

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Effets de l'inhibition du cortex pariétal postérieur controlésionnel
sur le mouvement de pointage du membre supérieur parétique en
post AVC : résultats préliminaires**

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2021 à 16h
Au Pôle Recherche
Par Charlotte ROSSELIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *André THEVENON*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Arnaud DELVAL*

Monsieur le Professeur *Vincent TIFFREAU*

Monsieur le Docteur *Hervé DEVANNE*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Étienne ALLART*

**Travail réalisé dans le Service de Neurophysiologie Clinique du
CHRU de Lille, dirigé par le Pr Philippe DERAMBURE**

AVERTISSEMENT

La faculté n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	.6
Liste des abréviations	8
1 Introduction	10
1.1 Anatomie du cortex pariétal postérieur	11
1.2 PPC et mouvements visuo-guidés du membre supérieur chez le sujet sain	13
1.3 Quels arguments en faveur d'un rôle du PPC dans la récupération motrice post-AVC (Figure 5)	15
1.4 Considérations méthodologiques	17
1.4.1 La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) comme outil de modulation de l'excitabilité corticale	17
1.4.1.1 Généralités	17
1.4.1.2 Choix de la cible de stimulation	19
1.4.2 Choix du critère fonctionnel d'évaluation	20
1.4.3 L'EEG comme outil d'étude des activations corticales au décours du mouvement	21
1.4.3.1 Généralités	21
1.4.3.2 Analyses temps-fréquence calées sur le mouvement	23
1.5 Objectifs	26
2 Méthode	27
2.1 Population	27
2.2 Déroulement de l'étude	29
2.3 Protocole de rTMS	29
2.3.1 Installation	29
2.3.2 Intervention	30
2.4 Évaluations	31
2.4.1 Évaluation des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage	32
2.4.2 Évaluation de l'excitabilité de M1 par le seuil moteur de repos	35
2.4.3 EEG	35
2.4.3.1 Système d'acquisition	35
2.4.3.2 Prétraitement du signal EEG	36
2.4.3.3 Traitement du signal EEG	38
2.4.4 Évaluation de la déficience motrice et des fonctions visuo-spatiales	38
2.5 Analyses statistiques	39
3 Résultats	39
3.1 Description de la population	39
3.2 Protocole de rTMS	40
3.3 Évolution des paramètres de cinématique du mouvement	43
3.3.1 Analyses de groupe	43

3.3.2	Analyses de cas	45
3.4	EEG	49
3.4.1	Analyses de groupe : comparaison entre les patients et les sujets contrôles....	49
3.4.2	Cartographies chez les sujets contrôles	50
3.4.3	Cartographies chez les patients	53
4	Discussion	57
4.1	Protocole.....	57
4.2	Paramètres comportementaux	58
4.2.1	Paramètres temporels	58
4.2.2	Paramètres spatiaux.....	59
4.2.3	Effet « pré/post »	60
4.3	EEG	61
4.3.1	Modifications d'activation corticale en post-AVC	61
4.3.2	Effets de la rTMS	62
4.3.3	Perspectives	63
4.4	Problématique de la variabilité inter et intra-individuelle des mesures	64
4.5	Synthèse sur l'intérêt de l'inhibition du PPC controlésionnel en post-AVC	66
4.6	Limites.....	66
5	Conclusion	67
	Références bibliographiques	68
	Annexes	77

RÉSUMÉ

Contexte

La modulation du cortex pariétal postérieur (PPC), zone d'intégration sensori-motrice directement connectée à l'aire motrice primaire (M1), par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) pourrait avoir un impact sur la récupération des troubles moteurs en post-AVC.

Objectifs

L'objectif principal était d'étudier l'effet d'une séance de rTMS inhibitrice sur le PPC controlésionnel (vs SHAM), sur le temps de réalisation d'un mouvement de pointage avec le membre supérieur parétique en post-AVC. Les objectifs secondaires portaient sur les autres paramètres spatio-temporels du mouvement et l'activation corticale au décours du mouvement.

Méthode

Il s'agissait d'une étude préliminaire prospective contrôlée contre placebo, randomisée, en simple aveugle et en cross-over. L'étude se déroulait en 2 visites séparées d'une semaine. Lors de chaque visite, l'acquisition des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage (temps de réaction, temps de mouvement, valeur et latence du pic de vitesse, linéarité, régularité), de l'excitabilité de M1 et de l'EEG (analyse des désynchronisations liées à l'évènement (ERD)) était réalisée avant puis dans les 30 minutes suivant l'application d'une session de rTMS en mode thêta-burst continu (cTBS) ou d'une stimulation SHAM sur le PPC. Le niveau de déficience motrice était évalué au début de la première visite par l'échelle de Fugl-Meyer.

Résultats

Sept patients ont été inclus. Après le protocole de rTMS, l'excitabilité de M1 du côté lésé était significativement augmentée. Concernant les paramètres cinématiques du mouvement, aucune modification des paramètres temporels n'a été mise en évidence. On retrouvait une tendance à l'amélioration des paramètres spatiaux du mouvement (linéarité et régularité) après rTMS, également retrouvée après stimulation SHAM. À l'échelon individuel, le temps de mouvement était diminué après cTBS chez cinq patients. Les ERD alpha et bêta autour du mouvement ont été analysées chez quatre sujets ; la rTMS tendait à majorer l'amplitude de désynchronisation chez trois patients dans la bande alpha et chez deux patients dans la bande bêta.

Conclusion

Une session unique d'inhibition du PPC controlésionnel majore l'excitabilité de M1 du côté lésé et pourrait, chez certains patients, améliorer les paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage et l'activité corticale au décours du mouvement. Ces résultats préliminaires doivent être confirmés.

Liste des abréviations

aIPS : partie antérieure du sillon intrapariétal

AMS : aire motrice supplémentaire

AMT : seuil moteur actif (active motor threshold)

AVC : accident vasculaire cérébral

EEG : électroencéphalogramme

EMG : électromyogramme

ERD : event-related desynchronisation

ERPs : event-related potentials

ERS : event-related synchronisation

FDI : muscle 1^{er} interosseux dorsal (first dorsal interosseus)

FLS : faisceau longitudinal supérieur

FMA-MS : partie « membre supérieur » de l'échelle de Fugl-Meyer

IIS : intervalle interstimulus

IPS : sillon intrapariétal

M1 : cortex moteur primaire

PEM : potentiel évoqué moteur

pIPS : partie postérieure du sillon intrapariétal (posterior intraparietal sulcus)

PM : prémoteur (PMv : prémoteur ventral ; PMd : prémoteur dorsal)

PPC : cortex pariétal postérieur (posterior parietal cortex)

RMT : seuil moteur de repos (resting motor threshold)

rTMS : TMS répétitive

SPOC : cortex pariéto-occipital supérieur (posterior parieto-occipital cortex)

ST : stimulation test

TBS : mode de stimulation thêta-burst (theta-burst stimulation), cTBS : mode continu, iTBS : mode intermittent

TMS : stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation)

1 Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont une pathologie extrêmement fréquente à l'échelle de la population mondiale affectant, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 15 millions de personnes par an. Ils représentent la première cause de handicap acquis non traumatique de l'adulte, puisque 26% des patients seront dépendants pour des activités élémentaires de la vie quotidienne, et 50% présenteront des séquelles motrices à long terme [1,2]. La récupération motrice est inégale car moins importante aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs ; en effet, 65 à 85% des patients récupéreront des capacités de marche [3] tant dis que seuls 5% récupéreront une fonction optimale du membre supérieur [4]. De plus, la récupération motrice du membre supérieur se faisant selon un gradient proximo-distal (dans la cadre des lésions hémisphériques), les troubles de préhension sont importants et la compréhension de leur complexité physiopathologique est indispensable au développement des stratégies rééducatives.

