthill, I. C. (2007). Effect size, confidence interval and statistical significance : A practical guide for biologists. *Biological Reviews*, 82(4), 591-605. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2007.00027.x>
- Nakashima, K., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Shannon, K., & Marsden, C. D. (1989). Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain*, 112(3), 681-697. <https://doi.org/10.1093/brain/112.3.681>
- Neto, O. P., & Christou, E. A. (2010). Rectification of the EMG signal impairs the identification of oscillatory input to the muscle. *Journal of Neurophysiology*, 103(2), 1093-1103. <https://doi.org/10.1152/jn.00792.2009>
- Newton, J. M., Sunderland, A., & Gowland, P. A. (2005). fMRI signal decreases in ipsilateral primary motor cortex during unilateral hand movements are related to duration and side of movement. *NeuroImage*, 24(4), 1080-1087. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.003>
- Nigam, P. K., & Nigam, A. (2010). Botulinum toxin. *Indian Journal of Dermatology*, 55(1), 8-14. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.60343>
- Nojima, I., Suwa, Y., Sugiura, H., Noguchi, T., Tanabe, S., Mima, T., & Watanabe, T. (2020). Smaller muscle mass is associated with increase in EMG–EMG coherence of the leg muscle during unipedal stance in elderly adults. *Human Movement Science*, 71, 102614. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2020.102614>
- Odergren, T., Tollbäck, A., & Borg, J. (1994). Electromyographic single motor unit potentials after repeated botulinum toxin treatments in cervical dystonia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 93(5), 325-329. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90119-8)
- Ohn, S. H., Yoo, W.-K., Kim, D. Y., Ahn, S., Jung, B., Choi, I., Lee, N. J., & Jung, K.-I. (2013). Measurement of synergy and spasticity during functional movement of the post-stroke

- hemiplegic upper limb. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 23(2), 501-507. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2012.10.001>
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 23(3), 186-189. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c>
- Olivi, E. (2011). *Couplage de méthodes numériques pour le problème direct en Magnéto- et Electro-Encéphalographie*.
- OMS. (2017). *Faits marquants sur le vieillissement*. <https://www.who.int/ageing/about/facts/fr/>
- Osternig, L. R., Hamill, J., Lander, J. E., & Robertson, R. (1986). Co-activation of sprinter and distance runner muscles in isokinetic exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18(4), 431-435.
- Park, W., Kwon, G. H., Kim, Y.-H., Lee, J.-H., & Kim, L. (2016). EEG response varies with lesion location in patients with chronic stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 13(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0120-2>
- Patton, N. J., & Mortensen, O. A. (1971). An electromyographic study of reciprocal activity of muscles. *The Anatomical Record*, 170(3), 255-268. <https://doi.org/10.1002/ar.1091700302>
- Paulis, W. D., Horemans, H. L. D., Brouwer, B. S., & Stam, H. J. (2011). Excellent test–retest and inter-rater reliability for Tardieu Scale measurements with inertial sensors in elbow flexors of stroke patients. *Gait & Posture*, 33(2), 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.10.094>
- Pedroni, A., Bahreini, A., & Langer, N. (2019). Automagic : Standardized preprocessing of big EEG data. *NeuroImage*, 200, 460-473. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.046>
- Pedrosa, D. J., Quatuor, E.-L., Reck, C., Pauls, K. A. M., Huber, C. A., Visser-Vandewalle, V., & Timmermann, L. (2014). Thalamomuscular Coherence in Essential Tremor : Hen or Egg in the Emergence of Tremor? *Journal of Neuroscience*, 34(43), 14475-14483. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0087-14.2014>
- Perdices, M. (2018). Null Hypothesis Significance Testing, p-values, Effects Sizes and Confidence Intervals. *Brain Impairment*, 19(1), 70-80. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2017.28>
- Perez, M. A., Lundbye-Jensen, J., & Nielsen, J. B. (2006). Changes in corticospinal drive to spinal motoneurons following visuo-motor skill learning in humans : Corticomuscular coherence and visuo-motor skill learning. *The Journal of Physiology*, 573(3), 843-855. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.105361>
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(2), 184-187. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90180-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90180-6)
- Pfurtscheller, G. (2001). Functional brain imaging based on ERD/ERS. *Vision Research*, 41(10-11), 1257-1260. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(00\)00235-2](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(00)00235-2)
- Pfurtscheller, G. (2006). The cortical activation model (CAM). *Progress in Brain Research*, 159, 19-27. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59002-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59002-8)

- 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., 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. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(97\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)00070-2)
- 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>
- Pierella, C., Pirondini, E., Kinany, N., Coscia, M., Giang, C., Miehlbradt, J., Magnin, C., Nicolo, P., Dalise, S., Sgherri, G., Chisari, C., Van De Ville, D., Guggisberg, A., & Micera, S. (2020). A multimodal approach to capture post-stroke temporal dynamics of recovery. *Journal of Neural Engineering*, *17*(4), 045002. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab9ada>
- Pierrot-Deseilligny, E., & Burke, D. J. (2012). *The circuitry of the human spinal cord: Spinal and corticospinal mechanisms of movement*. Cambridge University Press.
- Piitulainen, H., Botter, A., Bourguignon, M., Jousmäki, V., & Hari, R. (2015). Spatial variability in cortex-muscle coherence investigated with magnetoencephalography and high-density surface electromyography. *Journal of Neurophysiology*, *114*(5), 2843-2853. <https://doi.org/10.1152/jn.00574.2015>
- Pinto, C., Chalard, A., Gasq, D., & Amarantini, D. (2020). *L'étendue de l'activité corticale EEG: un outil pour l'évaluation du patient AVC chronique* [Oral]. 19ème congrès de la Société Francophone d'analyse du Mouvement chez l'enfant et l'adulte, Nice, France.
- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox, N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, *30*(6), 547-558. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02081.x>
- Pohja, M., & Salenius, S. (2003). Modulation of cortex-muscle oscillatory interaction by ischaemia-induced deafferentation. *NeuroReport*, *14*(3), 321.
- Pohja, M., Salenius, S., & Hari, R. (2005). Reproducibility of cortex-muscle coherence. *NeuroImage*, *26*(3), 764-770. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.031>
- Poulain, B., Lemichez, E., & Popoff, M. R. (2020). Neuronal selectivity of botulinum neurotoxins. *Toxicon*, *178*, 20-32. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.02.006>
- Quandt, F., Bönstrup, M., Schulz, R., Timmermann, J. E., Mund, M., Wessel, M. J., & Hummel, F. C. (2019). The functional role of beta-oscillations in the supplementary motor area during reaching and grasping after stroke: A question of structural damage to the corticospinal tract. *Human Brain Mapping*, hbm.24582. <https://doi.org/10.1002/hbm.24582>
- Ramirez-Castaneda, J., Jankovic, J., Comella, C., Dashtipour, K., Fernandez, H. H., & Mari, Z. (2013). Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin: Diffusion, Spread, and