Ces troubles fonctionnels du membre supérieur en post-AVC ne sont pas uniquement dus à une perturbation de l'exécution du programme moteur (déficience motrice) mais peuvent également être liés à une perturbation de la programmation, de la coordination, de l'intentionnalité, de la planification et du contrôle du mouvement [5], faisant intervenir le cortex pariétal postérieur (posterior parietal cortex, PPC) et les réseaux pariéto frontaux pour les trois derniers. Enfin, une fois le mouvement engagé, un rétrocontrôle est mis en œuvre à partir des afférences sensorielles (proprioceptives, sensitives, visuelles, auditives, vestibulaires) afin d'adapter le mouvement initialement prévu aux déviations constatées.

Le cortex pariétal postérieur (PPC) est une structure intervenant dans l'intégration et le contrôle de nombreuses fonctions motrices, sensorielles, cognitives et émotionnelles. Ce travail s'est intéressé à son influence potentielle sur la production d'un mouvement du membre

supérieur parétique post-AVC, du fait de ses liens avec le cortex moteur primaire et de son importance dans la planification des mouvements visuo-guidés. Pour cela, nous avons utilisé un paradigme de modulation de l'excitabilité corticale du PPC controlésionnel par stimulation magnétique répétitive (rTMS), et avons évalué les paramètres de réalisation d'un mouvement de pointage réalisé avec le membre supérieur parétique et les paramètres d'activation corticale observés au décours du mouvement.

1.1 Anatomie du cortex pariétal postérieur

La situation anatomique du PPC entre les aires visuelles et somatosensorielles le positionne parfaitement pour assurer un rôle d'intégration sensori-motrice, de planification et de contrôle des mouvements visuo et proprio-guidés, et comme un acteur de l'attention spatiale. Le PPC correspond à la région du lobe pariétal située entre le gyrus post-central en avant et le lobe occipital en arrière. Le PPC est divisé en une partie médiale et une partie latérale (**Fig.1**) :

- La partie médiale comprend le précuneus, où se trouvent une partie des aires 5 et 7 de Brodmann ;
- La partie latérale est divisée en deux lobules par le sillon intrapariétal (IPS) : les lobules pariétaux inférieur et supérieur. Le lobule pariétal supérieur comprend le cortex pariéto-occipital supérieur (SPOC) à sa partie postérieure, et l'autre partie des aires 5 et 7 de Brodmann. Le lobule pariétal inférieur est composé de deux aires différentes, le gyrus supramarginal (aire 40) en avant, et le gyrus angulaire (aire 39) en arrière.

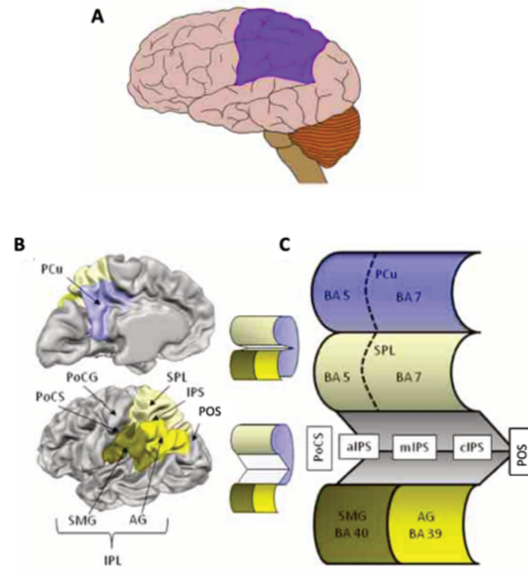


Figure 1. Description des composantes du cortex pariétal postérieur.

(A) Situation du lobe pariétal (en violet).

(B) Anatomie des différentes régions du PPC en vue médiale en haut, latérale en bas.

(C) Représentation schématique décrivant la segmentation selon la classification de Brodmann et les différentes parties du sillon intrapariétal.

Pcu : Précuneus ; *PoCG* : gyrus post-central ; *PoCS* : sillon post-central ; *SPL* : lobule pariétal supérieur ; *IPS* : sillon intrapariétal ; *POS* : sillon occipito-pariétal ; *AG* : gyrus angulaire ; *SMG* : gyrus supramarginal ; *IPL* : lobule infra-pariétal ; *BA* : aire de Brodmann.

Tiré de Vingerhoets et al., 2014 [6]

Les connexions partant du PPC sont dirigées au sein de l'hémisphère ipsilatéral mais aussi vers l'hémisphère contralatéral. Les connexions intra-hémisphériques de l'IPS et du SPOC se font essentiellement vers les régions frontales via le faisceau longitudinal supérieur, constituant ainsi le réseau pariéto-frontal (**Fig.2**). Les connexions inter-hémisphériques (interpariétales) se font via des fibres transcallosales.

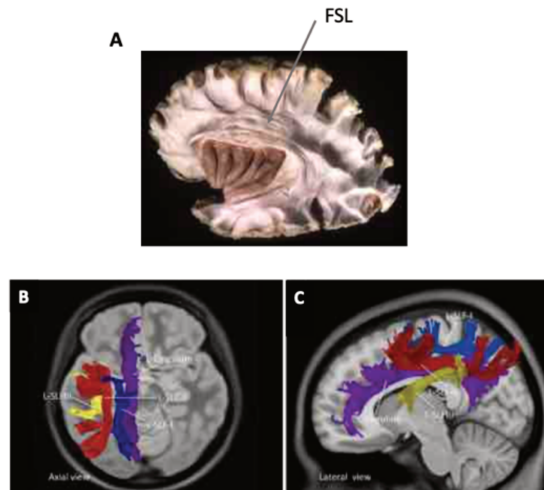


Figure 2.

(A) Faisceau longitudinal supérieur, vue anatomique.

(B) et (C) Vues axiale et latérale des différentes branches du faisceau longitudinal supérieur [7]

Tiré de Allart, 2017 [8]

1.2 PPC et mouvements visuo-guidés du membre supérieur chez le sujet sain

La définition du référentiel de mouvement est importante car elle conditionne la nature des voies neurologiques en jeu dans la planification et le contrôle des mouvements de préhension au niveau pariétal [9]. Pour pouvoir planifier un mouvement de préhension (ou de pointage), le cerveau doit calculer la différence entre la position de départ de la main et la cible, encore appelée erreur motrice (**Fig.3**). Cette erreur peut être déterminée comme la différence de positionnement dans l'espace entre la main et la cible, c'est-à-dire dans un référentiel visuel ou extrinsèque (on parle alors de mouvement visuo-guidé) ; elle peut alternativement être déterminée comme les modifications de positionnements articulaires ou d'activations musculaires nécessaires pour atteindre la cible, c'est-à-dire dans un référentiel intrinsèque ou centré sur le corps (mouvements proprio-guidés). Nous envisagerons principalement les mouvements visuo-guidés dans la suite de ce travail.

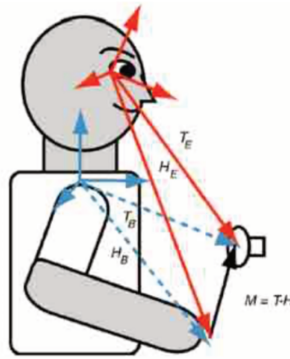


Figure 3.

Référentiels visuel (extrinsèque) en rouge et intrinsèque en bleu

H : position de la main ; T : position de la cible ; coordonnées dans le référentiel visuel (eye-centered) ; B : coordonnées dans le référentiel intrinsèque (body-centered) ; M : erreur motrice.

Tiré de Buneo et al., 2006 [9]

Le mouvement de préhension peut être divisé en deux composantes. La composante de transport (reaching) permet d'amener la main au niveau de l'objet à saisir ; elle implique principalement des mouvements d'épaule et une extension de coude. La phase de saisie (grasping) permet une bonne orientation de la main et une ouverture adaptée des doigts pour saisir l'objet ; elle dépend principalement de l'action des muscles contrôlant la position de l'avant-bras (prono-supination), du poignet et de la main, mais certains mouvements extrêmes peuvent nécessiter l'intervention de l'épaule [10].

Les 2 phases du mouvement de préhension visuo-guidé du membre supérieur (phase de transport et phase de saisie) font toutes deux intervenir des structures distinctes du PPC (et au-delà, des réseaux pariéto-frontaux différents). La phase de transport ainsi que les phases de saisies complexes font intervenir les structures plutôt dorsales du PPC via le réseau pariéto-frontal dorso-médial, partant de la partie postérieure du sillon intrapariétal (pIPS) et du SPOC vers le cortex prémoteur dorsal (PMd) et le cortex moteur primaire (M1) [11–15]. La phase de saisie simple fait intervenir les structures plutôt ventrales du PPC via le réseau pariéto-frontal dorso-latéral, partant de la partie antérieure du sillon intrapariétal (aIPS) vers le cortex prémoteur ventral (PMv) et M1 [11,14,16,17] (**Fig.4**).

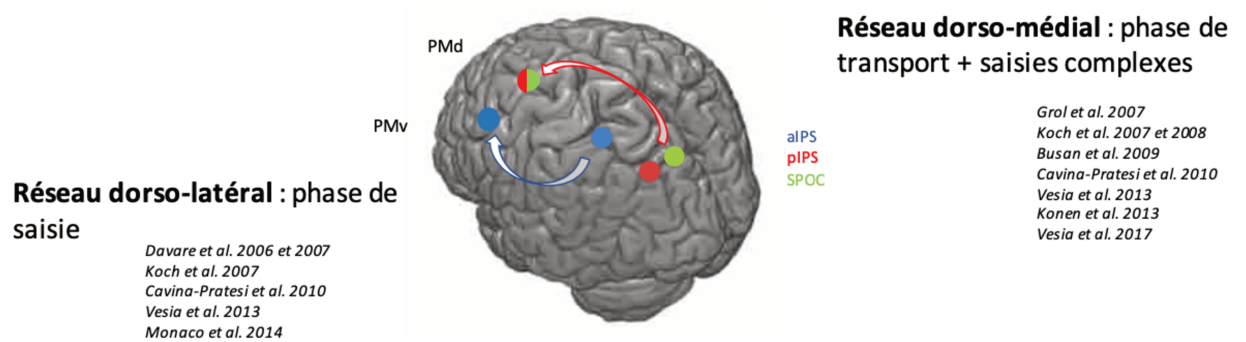


Figure 4. Illustration de l'implication des réseaux pariéto-frontaux dans les deux phases du mouvement de préhension
Tiré de Allart, 2017 [8]

1.3 Quels arguments en faveur d'un rôle du PPC dans la récupération motrice post-AVC (Figure 5)

Tout d'abord, il existe des arguments issus de travaux sur la connectivité cérébrale. En IRM fonctionnelle d'activation, les patients post-AVC ont un pattern d'activation, alors qu'ils réalisent des tâches motrices simples, qui présente des similitudes avec celui observé lors de la phase d'apprentissage d'une tâche motrice complexe chez les sujets sains [18–20]. En effet, leur mouvement s'accompagne de l'activation du cortex PM, de l'AMS, du cervelet et du PPC, et plus particulièrement de l'alPS [20]. La réémergence de l'activation de ces structures pourrait donc être un facteur de récupération en facilitant la rééducation motrice par le biais d'un réapprentissage moteur. En IRM fonctionnelle de repos, la connectivité intra-hémisphérique de M1 ipsilésionnel et du cortex PM avec le PPC [21,22] et la connectivité inter-hémisphérique du PPC controlésionnel avec le cortex PM lésé [7] apparaissent majorées de manière corrélée à la déficience motrice après un AVC sous-cortical. Enfin, il est démontré que la connectivité PPC-M1 de l'hémisphère lésé est perturbée [23,24].

Ensuite, comme nous l'avons vu, le PPC et au-delà les réseaux pariéto-frontaux apparaissent comme des structures centrales dans la planification et le contrôle des composantes de transport, de saisie, de manipulation et globalement d'utilisation fonctionnelle du membre supérieur, qui sont des traits déficients après un AVC. Il paraît dès lors licite d'émettre l'hypothèse que le PPC puisse être le siège de modifications plastiques intervenant dans la récupération motrice et possiblement influencées par la rééducation.

Par ailleurs, les stratégies actuelles de neuromodulation visant à favoriser la récupération motrice ciblent principalement M1 dans l'objectif de majorer l'excitabilité de M1 du côté lésé. Or, la modulation du PPC est susceptible de modifier l'excitabilité de M1 [25]. La modulation du PPC pourrait donc avoir un double effet, en agissant en amont mais aussi au moment de l'exécution du mouvement par M1. Cette modulation doit avoir un effet excitateur sur l'hémisphère lésé, et nous avons opté pour cela pour une stimulation rTMS inhibitrice du PPC controlésionnel, qui est fonctionnellement connecté au PPC de l'hémisphère lésé, et dont des travaux précédents ont montré qu'elle pouvait induire une modulation effective de la connectivité pariéto-frontale [12,26]

Enfin, sur le versant afférentiel, la majoration de l'excitabilité du PPC pourrait favoriser l'intégration des afférences sensorielles et donc l'efficacité motrice, qui est une des composantes fondamentales des programmes de neurorééducation (feedback visuel, sensitif).