- Migration of BoNT. *Movement Disorders*, 28(13), 1775-1783. <https://doi.org/10.1002/mds.25582>
- Ranstam, J. (2012). Why the P-value culture is bad and confidence intervals a better alternative. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(8), 805-808. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.04.001>
- Ray, A. M., Lopez-Larraz, E., Figueiredo, T. C., Birbaumer, N., & Ramos-Murguialday, A. (2017). Movement-related brain oscillations vary with lesion location in severely paralyzed chronic stroke patients. *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 1664-1667. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037160>
- Restani, L., Antonucci, F., Gianfranceschi, L., Rossi, C., Rossetto, O., & Caleo, M. (2011). Evidence for Anterograde Transport and Transcytosis of Botulinum Neurotoxin A (BoNT/A). *Journal of Neuroscience*, 31(44), 15650-15659. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2618-11.2011>
- 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>
- Rheinheimer, D. C., & Penfield, D. A. (2001). The Effects of Type I Error Rate and Power of the ANCOVA F Test and Selected Alternatives under Nonnormality and Variance Heterogeneity. *The Journal of Experimental Education*, 69(4), 373-391.
- Riddle, C. N., & Baker, S. N. (2005). Manipulation of peripheral neural feedback loops alters human corticomuscular coherence : Nerve cooling alters corticomuscular coherence. *The Journal of Physiology*, 566(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>
- Roeder, L., Boonstra, T. W., & Kerr, G. K. (2020). Corticomuscular control of walking in older people and people with Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 10(1), 2980. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59810-w>
- Roh, J., Rymer, W. Z., Perreault, E. J., Yoo, S. B., & Beer, R. F. (2013). Alterations in upper limb muscle synergy structure in chronic stroke survivors. *Journal of Neurophysiology*, 109(3), 768-781. <https://doi.org/10.1152/jn.00670.2012>
- Romanò, C., & Schieppati, M. (1987). Reflex excitability of human soleus motoneurons during voluntary shortening or lengthening contractions. *The Journal of Physiology*, 390(1), 271-284. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016699>
- Rosales, R. L., Arimura, K., Takenaga, S., & Osame, M. (1996). Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle & Nerve*, 19(4), 488-496. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199604\)19:4<488::AID-MUS9>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199604)19:4<488::AID-MUS9>3.0.CO;2-8)
- Rosales, R. L., & Dressler, D. (2010). On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin : On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. *European Journal of Neurology*, 17, 71-80. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03056.x>

- 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., Davis, E. M., Clark, E. V., Boudrias, M.-H., & Ward, N. S. (2014). Beta oscillations reflect changes in motor cortex inhibition in healthy ageing. *NeuroImage*, *91*, 360-365. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.012>
- 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>
- Ruiz-Gonzalez, Y., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Labrada, R., Torres-Vega, R., & Ziemann, U. (2020). EMG Rectification Is Detrimental for Identifying Abnormalities in Corticomuscular and Intermuscular Coherence in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *The Cerebellum*. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01149-z>
- Sala, S., Agosta, F., Pagani, E., Copetti, M., Comi, G., & Filippi, M. (2012). Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging. *Neurobiology of Aging*, *33*(3), 488-498.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.027>
- 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>
- 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>
- Semmler, J. G., Ebert, S. A., & Amarasena, J. (2013). Eccentric muscle damage increases intermuscular coherence during a fatiguing isometric contraction. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, *208*(4), 362-375. <https://doi.org/10.1111/apha.12111>
- Shaw, L. C., Price, C. I. M., van Wijck, F. M. J., Shackley, P., Steen, N., Barnes, M. P., Ford, G. A., Graham, L. A., & Rodgers, H. (2011). Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) Trial : Effect on Impairment, Activity Limitation, and Pain. *Stroke*, *42*(5), 1371-1379. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.582197>
- Shirinbayan, S. I., Dreyer, A. M., & Rieger, J. W. (2019). Cortical and subcortical areas involved in the regulation of reach movement speed in the human brain : An fMRI study. *Human Brain Mapping*, *40*(1), 151-162. <https://doi.org/10.1002/hbm.24361>
- Simmons, R. W., & Richardson, C. (1988). Peripheral regulation of stiffness during arm movements by coactivation of the antagonist muscles. *Brain Research*, *473*(1), 134-140. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90324-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90324-1)
- Sommerfeld, D. K., Eek, E. U.-B., Svensson, A.-K., Holmqvist, L. W., & von Arbin, M. H. (2004). Spasticity after stroke : Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*, *35*(1), 134-139. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000105386.05173.5E>
- Šoštarić, P., Vukić, B., Tomašić, L., & Matak, I. (2022). Lasting Peripheral and Central Effects of Botulinum Toxin Type A on Experimental Muscle Hypertonia in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(19), 11626. <https://doi.org/10.3390/ijms231911626>

- Stancák, A., & Pfurtscheller, G. (1996). Event-related desynchronisation of central beta-rhythms during brisk and slow self-paced finger movements of dominant and nondominant hand. *Cognitive Brain Research*, 4(3), 171-183. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(96\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(96)00031-6)
- Stark, E., Drori, R., Asher, I., Ben-Shaul, Y., & Abeles, M. (2007). Distinct movement parameters are represented by different neurons in the motor cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 26(4), 1055-1066. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05711.x>
- 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>
- Takeuchi, N., & Izumi, S.-I. (2012). Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke : Mechanisms and approaches. *Neural Plasticity*, 2012, 359728. <https://doi.org/10.1155/2012/359728>
- Tangwiriyasakul, C., Verhagen, R., Rutten, W. L. C., & van Putten, M. J. A. M. (2014). Temporal evolution of event-related desynchronization in acute stroke : A pilot study. *Clinical Neurophysiology*, 125(6), 1112-1120. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.047>
- Taylor, S., Ashby, P., & Verrier, M. (1984). Neurophysiological changes following traumatic spinal lesions in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 47(10), 1102-1108. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.10.1102>
- Tisseyre, J., Cremoux, S., Amarantini, D., & Tallet, J. (2022). Increased intensity of unintended mirror muscle contractions after cervical spinal cord injury is associated with changes in interhemispheric and corticomuscular coherences. *Behavioural Brain Research*, 417, 113563. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113563>
- Trombly, C. A. (1992). Deficits of Reaching in Subjects With Left Hemiparesis : A Pilot Study. *American Journal of Occupational Therapy*, 46(10), 887-897. <https://doi.org/10.5014/ajot.46.10.887>
- Tyler, H. R. (1963). Botulinus Toxin : Effect on the Central Nervous System of Man. *Science*, 139(3557), 847-848. <https://doi.org/10.1126/science.139.3557.847>
- Urban, P. P., Wolf, T., Uebele, M., Marx, J. J., Vogt, T., Stoeter, P., Bauermann, T., Weibrich, C., Vucurevic, G. D., Schneider, A., & Wissel, J. (2010). Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*, 41(9), 2016-2020. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581991>
- Ushiyama, J., Masakado, Y., Fujiwara, T., Tsuji, T., Hase, K., Kimura, A., Liu, M., & Ushiba, J. (2012). Contraction level-related modulation of corticomuscular coherence differs between the tibialis anterior and soleus muscles in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 112(8), 1258-1267. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01291.2011>
- Ushiyama, J., Takahashi, Y., & Ushiba, J. (2010). Muscle dependency of corticomuscular coherence in upper and lower limb muscles and training-related alterations in ballet dancers and weightlifters. *Journal of Applied Physiology*, 109(4), 1086-1095. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00869.2009>