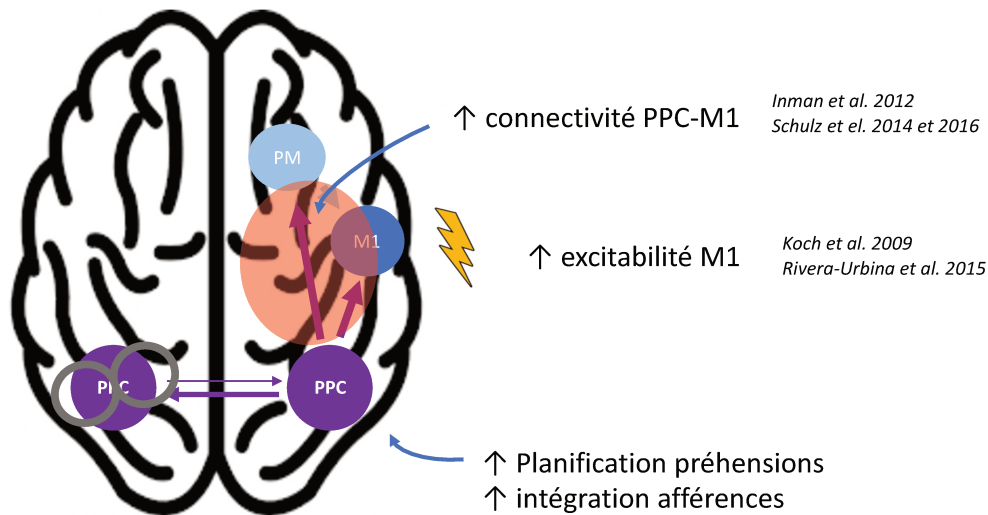


Figure 5. Justifications de la modulation inhibitrice du PPC controlésionnel dans le contexte des troubles moteurs chez le patient post AVC : permet une majoration de l’excitabilité des réseaux pariéto-frontaux du coté lésé [23,24,27], de l’excitabilité de M1 [25,28] et de l’intégration des afférences.

La lésion est figurée en rouge

1.4 Considérations méthodologiques

Pour répondre aux objectifs de ce travail (cf 1.5.), plusieurs éléments méthodologiques doivent être soulevés. Ils concernent en particulier (1) le moyen de moduler l’activité corticale et le choix de la cible de stimulation, (2) le paradigme d’évaluation du mouvement et (3) les méthodes d’analyse de l’activation corticale par EEG.

1.4.1 La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) comme outil de modulation de l’excitabilité corticale

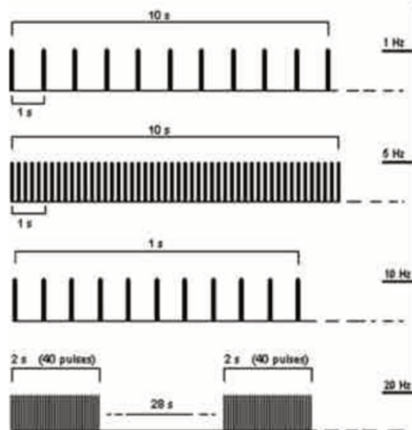
1.4.1.1 Généralités

La TMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui permet d’étudier et de moduler l’excitabilité corticale avec des applications d’abord en recherche physiologique et désormais, de plus en plus, en thérapeutique (en psychiatrie, dans le domaine de la douleur, chez le patient cérébrolésé...). La modulation de l’excitabilité corticale de la zone sous-jacente

à la sonde de stimulation est possible lorsque les stimulations sont appliquées en mode répétitif (on parle alors de rTMS).

Le dispositif de TMS se compose d'un générateur qui produit un courant électrique bref de haute intensité, qui est véhiculé à travers une bobine de fil conducteur (le plus souvent du cuivre). Cela entraîne la production d'un champ magnétique de courte durée capable d'induire un courant électrique dans toute structure excitable du corps. Le champ magnétique est perpendiculaire à la sonde et est proportionnel à l'intensité de la stimulation ; plus le courant induit est important, plus la zone corticale concernée par la stimulation sera large. On distingue classiquement les protocoles de rTMS conventionnels dont la fréquence est comprise entre 1 et 20 Hz (avec un effet inhibiteur à une fréquence inférieure ou égale à 1Hz, et excitateur au-delà de 5Hz), des protocoles organisés autour de patterns de stimulation plus complexes dont le plus courant est le mode theta-burst. Il consiste ainsi en l'application répétitive à 5Hz de bursts de trois impulsions à très haute fréquence (30-50Hz). Les bursts peuvent être soit délivrés de manière continue (cTBS) ou intermittente (iTBS) [29,30] (**Fig.6**). Dans ce dernier cas, des pauses de 8s sont intercalées entre des périodes de stimulation de 2s. La cTBS a un effet inhibiteur tandis que l'iTBS a un effet excitateur [31]. L'avantage de la stimulation en mode TBS est que, de part la répétition d'un très grand nombre de stimulations en un temps réduit, elle offre un bon ratio entre durée de stimulation (courte) et durée du post-effet (longue, estimée à au moins 30 minutes après la répétition de 2 stimulations à quelques minutes d'intervalle [32]). Ce mode de stimulation est donc intéressant dans les protocoles de recherche car il autorise, après une session de rTMS de courte durée (donc moins sujette aux variations de positionnement de la sonde liées aux mouvements du sujet), des évaluations post stimulation alors même que l'effet de la TBS est encore présent (évaluation offline), ce qui est plus difficile à obtenir avec une séance unique de rTMS. Pour ces raisons, nous avons donc opté pour l'utilisation d'un mode de stimulation TBS.

A. rTMS conventionnelle



B. Mode theta-burst

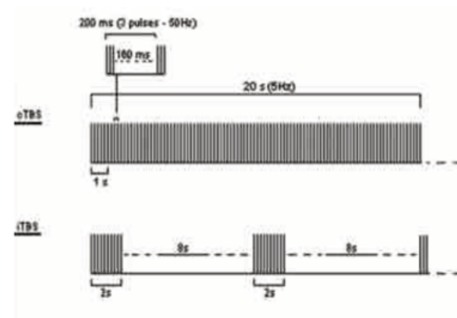


Figure 6. Illustration des différents protocoles de rTMS

(A) Protocoles conventionnels à basse (ligne du haut) et haute fréquence (3 dernières lignes)

(B) Protocoles en mode theta-burst continu (cTBS, en haut) et intermittent (iTBS, en bas)

Tiré de Rossi et al., 2009 [33]

1.4.1.2 Choix de la cible de stimulation

Le choix de la cible de stimulation était l'autre question importante. Le cortex pré-moteur a déjà été utilisé comme cible [34,35], mais à notre connaissance aucune étude n'a mesuré l'effet d'une modulation du PPC sur ces paramètres. Dans la lignée de ce qui a été découvert chez le singe [36,37], des arguments permettent de conférer à la partie postérieure du PPC, en plus de son rôle dans la phase de transport, un rôle dans la phase de saisie et d'intégration des deux phases du mouvement [38,39]. Chez l'Homme, les patterns d'activation EMG lors du mouvement donnent une première indication indirecte sur le couplage transport/saisie. Ainsi, le muscle premier interosseux dorsal (FDI, important pour les saisies fines) est activé à la fois lors de la phase de transport et la phase de saisie des mouvements de préhension [40], et l'excitabilité des muscles intrinsèques de la main est modifiée par le positionnement de l'épaule [41].

Pour ce travail, nous avons donc opté pour une modulation du pIPS car, d'une part, nous nous intéressions à un mouvement de pointage et donc moduler une zone impliquée dans la phase de transport des préhensions paraissait logique, et, d'autre part, le repérage du pIPS pouvait être réalisé sur la base de coordonnées EEG sans avoir à recourir à une IRM de repérage.

1.4.2 Choix du critère fonctionnel d'évaluation

L'un des critères les plus utilisés dans l'évaluation de la récupération motrice post-AVC est l'échelle de Fugl-Meyer [42]. Cependant, cette échelle mélangeant des items évaluant la motricité proximale et distale, elle a peu de valeur fonctionnelle et sa sensibilité au changement dans le cadre d'une intervention unique nous paraissait trop limitée. De plus, des travaux antérieurs retrouvent des liens inconstants entre le score à l'échelle de Fugl-Meyer et les données de connectivité cérébrale concernant la récupération motrice en post-AVC (paired-pulse TMS [43] et imagerie fonctionnelle [23,27]).

Nous avons opté pour la mesure des paramètres d'un mouvement réalisé avec le membre parétique (via un système d'analyse 3D du mouvement, VICON), qui permet d'analyser avec finesse un certain nombre de paramètres temporels et spatiaux du mouvement. Nous avons choisi un mouvement de pointage horizontal vers une cible unique. Ce dernier, qui n'a certes pas la même finalité et le même patron d'activation moteur qu'un mouvement de préhension, représente tout de même un bon modèle de la phase de transport. Il est plus facilement réalisable par les patients (qui ont généralement un pattern de récupération proximo-distal), de manière moins hétérogène qu'un mouvement de préhension, et les patrons d'activations pariéto-frontaux sont identiques entre un mouvement de pointage et la phase de transport d'une préhension complète [14]. Le caractère unique de la cible réduit la charge cognitive associée au protocole expérimental.

1.4.3 L'EEG comme outil d'étude des activations corticales au décours du mouvement

L'électroencéphalographie (EEG) est un moyen non invasif et indolore d'exploration neurophysiologique de l'activité corticale, utilisé à des fins diagnostiques ou de recherche. L'activité électrique enregistrée provient de la sommation des potentiels post-synaptiques synchrones, issus d'un grand nombre de neurones de la couche pyramidale du cortex cérébral, parallèles entre eux. Cette sommation de dipôles produira, selon son orientation vers le haut ou vers le bas, une déflexion positive ou négative sur le tracé EEG. Les analyses des données EEG font appel à de nombreuses méthodologies différentes, plus ou moins complexes, permettant de répondre à des problématiques différentes. Dans ce travail, nous allons nous intéresser aux analyses temps-fréquence, reflétant la variation de puissance spectrale des rythmes cérébraux lors de la tâche de pointage, afin de déterminer si notre intervention, la cTBS appliquée sur le cortex controlésionnel, se traduit par des modifications de l'activation corticale [44].

1.4.3.1 Généralités

L'analyse temps-fréquence permet la quantification de la réactivité des différents rythmes composant l'activité EEG au décours de la survenue d'un événement [45]. Pfurtscheller *et al.* ont ainsi montré que la réalisation de tâches motrices volontaires s'accompagnait de modifications de puissances spectrales EEG dans les bandes de fréquences associées. Ainsi, deux types de modifications du rythme ont été définies: la désynchronisation liée à l'évènement (event-related desynchronisation, ERD), et la synchronisation liée à l'évènement (event-related synchronisation, ERS) [44]. Les ERD/ERS sont exprimées en pourcentage (ou décibels) et correspondent à l'augmentation (ERS) ou à la diminution (ERD)

d'amplitude de la puissance spectrale dans une bande de fréquence donnée, en relation avec un évènement, par rapport à la puissance spectrale au repos [46]. L'évaluation peut alors porter sur la localisation des ERD/ERS, leur intensité ou leur latence de survenue.

Les différentes bandes de fréquence résultent de la décomposition spectrale du signal EEG, le plus classiquement, par la transformée de Fourier. On dénombre principalement cinq bandes de fréquence d'intérêt (à noter que les bornes de ces bandes ne font pas consensus du fait de la variabilité inter- individuelle) (**Fig. 7**): delta ($<4\text{Hz}$), thêta ($4\text{-}8\text{Hz}$), alpha ($8\text{-}12\text{Hz}$), bêta ($12\text{-}30\text{Hz}$) et gamma ($>30\text{Hz}$) [47]. L'étude de ces bandes de fréquence en EEG en condition de repos, de mouvement et de tâche cognitive a permis d'émettre des hypothèses sur le rôle de chaque bande. Dans ce travail, nous allons principalement nous intéresser aux bandes alpha et bêta, mises en jeu durant les tâches motrices.

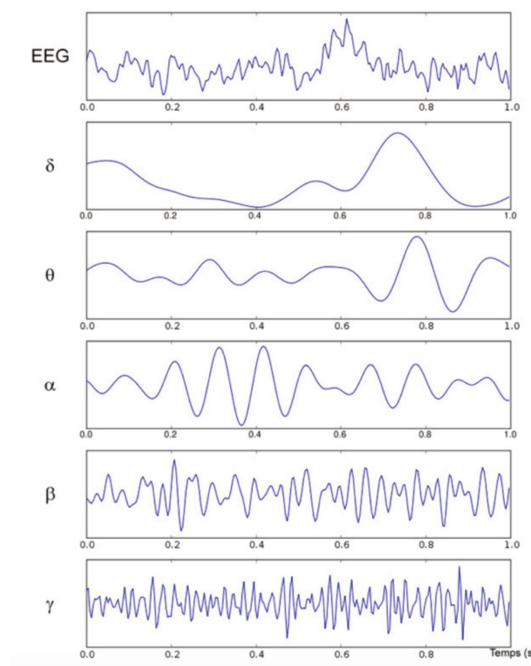


Figure 7. Signal EEG décomposé selon 5 bandes de fréquence.