- Vecchio, M., Gracies, J.-M., Panza, F., Fortunato, F., Vitaliti, G., Malaguarnera, G., Cinone, N., Beatrice, R., Ranieri, M., & Santamato, A. (2017). Change in Coefficient of Fatigability Following Rapid, Repetitive Movement Training in Post-Stroke Spastic Paresis: A Prospective Open-Label Observational Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(11), 2536-2540. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.046>
- Veverka, T., Hlušík, P., Hok, P., Otruba, P., Tüdös, Z., Zapletalová, J., Krobot, A., & Kaňovský, P. (2014). Cortical activity modulation by botulinum toxin type A in patients with post-stroke arm spasticity: Real and imagined hand movement. *Journal of the Neurological Sciences*, 346(1-2), 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.09.009>
- Veverka, T., Hlušík, P., Hok, P., Otruba, P., Zapletalová, J., Tüdös, Z., Krobot, A., & Kaňovský, P. (2016). Sensorimotor modulation by botulinum toxin A in post-stroke arm spasticity: Passive hand movement. *Journal of the Neurological Sciences*, 362, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.049>
- Veverka, T., Hlušík, P., Tomášová, Z., Hok, P., Otruba, P., Král, M., Tüdös, Z., Zapletalová, J., Herzig, R., Krobot, A., & Kaňovský, P. (2012). BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 319(1-2), 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.008>
- Veverka, T., Hok, P., Otruba, P., Zapletalová, J., Kukolová, B., Tüdös, Z., Krobot, A., Kaňovský, P., & Hlušík, P. (2019). Botulinum Toxin Modulates Posterior Parietal Cortex Activation in Post-stroke Spasticity of the Upper Limb. *Frontiers in Neurology*, 10, 495. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00495>
- Vinti, M., Costantino, F., Bayle, N., Simpson, D. M., Weisz, D. J., & Gracies, J.-M. (2012). Spastic cocontraction in hemiparesis: Effects of botulinum toxin. *Muscle & Nerve*, 46(6), 917-925. <https://doi.org/10.1002/mus.23427>
- 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>
- Vulliemoz, S., Raineteau, O., & Jabaudon, D. (2005). Reaching beyond the midline: Why are human brains cross wired? *The Lancet. Neurology*, 4(2), 87-99. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)00990-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)00990-7)
- Wagner, J. M., Rhodes, J. A., & Patten, C. (2008). Reproducibility and Minimal Detectable Change of Three-Dimensional Kinematic Analysis of Reaching Tasks in People With Hemiparesis After Stroke. *Physical Therapy*, 88(5), 652-663. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070255>
- Walker, S., Avela, J., Wikgren, J., Meeusen, R., Piitulainen, H., Baker, S. N., & Parviainen, T. M. (2019). Aging and Strength Training Influence Knee Extensor Intermuscular Coherence During Low- and High-Force Isometric Contractions. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01933>
- Wang, L., Lu, A., Zhang, S., Niu, W., Zheng, F., & Gong, M. (2015). Fatigue-related electromyographic coherence and phase synchronization analysis between antagonistic elbow muscles. *Experimental Brain Research*, 233(3), 971-982. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4172-x>

- Welmer, A.-K., Widén Holmqvist, L., & Sommerfeld, D. K. (2010). Location and severity of spasticity in the first 1-2 weeks and at 3 and 18 months after stroke : Location and severity of spasticity. *European Journal of Neurology*, *17*(5), 720-725. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02915.x>
- Welniarz, Q., Dusart, I., & Roze, E. (2017). The corticospinal tract : Evolution, development, and human disorders. *Developmental Neurobiology*, *77*(7), 810-829. <https://doi.org/10.1002/dneu.22455>
- Williams, E. R., & Baker, S. N. (2009). Renshaw Cell Recurrent Inhibition Improves Physiological Tremor by Reducing Corticomuscular Coupling at 10 Hz. *Journal of Neuroscience*, *29*(20), 6616-6624. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0272-09.2009>
- Wissel, J., Schelosky, L. D., Scott, J., Christe, W., Faiss, J. H., & Mueller, J. (2010). Early development of spasticity following stroke : A prospective, observational trial. *Journal of Neurology*, *257*(7), 1067-1072. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5463-1>
- 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>
- Xie, P., Song, Y., Guo, Z., Chen, X., Wu, X., Su, Y., & Du, Y. (2016). [Analysis of Abnormal Muscular Coupling During Rehabilitation after Stroke]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi = Journal of Biomedical Engineering = Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi*, *33*(2), 244-254.
- Yang, J. F., & Winter, D. A. (1984). Electromyographic amplitude normalization methods : Improving their sensitivity as diagnostic tools in gait analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *65*(9), 517-521.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.10.074>
- 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*, 126. <https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00126>
- Yao, B., Salenius, S., Yue, G. H., Brown, R. W., & Liu, J. Z. (2007). Effects of surface EMG rectification on power and coherence analyses : An EEG and MEG study. *Journal of Neuroscience Methods*, *159*(2), 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.07.008>
- Yokoyama, H., Yoshida, T., Zabjek, K., Chen, R., & Masani, K. (2020). Defective corticomuscular connectivity during walking in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, *124*(5), 1399-1414. <https://doi.org/10.1152/jn.00109.2020>
- Yoshitake, Y., Kanehisa, H., & Shinohara, M. (2017). Correlated EMG Oscillations between Antagonists during Cocontraction in Men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *49*(3), 538-548. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001117>

- Yu, H., Xu, W., Zhuang, Y., Tong, K., & Song, R. (2021). Wavelet coherence analysis of muscle coupling during reaching movement in stroke. *Computers in Biology and Medicine*, *131*, 104263. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104263>
- Zanotti, S., Kapetis, D., Gibertini, S., Salerno, F., Ciusani, E., Colombo, C., Gronchi, A., Morandi, L., Mantegazza, R., Molteni, F., & Mora, M. (2018). Botulinum toxin type A affects the transcriptome of cell cultures derived from muscle biopsies of controls and spastic patients. *Toxicology in Vitro*, *50*, 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.02.008>
- Zhang, X., Li, H., Xie, T., Liu, Y., Chen, J., & Long, J. (2020). Movement speed effects on beta-band oscillations in sensorimotor cortex during voluntary activity. *Journal of Neurophysiology*, *124*(2), 352-359. <https://doi.org/10.1152/jn.00238.2020>
- 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*, 728. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00728>

## Chapitre 11. Annexes

---

### Annexe 1 : Toxine et CMC

---

Afin d’approfondir l’étude des effets d’un traitement associant TBA et rééducation sur la cohérence corticomusculaire (CMC) de sujets post-AVC en phase chronique, une analyse longitudinale paramétrique a été réalisée avec un effectif plus important que dans la première contribution expérimentale.

#### 1. Méthode

Pour ce faire, 24 sujets sains contrôles et 19 sujets post-AVC en phase chronique ayant été inclus dans le cadre de cette thèse ont été étudiés.

Afin de conserver un nombre important de sujets, et à titre exploratoire, seules les données enregistrées lors des visites  $T_{incl}$  (inclusion),  $T_{eff}$  (pendant la période d’efficacité de la toxine) et  $T_{short}$  (hors période d’efficacité de la toxine) ont été traitées et ce de la même manière que dans la première contribution expérimentale. Quatre sujets post-AVC ont été exclus de l’étude compte tenu de la qualité détériorée des signaux électroencéphalographiques lors d’une visite.

- **Statistiques**

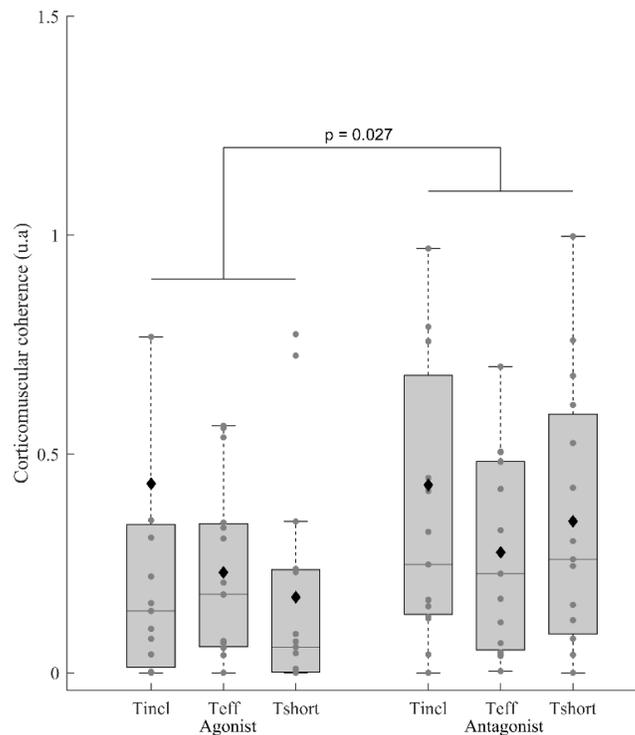
Afin de pouvoir intégrer le contrôle de co-variables, après avoir transformé les données à l’aide de BoxCox (afin que les résidus des modèles statistiques appliqués soient normaux), des ANCOVAs ont été réalisées. La première a permis d’étudier les effets liés aux muscles ainsi qu’au

traitement associant TBA et rééducation sur la CMC des sujets post-AVC en longitudinal. Une autre ANCOVA a été réalisée pour explorer les effets liés aux muscles chez les sujets sains. Et enfin, trois ANCOVAs ont été réalisées afin d'étudier une éventuelle différence entre sujets post-AVC et contrôle à chaque visite. Les mêmes co-variables que dans la seconde contribution expérimentale ont été intégrées : l'âge, les co-contractions antagonistes, l'angle et la vitesse moyenne de la fenêtre de quantification de la cohérence.