La bande alpha est celle dont la puissance est la plus élevée au repos, mais cette puissance diminue fortement lors d'une tâche, ce qui correspond à une ERD [47]. L'observation d'une

désynchronisation du rythme alpha physiologique de repos, lors de tâches spécifiques, a permis d'émettre l'hypothèse d'un rôle inhibiteur de la synchronisation alpha au repos, avec une levée d'inhibition lors du fonctionnement des différentes régions impliquées dans la tâche, qu'elle soit cognitive ou motrice. L'exemple le plus connu est la disparition du rythme alpha postérieur lors de l'ouverture des yeux, correspondant à une ERD du rythme alpha des régions visuelles lors de l'apparition d'un stimulus visuel [48]. Par ailleurs, il a également été observé que, plus une tâche cognitive est demandeuse d'attention, plus la désynchronisation liée à la tâche est importante [49]. En ce qui concerne plus spécifiquement l'exécution motrice, le rythme mu est un rythme physiologique dans la bande alpha supérieure présent dans les régions centrales au repos (10-12 Hz), et est sujet à une ERD lors du mouvement.

La bande bêta joue un rôle dans la motricité et la préparation du mouvement. Lors d'un mouvement, une ERD dans la bande bêta s'observe pendant l'étape de préparation motrice volontaire, elle devient ensuite maximale lors de l'exécution du mouvement avant de laisser place à une ERS à la fin du mouvement [46].

1.4.3.2 Analyses temps-fréquence calées sur le mouvement

Chez les sujets sains, deux types d'oscillations corticales liées au comportement moteur sont observées lors de la réalisation d'un mouvement volontaire auto-commandé avec le membre supérieur. Ces oscillations concernent les rythmes alpha et bêta et sont enregistrées dans les régions centrales [50].

Tout d'abord, il existe une ERD dans la bande alpha supérieure (10-12 Hz, correspondant au rythme mu) et dans la bande bêta intermédiaire (20-24 Hz), débutant, pour l'ERD mu, 2000 ms avant le début du mouvement et pour l'ERD bêta, 1500 ms avant le début du mouvement (**Fig. 8**). Elles s'observent dans le lobule rolandique contralatéral [46]

Ces ERD qui naissent dans le cortex moteur controlatéral vont ensuite devenir bilatérales et s'étendre symétriquement au cortex ipsilatéral immédiatement avant le début du mouvement. Comparativement à l'ERD mu qui est fortement représentée et localisée dans le cortex sensorimoteur primaire, l'aire motrice supplémentaire et à minima le PPC [51], l'ERD bêta est souvent plus discrète, plus tardive et localisée au sein du cortex moteur primaire [46]. Ces ERD sont maximales à la fin du mouvement et sont suivies, d'une part, d'une synchronisation rapide du rythme bêta (i.e. l'ERS bêta) dont la puissance est maximale dans les 1000 ms qui suivent la fin du mouvement, et d'autre part, d'une synchronisation lente du rythme mu (i.e. l'ERS mu) [45]. Ces ERS sont localisées au sein du cortex sensorimoteur primaire controlatéral.

La **Figure 8** résume la temporalité de survenue des ERD/ERS en fonction du mouvement : alors que les ERD mu et bêta surviennent bien avant l'exécution du mouvement, l'ERS bêta est liée à la fin du mouvement (fin de la bouffée EMG) [45].

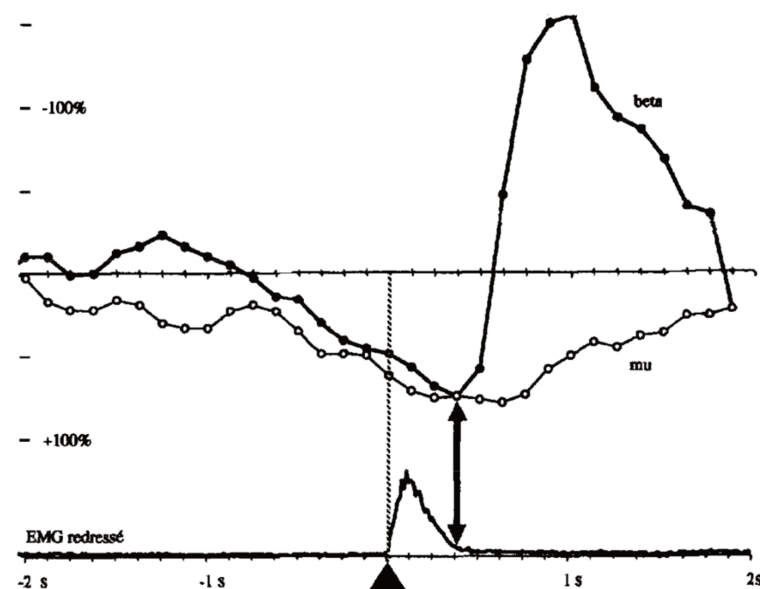


Figure 8. Évolution temporelle de la réactivité des rythmes mu et bêta au niveau de l'électrode C3 lors d'un mouvement volontaire auto-déclenché du pouce droit chez un sujet sain.

Le triangle marque le début du mouvement.

En abscisse, le temps par pas de 124 ms, de -2sec à +2sec par rapport au début du mouvement

La double flèche marque la correspondance entre la fin de la bouffée EMG (muscle abductor pollicis brevis) et le début de l'ERS bêta

Tiré de Derambure et.al., 1999 [45]

Par ailleurs, il est important de souligner que ces oscillations observées dans les suites d'un mouvement du membre supérieur varient, entre autres, selon la latéralité du mouvement et selon le type de mouvement. Bai *et al.* ont montré que la localisation de l'ERD bêta chez les sujets droitiers différait selon la latéralité du mouvement. En effet, alors que l'ERD bêta lors d'une tâche avec le membre supérieur dominant est contralatérale 1500 ms avant le début du mouvement et devient bilatérale immédiatement avant le début de celui-ci, l'ERD se bilatéralise bien plus précocement lorsque le pointage est réalisé avec le membre supérieur gauche [52] (**Fig.9**). Autrement dit, la latéralité de l'ERD est plus prononcée lorsque le mouvement est réalisé avec le membre supérieur dominant chez un sujet droitier [53].

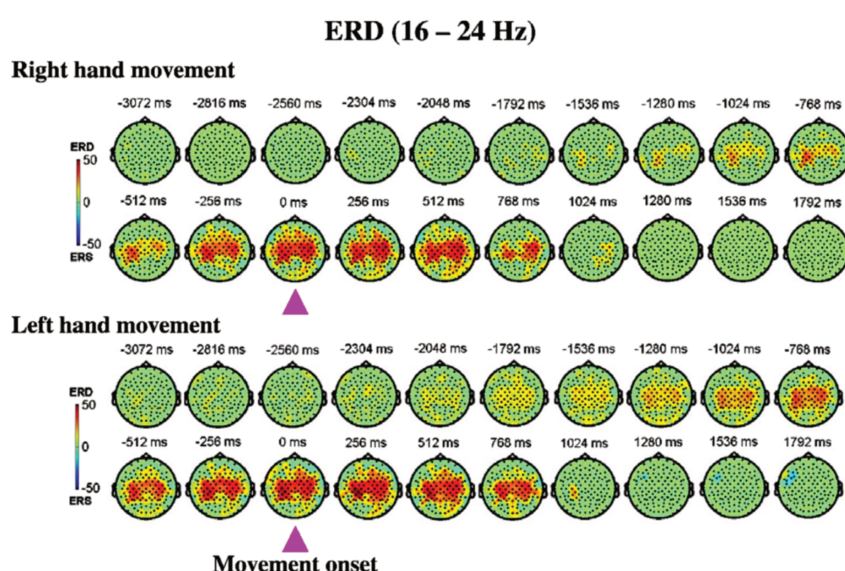


Figure 9. Distribution des ERD bêta lors d'une tâche de pointage avec le membre supérieur droit (iconographie du dessus) et le membre supérieur gauche (iconographie du dessous). A 1500ms avant le début du mouvement, l'ERD bêta est contralatérale lors d'un mouvement avec le membre supérieur droit alors qu'elle est bilatérale avec le membre supérieur gauche. *Tiré de Bai et al., 2005 [52]*

En ce qui concerne le type de mouvement, Khalighinejad *et al.* ont montré que l'ERD était plus précoce pour les mouvements auto commandés que pour les mouvements triggés (**Fig.10**) [54].

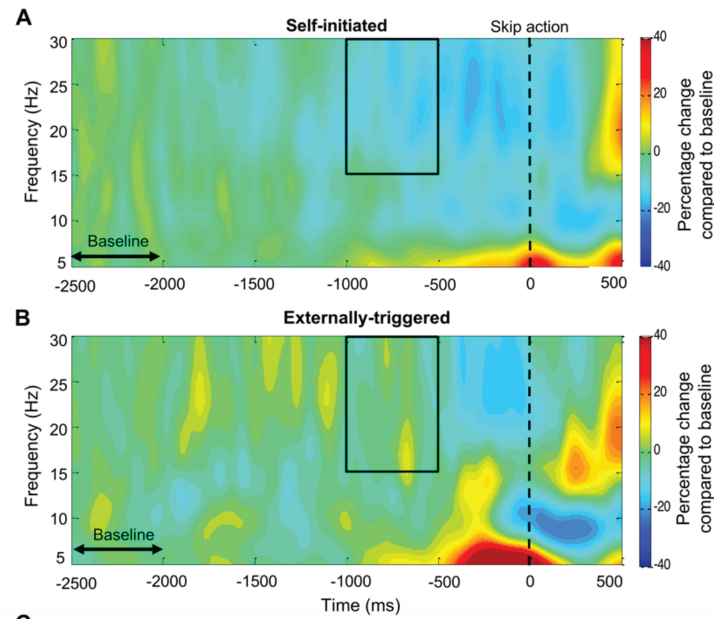


Figure 10. Variation des puissances spectrales dans les bandes d'intérêt dans les suites d'un mouvement du membre supérieur (A) auto-commandé et (B) triggé. L'ERD bêta est plus précoce lors du mouvement auto-commandé.

Tiré de Khalighinejad et al., 2018 [54]

1.5 Objectifs

L'objectif principal était d'étudier l'effet d'une séance de rTMS inhibitrice sur le PPC controlésionnel, en comparaison à la modalité SHAM, sur le temps de réalisation d'un mouvement de pointage avec le membre supérieur parétique chez des patients post-AVC.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les effets de ce même protocole sur :

- Les autres paramètres spatio-temporels, ainsi que les liens éventuels entre ces modifications comportementales et la sévérité de la déficience motrice des patients
- Les caractéristiques de l'activation corticale au décours du mouvement

Cette étude comportait par ailleurs des analyses de connectivité mesurées par un protocole de TMS double choc mais qui ne seront pas présentées dans le cadre de ce travail.

2 Méthode

Il s'agissait d'une étude prospective contrôlée contre placebo, randomisée, en simple aveugle et en protocole cross-over. Ce travail est encore en cours. Des résultats préliminaires seront présentés.

2.1 Population

Les patients ont été recrutés dans le service de Rééducation Neurologique Cérébrolésion du CHU de Lille, parmi ceux pris en charge en hospitalisation ou suivis en consultation. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Homme ou femme âgé(e) de 18 à 80 ans
- Droitier
- Ayant présenté un AVC hémisphérique droit unique confirmé par une technique d'imagerie
- Délai depuis la lésion d'au moins 6 mois (phase chronique)
- Sujet ayant signé un consentement éclairé
- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Sujet incapable de recevoir une information éclairée ou dont la coopération est insuffisante pour permettre la réalisation du protocole : démence, troubles sévères de la compréhension liés à un trouble phasique, cognitif ou psychiatrique
- Antécédents neurologiques autres que l'AVC actuel : AVC antérieur, épilepsie, opérations pratiquées au niveau de l'encéphale ou de la moelle épinière et antécédents

de maladies neurologiques touchant la motricité et la sensibilité : myopathie, neuropathie...

- Antécédent de pathologie ostéo-articulaire entravant significativement les mouvements du membre supérieur parétique
- Contre-indication à la rTMS : épilepsie, corps étranger métallique intracrânien, prothèse auditive ou implant cochléaire, fracture instable des os du crâne, surdité.
- Femme enceinte ou allaitante.
- Personnes privées de liberté, sous tutelle ou curatelle.
- Patient mineur

Les sujets ont tous donné leur consentement éclairé par écrit. L'étude est conforme aux principes de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ouest V (référence 2016-A01608-43).

Le nombre de sujets à inclure a été fixé à 20. Avec cet effectif, partant des données d'une étude sur le pointage en post AVC rapportant un temps de mouvement moyen de $3,50 \pm 0,63$ s, nous nous attendions à mettre en évidence une amélioration de 20% avec une puissance statistique >90%, pour un test bilatéral avec un risque alpha de 5% et un coefficient de corrélation intra-classe de 0.8 (test apparié). Malheureusement, compte tenu du contexte sanitaire ayant entraîné du retard et des restrictions dans les protocoles de recherche, nous n'avons pu inclure que sept patients pour cette étude.

Par ailleurs, 4 sujets témoins indemnes de pathologie neurologique ont bénéficié d'une session d'évaluation (analyse du mouvement + EEG) afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'une population de sujets contrôles

2.2 Déroulement de l'étude

L'étude se déroulait en 2 visites séparées d'une semaine. Le schéma de chaque visite était identique, seule la nature de l'intervention différait (stimulation rTMS réelle ou SHAM) selon un ordre randomisé inconnu du patient (protocole en simple aveugle) (**Fig.11**). Lors de chaque visite, les évaluations des paramètres spatio-temporels des mouvements de pointage, de l'activité corticale (EEG), de l'excitabilité de M1 et le test de bissection de ligne étaient réalisés avant puis dans les 30 minutes suivant l'application de la rTMS sur le PPC. Le niveau de déficience motrice était évalué uniquement au début de la première visite par l'échelle de Fugl-Meyer (FMA-MS).