Le seuil statistique a été fixé à  $p < 0.05$  pour l'ANCOVA longitudinale et pour celle concernant les sujets sains contrôles, et corrigé pour les trois ANCOVAs répétées à  $p < 0.017$ .

## **2. Résultats**

L'ANCOVA longitudinale réalisée a mis en évidence un effet lié au muscle ( $p=0.027$ ) avec plus de CMC pour les muscles antagonistes (biceps brachial et brachioradial) comparativement au muscle antagoniste (triceps brachial) ( $d=0.475$ , 95% IC = [0.07 : 1.08]) mais pas d'effet lié aux différentes visites des sujets post-AVC ( $p=0.59$ ) (Tableau A. 1 | Résultats des ANCOVA.A et Figure A. 1). Cependant, l'ANCOVA réalisée chez les sujets sains contrôles n'a pas mis en évidence d'effet lié aux muscles ( $p=0.607$  ; Tableau A. 1.B).



**Figure A. 1 | Cohérence corticomusculaire des muscles, agoniste et antagonistes, des sujets post-AVC**

Cohérence corticomusculaire (avant transformation en BoxCox) du muscle agoniste (triceps brachial) et de la moyenne des muscles antagonistes (biceps brachial et brachioradial) des sujets post-AVC à chacune des visites :  $T_{incl}$  (à l'inclusion),  $T_{eff}$  (pendant la période d'efficacité de la toxine botulique),  $T_{short}$  (en dehors de la période d'efficacité de la toxine botulique). Les lignes centrales des boxplots représentent la médiane, le bas et le haut des boîtes représentent le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentiles et les moustaches représentent les 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles. Les losanges représentent la moyenne de chaque groupe.

Aucune des trois ANCOVAs réalisées entre les sujets sains contrôles et les sujets post-AVC (à chaque visite) n'a mis en évidence d'effet lié au groupe, ni d'effet lié aux muscles (Tableau A. 1.C/D/E). Cependant, dans chacune de ces ANCOVAs, tout comme dans l'ANCOVA longitudinale (Tableau A. 1.A) et dans celle effectuée uniquement avec les sujets sains contrôles (Tableau A. 1.B), la vitesse est une co-variable présentant un effet significatif sur le modèle

statistique ( $p < 0.018$ ). Notons que dans cette base de données, les sujets sains et les sujets post-AVC (à chaque visite) présentaient des vitesses différentes ( $p < 0.001$  ;  $d > 1.48$ , 95% IC = [0.75 ; 2.20]).

**Tableau A. 1 | Résultats des ANCOVAs : effet de la toxine sur la CMC**

Résultats de l'ANCOVA : réalisée en longitudinal chez les sujets post-AVC (A), réalisée chez les sujets sains contrôles (B) et des trois ANCOVAs réalisées entre chaque visite des sujets post-AVC et le groupe de sujets sains contrôles (C, D et E). Le facteur visite a été étudié en longitudinal et le facteur groupe lors des ANCOVAs non-appareillées. Ont été intégrées dans le modèle les co-variables suivantes : âge, co-contraction antagoniste (ACC), vitesse et angle moyen de la fenêtre de quantification de la cohérence.

<b>A. Longitudinal</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2_p</math></b>
Visite	0.529	0.591	0.013
Muscle	5.075	0.027*	0.060
Visite * Muscle	0.724	0.488	0.018
Angle	2.149	0.147	0.026
Vitesse	8.044	0.006*	0.091
Age	1.702	0.196	0.021
ACC	0.662	0.418	0.008
<b>B. Contrôle</b>			
Muscle	0.268	0.607	0.006
Angle	0.121	0.730	0.003
Vitesse	6.071	0.018*	0.126
Age	1.237	0.272	0.029
ACC	1.940	0.171	0.044
<b>C. Tincl</b>			
Groupe	2.283	0.135	0.032
Muscle	0.673	0.415	0.010
Groupe * Muscle	2.053	0.156	0.028
Angle	1.024	0.315	0.014
Vitesse	7.977	0.006*	0.102
Age	0.421	0.518	0.006
ACC	0.714	0.401	0.010
<b>D. Teff</b>			
Groupe	2.265	0.137	0.031
Muscle	0.760	0.386	0.011
Groupe * Muscle	1.982	0.164	0.028
Angle	1.137	0.290	0.016
Vitesse	7.944	0.006*	0.102
Age	0.459	0.500	0.007
ACC	0.741	0.392	0.010
<b>E. Tshort</b>			
Groupe	0.085	0.772	0.001
Muscle	1.889	0.174	0.026
Groupe * Muscle	4.113	0.046	0.056
Angle	0.146	0.704	0.002
Vitesse	9.951	0.002*	0.124
Age	0.197	0.658	0.003
ACC	1.998	0.162	0.028

## Annexe 2 : Toxine et IMC

---

Afin d'explorer les effets de la TBA associée à la rééducation sur la cohérence intermusculaire (IMC) des membres, parétique et non-parétique, des sujets post-AVC, tout en prenant en compte le rôle fonctionnel des muscles impliqués dans le mouvement, une analyse complémentaire a été effectuée.

### 1. Méthode

Pour ce faire 19 des sujets post-AVC inclus dans la seconde contribution expérimentale et ayant poursuivi l'étude ULISCC-STROKE ou ULAFFBoT-STROKE jusqu'à la visite  $T_{\text{short}}$  (hors période d'efficacité de la TBA) ont été étudiés ainsi que 24 sujets sains contrôles.

Pour chaque visite,  $T_{\text{incl}}$  (inclusion),  $T_{\text{eff}}$  (pendant la période d'efficacité de la toxine) et  $T_{\text{short}}$  (hors période d'efficacité de la toxine) les données ont été traitées de la même manière que dans la seconde contribution expérimentale.

#### • Statistiques

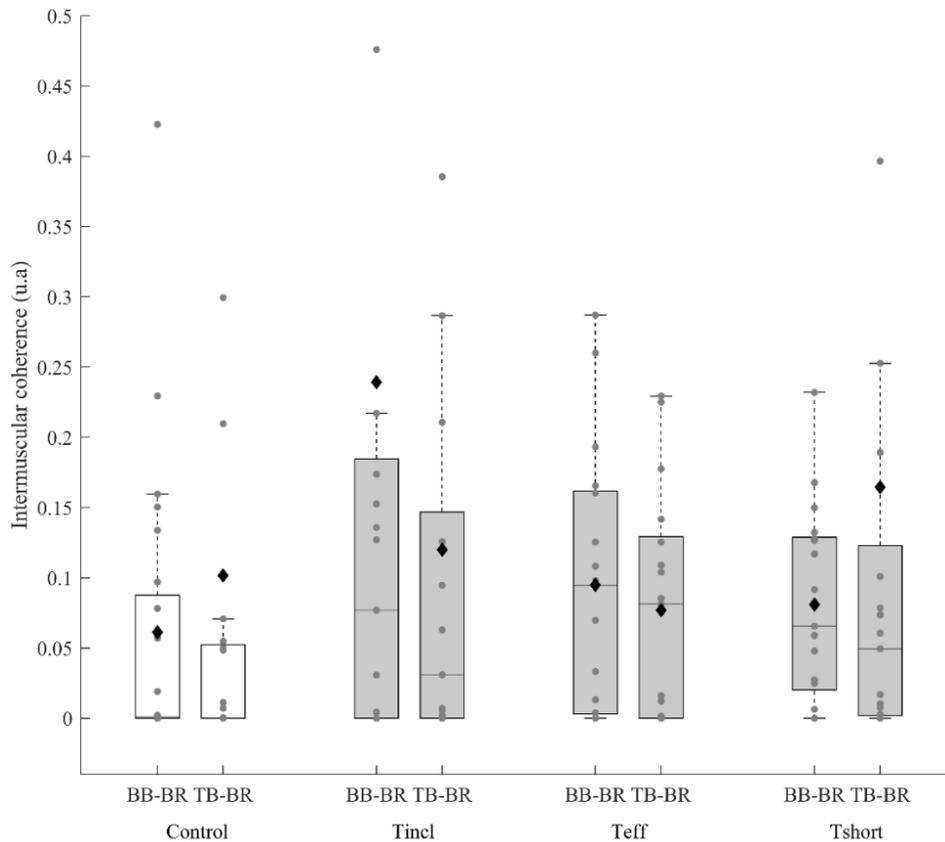
Après avoir transformé les données à l'aide de BoxCox afin que les résidus des modèles statistiques appliqués soient normaux, une ANCOVA a été réalisée afin d'étudier les effets du traitement associant TBA et rééducation sur l'IMC en longitudinal. Les mêmes co-variables que dans la seconde contribution expérimentale ont été intégrées : l'âge, les co-contractions antagonistes, l'angle et la vitesse moyenne de la fenêtre de quantification de la cohérence.

Afin de comparer, à chacune de ces visites, l'IMC des sujets post-AVC à celle des sujets sains, trois ANCOVAs ont été réalisées avec les mêmes co-variables que précédemment.

Le seuil statistique a été fixé à  $p < 0.05$  pour l'ANCOVA longitudinale et corrigé pour les trois ANCOVAs répétées à  $p < 0.017$ .

## **2. Résultats**

L'ANCOVA réalisée en longitudinal n'a pas mis en évidence d'effet entre les visites sur l'IMC. Les ANCOVAs réalisées entre chacune des visites et les sujets sains contrôles n'ont pas non plus mis en évidence de différence d'IMC (Tableau A. 2 et Figure A. 2).



**Figure A. 2 | Cohérence intermusculaire des sujets post-AVC et des sujets contrôles**

Cohérence intermusculaire (avant transformation en BoxCox) de la paire de muscles biceps brachial-brachioradial (BB-BR) et triceps brachial-brachioradial (TB-BR) du groupe de sujets sains contrôles (en blanc) et des sujets post-AVC (en gris) à chacune des visites : T<sub>incl</sub> (à l’inclusion), T<sub>eff</sub> (pendant la période d’efficacité de la toxine botulique), T<sub>short</sub> (en dehors de la période d’efficacité de la toxine botulique). Les lignes centrales des boxplots représentent la médiane, le bas et le haut des boîtes représentent le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentiles et les moustaches représentent les 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles. Les losanges représentent la moyenne de chaque groupe.

---

**Tableau A. 2 | Résultats des ANCOVAs : effets de la toxine sur l'IMC**

Résultats de l'ANCOVA réalisée en longitudinal (A) et des trois ANCOVAs réalisées entre chaque visite des sujets post-AVC et le groupe de sujets sains contrôles (B, C et D). Le facteur visite a été étudié en longitudinal et le facteur groupe lors des ANCOVAs non-appareillées. Ont été intégrées dans le modèle les co-variables suivantes : co-contraction antagoniste (ACC), vitesse et angle moyen de la fenêtre de quantification de la cohérence.

<b>A. Longitudinal</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2_p</math></b>
Visite	0.051	0.950	0.001
Muscles	0.780	0.379	0.008
Visite * Muscles	0.020	0.980	0.000
ACC	1.329	0.252	0.014
Vitesse	7.102	0.009	0.072
Angle	1.407	0.239	0.015
Age	16.308	< .001*	0.151
<b>B. Tincl</b>			
Groupe	0.118	0.733	0.002
Muscle	0.436	0.511	0.006
Groupe * Muscle	0.010	0.921	0.000
ACC	0.110	0.741	0.001
Vitesse	0.270	0.605	0.004
Angle	2.510	0.117	0.033
Age	1.217	0.274	0.016
<b>C. Teff</b>			
Groupe	0.118	0.733	0.002
Muscle	0.436	0.511	0.006
Groupe * Muscle	0.010	0.921	0.000
ACC	0.110	0.741	0.001
Vitesse	0.270	0.605	0.004
Angle	2.510	0.117	0.033
Age	1.217	0.274	0.016
<b>D. Tshort</b>			
Groupe	0.100	0.753	0.001
Muscle	0.613	0.436	0.008
Groupe * Muscle	0.018	0.894	0.000
ACC	4.449	0.038	0.057
Vitesse	0.001	0.970	0.000
Angle	0.624	0.432	0.008
Age	0.355	0.553	0.005

---

Afin d'explorer les effets de l'âge sur l'IMC de l'ANCOVA longitudinale des sujets post-AVC (Tableau A. 2 | Résultats des ANCOVAs.A), des corrélations de Pearson ont été effectuées entre l'âge et l'IMC des deux paires de muscles (BB-BR et TB-BR) à chacune des visites (Tableau A. 3).

---

**Tableau A. 3 | Résultats des corrélations de Pearson réalisées entre l'âge et l'IMC**

Résultats des corrélations de Pearson effectuées entre l'âge et l'IMC des paires de muscles : biceps brachial-brachioradial (BB-BR) et triceps brachial-brachioradial (TB-BR) à la visite  $T_{pre}$  (entrée du protocole),  $T_{eff}$  (pendant la période d'efficacité de la première injection de toxine botulique) et  $T_{short}$  (à distance de la période d'efficacité de la première injection de toxine botulique).

	BB-BR	TB-BR
$T_{pre}$	$p = 0.23$ ; $Rho = 0.31[-0.21 : 0.69]$	$p = 0.17$ ; $Rho = 0.34[-0.16 : 0.71]$
$T_{eff}$	$p = 0.07$ ; $Rho = 0.46[-0.03 : 0.77]$	$p = 0.10$ ; $Rho = 0.41[-0.09 : 0.75]$
$T_{short}$	$p = 0.31$ ; $Rho = 0.26[-0.25 : 0.66]$	$p = 0.13$ ; $Rho = 0.38[-0.12 : 0.72]$

---

# Annexe 3 : Effet de la vitesse sur la CMC et l'IMC

---

## 1. Contexte

Cette contribution méthodologique est ancillaire à mes travaux et représente une étude préliminaire au projet eVAICI que j'ai initié lors de ma troisième année de thèse.

## 2. Introduction

Les mesures de CMC et d'IMC sont de plus en plus utilisées dans la littérature pour étudier le contrôle de la motricité (Delcamp et al., 2022a, 2022b; Tisseyre et al., 2022). La CMC et l'IMC sont également envisagées comme pouvant être des biomarqueurs potentiels des interactions au sein du système neuromusculaire dans de nombreuses pathologies (Krauth et al., 2019). Pourtant, l'ensemble des facteurs modulant ces mesures de cohérence n'est pas encore connu à ce jour, ce qui limite fortement leur prise en compte d'un point de vue méthodologique dans l'étude de la cohérence. Même si des études utilisant l'EEG de surface n'ont pas observé d'effet de la vitesse sur la désynchronisation de l'activité corticale (Pfurtscheller et al., 1998; Stancák & Pfurtscheller, 1996), d'autres effets au niveau cortical (Churchland et al., 2006; Lindberg et al., 2009), spinal (Duclay et al., 2009; Romanò & Schieppati, 1987) et musculaire (Romanò & Schieppati, 1987; Zhang et al., 2020) détaillés dans la discussion de ce manuscrit ont été observés. Bien que nous n'ayons pas mis en évidence d'effet de la vitesse angulaire sur l'IMC de sujets post-AVC ou de sujets sains dans nos précédentes contributions expérimentales, nous avons observé dans l'Annexe 1 que la vitesse angulaire semble moduler la CMC des sujets post-AVC et des sujets sains. Malgré les effets de la vitesse angulaire sur l'activité corticale, spinale et musculaire, aucune étude ne s'est intéressée à ce jour aux effets de la vitesse angulaire sur la CMC

(Kasuga et al., 2018) et l'IMC lors de contractions anisométriques.

Compte tenu de l'effet de la vitesse angulaire sur l'activité corticale, spinale et musculaire, nous émettons l'hypothèse que la CMC et l'IMC (qui dépendent de ces activités) puissent être influencées par la vitesse angulaire d'un mouvement.

### **3. Méthode**

#### **a. Participants**

Un total de 24 sujets sains âgés de  $50,6 \pm 14,7$  ans ont été inclus dans cette étude. 15 sujets proviennent de l'étude ULAFBoT-STROKE et 9 sujets proviennent de l'étude CoActHemi.

#### **b. Procédure**

Les sujets étaient confortablement assis sur une chaise, devant une table, avec une flexion de l'épaule de  $80^\circ$  et une rotation médiale de  $90^\circ$ . Ils effectuaient avec leur membre dominant : deux séries randomisées de dix mouvements d'extension/flexion actifs du coude à vitesse spontanée ( $\approx 76 \pm 24^\circ/\text{s}$ ) et à vitesse maximale ( $\approx 204 \pm 40^\circ/\text{s}$ ).

Pendant les mouvements d'extension du coude, en plus de la cinématique enregistrée à 125Hz (système OptiTrack ; NaturalPoint Inc, Corvallis, OR, USA), l'activité électroencéphalographique a été enregistrée à l'aide d'un casque de 64 électrodes à 1024Hz (BioSemi instrumentation, Amsterdam, Pays-Bas) et l'activité électromyographique du triceps brachial (TB ; principal extenseur du coude), du biceps brachial et du brachioradial (respectivement BB et BR ; principaux fléchisseurs du coude) a été enregistrée à 1000Hz (système OptiTrack ; NaturalPoint Inc., Corvallis, OR, USA). Une procédure visuelle de vérification a été effectuée pour limiter la diaphonie entre le biceps brachial et le triceps brachial.

### **c. Analyse des données**

- *Pre-processing*

Les données cinématiques continues ont été filtrées à l'aide d'un filtre passe-bas à 6Hz. La détection des mouvements d'extension du coude a été faite avec un seuil de  $0,01^\circ/s$  sur les données de vitesse. Les données EMG continues ont été filtrées par un filtre passe-bas à 3-100Hz et un filtre coupe-bande à 49-51Hz. Les données EEG continues ont été filtrées avec un filtre passe-bande à 3-100Hz et un filtre coupe-bande à 49-51Hz. Un pré-traitement avec la pipeline « clean\_rawdata » de la toolbox Automagic a été réalisé et un rereférencage avec un filtre Laplacien a été appliqué pour améliorer le rapport signal/bruit.

Lorsque les mouvements étaient réalisés à vitesse maximale, la qualité de certains enregistrements électroencéphalographiques était détériorée. Ainsi, malgré les corrections faites avec la toolbox Automagic, les données de six sujets n'ont pas pu être traitées.

- *Processing*

- *Cohérences*

La CMC a été calculée selon la même méthodologie que la première contribution expérimentale et l'IMC a été calculée selon la même méthodologie que la seconde contribution expérimentale.

Pour tenir compte de la différence de durée des mouvements qui est importante entre les deux conditions (vitesse spontanée vs vitesse maximale) et afin d'étudier un même comportement moteur, la fenêtre temporelle de quantification de la cohérence correspondait à la seconde moitié de la phase d'accélération.

Les variables étudiées étaient donc, à vitesse spontanée et maximale, la CMC des muscles antagonistes (BB et BR) et du muscle agoniste au mouvement (TB) ainsi que l'IMC d'une paire de muscles antagoniste-antagoniste (BB-BR) et agoniste-antagoniste au mouvement (TB-BR). Pour chaque sujet, les valeurs de cohérence ont été normalisées par la taille de la fenêtre de quantification.

#### ○ Puissance spectrale

Pour chaque muscle et chaque mouvement effectué à vitesse spontanée et maximale, la puissance spectrale EMG moyenne dans la bande de fréquence  $\beta$  et dans la fenêtre temporelle d'intérêt a été calculée.

#### ○ Pourcentage d'activité musculaire

La RMS de l'activité EMG filtrée de chaque muscle pour chaque mouvement, dans la fenêtre d'intérêt, a été normalisée par la RMS de l'activité EMG maximale produite pendant les contractions maximales volontaires, ce qui nous a permis d'obtenir le pourcentage d'activité de chaque muscle pendant l'extension active du coude à vitesse spontanée et maximale.

### **d. Analyses statistiques**

Pour étudier les effets de la vitesse angulaire sur la CMC, en considérant les différents muscles, une ANCOVA a été réalisée. La puissance spectrale et le pourcentage d'activité musculaire, tous deux susceptibles de varier en fonction de la vitesse du mouvement, et pouvant influencer la quantité de cohérence (Baker & Baker, 2003; Glories et al., 2022) ont été normalisés par la taille de la fenêtre temporelle de quantification de la cohérence et intégrés comme co-variables. Pour étudier les effets de la vitesse angulaire sur l'IMC, en considérant la paire de muscles, une ANCOVA a été réalisée avec les co-variables suivantes : la puissance spectrale moyenne calculée

à partir de celle des deux muscles composant la paire de muscles et le pourcentage d'activité musculaire moyen calculé à partir du pourcentage d'activité des deux muscles composant la paire (le tout normalisé par la taille de la fenêtre temporelle d'intérêt).

## 4. Résultats

L'ANCOVA réalisée pour la CMC a mis en évidence un effet significatif lié à la vitesse ( $p=0.007$ ,  $d = 0.67$ , 95% IC = [0.18 : 1.17]) ainsi qu'au muscle ( $p=0.002$ ). Les sujets présentaient plus d'IMC à vitesse spontanée qu'à vitesse maximale. Ils présentaient également plus de CMC pour le triceps brachial et le biceps brachial comparativement au brachioradial (respectivement :  $p = 0.01$ ,  $d = 0.74$ , 95% IC = [0.12 : 1.35] et  $p = 0.005$ ,  $d = 0.80$ , 95% IC = [0.18 : 1.42]). (Tableau A. 4.A et Figure A. 3).

Concernant l'IMC, on observe une tendance liée à l'effet de la vitesse ( $p=0.079$ ,  $d = 0.50$ , 95% IC = [0.07 : 1.07]) mais pas d'effet lié à la paire de muscles ( $p=0.970$ ) (Tableau A. 4.B et Figure A. 4). Ainsi, les sujets ont tendance à présenter plus d'IMC à vitesse maximale.

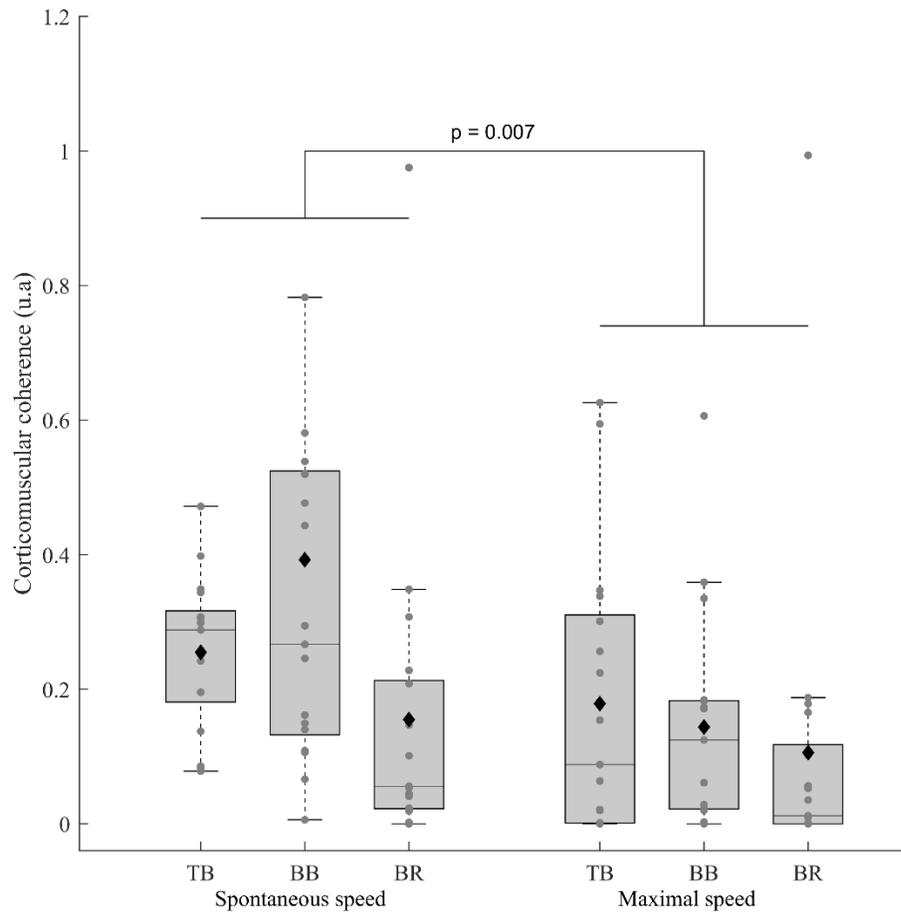
---

**Tableau A. 4 | Résultats des ANCOVAs : effets de la vitesse sur la CMC et l'IMC**

Résultats des ANCOVAs réalisées pour la cohérence corticomusculaire (A) et intermusculaire (B). Le facteur vitesse (vitesse spontanée vs vitesse maximale) et le facteur muscle (pour la CMC : TB vs BB vs BR ; pour l'IMC : BB-BR vs TB-BR) étaient explorés et les co-variables RMS et puissance spectrale ont été intégrées dans les modèles.

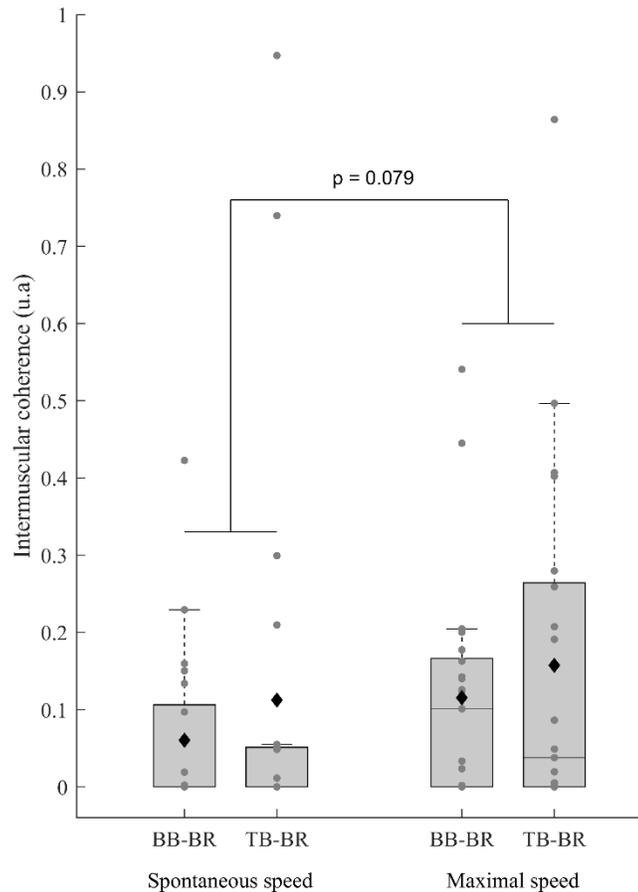
<b>A. CMC</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2_p</math></b>
Vitesse	7.541	0.007*	0.074
Muscle	6.544	0.002*	0.122
Vitesse * Muscle	0.557	0.575	0.012
RMS	1.332	0.251	0.014
Puissance	0.527	0.469	0.006
<b>B. IMC</b>			
Vitesse	3.158	0.079	0.039
Paire de muscle	0.001	0.970	0.000
Vitesse * Paire de muscle	0.003	0.953	0.000
RMS	0.779	0.380	0.010
Puissance	0.005	0.946	0.000

---



**Figure A. 3 | Cohérence corticomusculaire à vitesse spontanée et maximale**

Cohérence corticomusculaire (avant transformation en BoxCox) du triceps brachial (TB), biceps brachial (BB) et brachioradial (BR) lors des mouvements réalisés à vitesse spontanée et à vitesse maximale. La valeur p correspond à l'effet vitesse observé suite à l'ANCOVA. Les lignes centrales des boxplots représentent la médiane, le bas et le haut des boîtes représentent le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentiles et les moustaches représentent les 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles. Les losanges représentent la moyenne de chaque groupe.



**Figure A. 4 | Cohérence intermusculaire à vitesse spontanée et maximale**

Cohérence intermusculaire (avant transformation en BoxCox) de la paire de muscles biceps brachial-brachioradial (BB-BR) et triceps brachial-brachioradial (TB-BR) lors des mouvements réalisés à vitesse spontanée et à vitesse maximale. La valeur p correspond à l'effet vitesse observé suite à l'ANCOVA. Les lignes centrales des boxplots représentent la médiane, le bas et le haut des boîtes représentent le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentiles et les moustaches représentent les 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles. Les losanges représentent la moyenne de chaque groupe.

## **5. Discussion**

### **a. Effet de la vitesse sur la CMC**

Nos résultats ont mis en évidence un effet de la vitesse angulaire sur la CMC. A vitesse maximale, la CMC était significativement diminuée. Une hypothèse principale pouvant expliquer ce résultat réside dans la modalité de la réalisation du mouvement d'extension fait à vitesse maximale *versus* vitesse spontanée. A vitesse maximale, le contrôle moteur intervient principalement en boucle ouverte, avec une moindre implication des afférences (Desmedt & Godaux, 1979). Cette diminution des afférences pourrait donc être reflétée par une diminution de la CMC. Ainsi, il serait possible que l'effet que nous observons puisse être lié au fait que le mouvement soit réalisé à vitesse maximale comparativement à vitesse spontanée plutôt qu'il soit réalisé à vitesse élevée comparativement à une vitesse lente. La quantification de l'EMG (RMS) et de sa puissance spectrale a été réalisée et ajoutée comme co-variable de l'ANCOVA. Bien que ces variables ne présentent pas d'effet sur la CMC, il aurait été intéressant d'ajouter une analyse plus complète de l'activité EMG et de l'activité EEG afin de compléter nos résultats. Effectivement, une modification observée au niveau de l'activité musculaire mais pas corticale, ou inversement, pourrait aussi être à l'origine d'une diminution de la CMC (Glories et al., 2022).

### **b. Effet de la vitesse sur l'IMC**

Concernant l'IMC, elle tend à augmenter lorsque la vitesse du mouvement augmente. Une première hypothèse concerne la diaphonie qui pourrait être augmentée à vitesse maximale. Effectivement, la quantité d'activité musculaire (RMS) augmente avec la vitesse et pourrait influencer l'IMC (Baker & Baker, 2003; Glories et al., 2022). Ce paramètre a d'ailleurs été contrôlé dans l'ANCOVA et ne présente pas d'effet sur l'IMC. Il est cependant possible que la diaphonie soit tout de même augmentée à vitesse élevée mais qu'elle puisse être reflétée par la contribution

d'une autre variable non contrôlée. Sans pouvoir exclure l'hypothèse d'une augmentation de la diaphonie, une autre hypothèse pouvant expliquer l'augmentation de l'IMC avec l'augmentation de la vitesse du mouvement réside dans le contrôle moteur qui est modifié à vitesse maximale et qui pourrait être reflété par cette diminution d'IMC. Plus d'IMC pourrait ainsi représenter une plus grande commande centrale commune descendante destinée aux muscles synergistes (De Luca & Erim, 2002). Ainsi, à vitesse maximale, les muscles pourraient être pilotés de manière globale avec une commande centrale descendante plus commune aux muscles synergistes. Lorsqu'un mouvement est réalisé à vitesse élevée, les co-contractions des muscles antagonistes augmentent chez le sujet sain (Lestienne, 1979), la gestion de l'augmentation des co-contractions pourrait alors passer par un contrôle global des muscles permettant une meilleure coordination de ces derniers afin de réaliser le mouvement plus rapidement.

## **6. Synthèse**

En plus de la littérature suggérant un effet de la vitesse sur l'IMC de sujets post-AVC (Becker et al., 2018) et l'Annexe 1 de cette thèse mettant en évidence un effet de la vitesse sur la CMC de sujets sains et de sujets post-AVC, ces résultats mettent en évidence un effet de la vitesse angulaire du mouvement sur la CMC et une tendance concernant l'IMC pour des mouvements d'extension du coude de sujets sains. Ainsi, lorsque la vitesse augmente, la CMC est diminuée alors que l'IMC tend à être augmentée.

Les principales hypothèses avancées pour expliquer cet effet lié à la vitesse sont associées aux stratégies du contrôle de la motricité qui pourraient être modifiées. Ainsi, au-delà d'un effet lié directement à une augmentation de la vitesse, il est possible que ce soit davantage la modalité de réalisation du mouvement à vitesse maximale qui modifie la CMC et l'IMC. De manière générale,

ces résultats renforcent l'intérêt de l'étude et du contrôle des effets de la vitesse dans l'analyse de CMC et d'IMC.

**Etude neuro-biomécanique des mécanismes centraux du contrôle de la motricité volontaire saine et altérée : modifications induites par des injections de toxine botulique associées à de la rééducation chez le sujet post-AVC.**

**Célia Delcamp**

**Directeurs :** David Amarantini & David Gasq

**Résumé :** L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une lésion de l'encéphale qui entraîne une dérégulation de l'activité corticale lors de la réalisation du mouvement, une altération des mécanismes d'inhibition spinale ainsi que l'apparition de co-contractions exagérées des muscles antagonistes au mouvement. Chez 75% des patients, l'AVC entraîne une altération de la fonction motrice. Pour l'améliorer, des injections de toxine botulique couplées à de la rééducation peuvent être prescrites. Agissant au niveau de la jonction neuromusculaire, la toxine botulique diminue le seuil d'activation musculaire, l'inhibition récurrente et permet de normaliser l'activité corticale. Bien que les effets de l'AVC et de ce traitement sur l'activité corticale, spinale et musculaire aient été explorés de manière isolée, une méthode permet d'étudier ces effets de manière macroscopique, au sein du système neuromusculaire lors du mouvement. Le lien de corrélation oscillatoire entre un signal électroencéphalographique et électromyographique, appelé cohérence corticomusculaire (CMC) renseigne sur l'intensité de la communication centrale-périphérique. D'autre part, le lien entre deux signaux électromyographiques, appelé cohérence intermusculaire (IMC), renseignerait davantage sur l'intensité de la commande centrale commune aux muscles synergistes. Ainsi, les objectifs principaux de cette thèse étaient d'investiguer les effets de (1) l'AVC et (2) d'un traitement associant toxine botulique et rééducation sur la CMC et l'IMC de patients en phase chronique. Pour ce faire, un paradigme expérimental longitudinal composé de trois injections répétées de toxine botulique chez des sujets post-AVC en phase chronique, comparés à des sujets sains a été exploité. Une investigation neurophysiologique nous a permis de mettre en évidence davantage de CMC et d'IMC (avec une co-régulation de ces variables) pour les sujets post-AVC en phase chronique, comparativement à des sujets sains. Le traitement associant toxine botulique et rééducation a permis une normalisation de la CMC mais n'a pas présenté d'effet sur l'IMC. L'ensemble de nos résultats suggère donc que les sujets post-AVC en phase chronique présentent plus de communication centrale-périphérique lors de la réalisation d'un mouvement et que les muscles impliqués seraient pilotés de manière plus globale, nous permettant de parler d'une simplification du contrôle moteur. La communication centrale-périphérique, en particulier, pourrait être impliquée dans la récupération de la fonction motrice suite à un traitement associant toxine botulique et rééducation.

**Mots clefs :** Co-contractions antagonistes, Cohérence corticomusculaire, Cohérence intermusculaire, Contrôle moteur, Hémiplégie.

---

**Neuro-biomechanical study of central mechanisms in healthy and impaired voluntary motor control: adaptations to botulinum toxin injections combined with rehabilitation in post-stroke subjects.**

**Célia Delcamp**

**Directeurs :** David Amarantini & David Gasq

**Abstract :** Stroke is a brain injury that leads to an alteration of cortical activity during movement, an alteration of spinal inhibition mechanisms and the appearance of exaggerated co-contractions of antagonist muscle. In 75% of patients, stroke leads to an impairment of motor function. To improve the motor function, injections of botulinum toxins coupled with rehabilitation are usually prescribed. Acting at the neuromuscular junction, botulinum toxin decreases the threshold for muscle activation, recurrent inhibition, and normalises cortical activity. Although the effects of stroke and this treatment on cortical, spinal and muscle activity have been explored separately, a method allows these effects to be studied macroscopically, within the neuromuscular system during movement. The oscillatory correlation link between an electroencephalographic and electromyographic signal, called corticomuscular coherence (CMC), provides information on the magnitude of central-peripheral communication. The link between two electromyographic signals, called intermuscular coherence (IMC), would provide more information on the common central drive. Thus, the main objectives of this thesis were to investigate the effects of (1) stroke and (2) a treatment combining botulinum toxin and rehabilitation on CMC and IMC on chronic patients. For this purpose, a longitudinal experimental paradigm consisting of three repeated injections of botulinum toxin in chronic post-stroke subjects compared to healthy subjects was exploited. A neurophysiological investigation allowed us to show increased CMC and IMC in chronic post-stroke subjects compared to healthy subjects, with co-regulation of these variables. Treatment with botulinum toxin and rehabilitation normalized CMC but had no effect on IMC. All our results suggest that chronic post-stroke subjects have more central-peripheral communication during movement and that the muscles involved are driven in a more global way, allowing us to speak of a simplification of motor control. Central-peripheral communication, in particular, could be involved in the recovery of motor function following a treatment combining botulinum toxin and rehabilitation.

**Keywords:** Antagonist co-contractions, Corticomuscular coherence, Hemiplegia, Intermuscular coherence, Motor control.

---