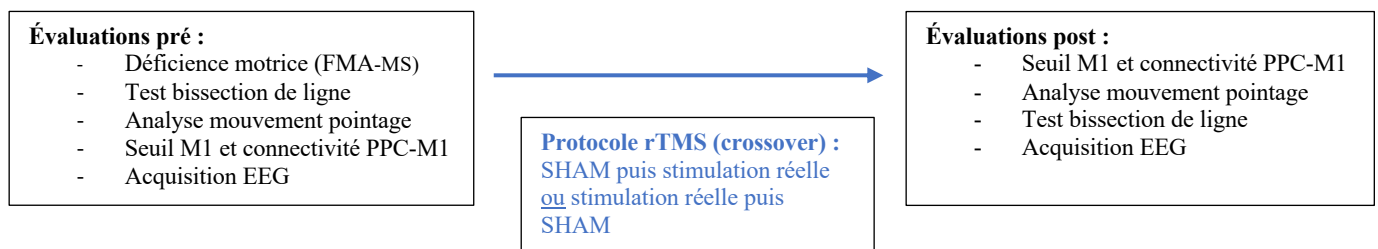


Figure 11. Schéma global de déroulement de chaque visite, dans l'ordre de passation des épreuves. Chaque visite était séparée d'un intervalle d'une semaine (wash out).

2.3 Protocole de rTMS

2.3.1 Installation

Les participants étaient assis confortablement sur une chaise munie d'un repose tête, les avant-bras reposaient sur une tablette ajustable en hauteur. Ils avaient pour consigne de garder les membres au repos durant l'ensemble des sessions de mesure en TMS. Les potentiels évoqués moteurs (PEM) étaient enregistrés en utilisant des électrodes de surface Ag-AgCl sur le muscle premier interosseux dorsal (first dorsal interosseus, FDI) de manière bilatérale qui, nous le rappelons, est activé à la fois lors des phases de transport et de saisie des mouvements de préhension [40,55]. Les électrodes « référence » étaient placées sur la face dorsale de la 1^{ère}

phalange du pouce de manière bilatérale. Les signaux électromyographiques étaient amplifiés ($\times 1000$), filtrés entre 10 et 1000Hz (Digitimer, Hertfordshire, Royaume-Uni) et enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 2000Hz (1401 MicroMKII; Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni). Les données étaient stockées pour être analysées à posteriori à l'aide du logiciel SIGNAL (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni).

2.3.2 Intervention

Un stimulateur magnétique MagPro X100 (MagVenture, Farum, Danemark) a été utilisé. Il était relié à une sonde en 8 MCF-B65 (MagVenture) de 75mm de diamètre externe pour la stimulation réelle, ou à une sonde placebo (MCF-P-B65) de même forme et reproduisant le bruit caractéristique de la stimulation, mais n'induisant aucune modulation de l'activité cérébrale. Dans un premier temps, le seuil moteur de repos de M1 de l'hémisphère controlésionnel était déterminé (cf. 2.4.2). Ensuite, la sonde de stimulation était placée en regard de la position P3 dans le système de repérage EEG, c'est à dire en regard de pIPS de l'hémisphère controlésionnel (**Fig.12**) [11,56].

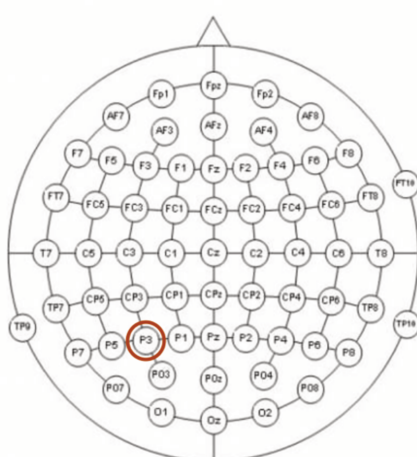


Figure 12. Repères EEG selon le système de positionnement 10/10.
La sonde de stimulation est placée en regard de P3 pour la session de rTMS.

La séquence de rTMS se déroulait ensuite ainsi :

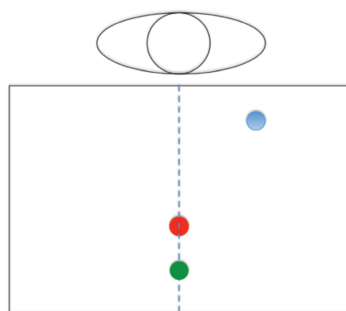
- Session Stimulation réelle : la sonde de stimulation était utilisée. La stimulation était effectuée en utilisant le mode Theta Burst continu (cTBS), en délivrant 1200 pulses répartis en deux séquences de 600 séparées de 15 minutes pour permettre de potentialiser la durée du post-effet. En effet, le protocole de cTBS est le plus susceptible d'induire un processus dépression synaptique à long terme (LTD), et la séparation du nombre total de pulses en deux sessions séparées de 15 minutes potentialiserait l'effet inducteur de plasticité [26]. Les stimuli étaient délivrés par trains de 3 à 50Hz répétés toutes les 200ms (fréquence de répétition des triplets de 5 Hz), à 90% du seuil moteur de repos. Chaque séquence de stimulation durait ainsi 40 secondes. Entre les deux séquences de stimulation, le patient restait assis dans le fauteuil.
- Session SHAM : la sonde placebo était utilisée, reproduisant exactement les séquences et les sensations sonores caractéristiques de la stimulation réelle, mais n'induisant aucun effet physiologique. Le déroulé temporel était identique à celui de la session utilisant la stimulation réelle.

2.4 Évaluations

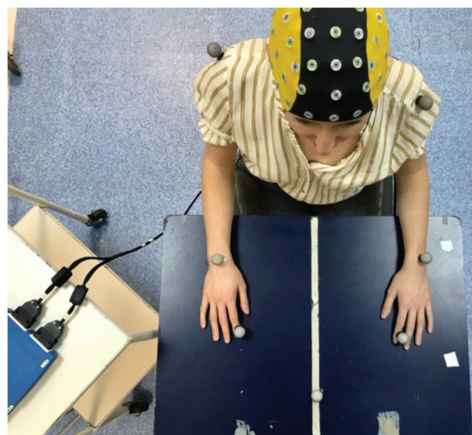
Étant donné que l'excitabilité cérébrale restait modulée sur une période d'une heure environ après l'arrêt de la rTMS selon le protocole TBS que nous appliquions [29], un délai de 30 minutes pour réaliser les évaluations post-rTMS paraissait adéquat. L'ordre de l'évaluation du mouvement et des paramètres d'excitabilité cérébrale était inversé entre l'évaluation avant et après le protocole rTMS pour des raisons pratiques : en effet, les contraintes d'installation pour l'évaluation de l'excitabilité cérébrale imposaient de la mesurer juste avant et juste après le protocole de rTMS.

2.4.1 Évaluation des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage

Le patient était installé sur une chaise, une table étant placée devant lui afin que ses poignets et avant-bras reposent sur cette table, avec les coudes fléchis à 90° dans le plan de l'épaule (**Fig.13**). La projection de l'axe médian du corps sur la table était marquée, de même que la position de départ en regard de la projection de l'épaule. L'amplitude maximale du mouvement de pointage dans ce plan était ainsi déterminée et la cible du mouvement de pointage était placée à 80% de cette distance maximale (un marqueur passif y est placé). Nous avons choisi une cible unique pour que le temps de réaction ne soit pas impacté par une charge cognitive trop importante. L'ordre de réaliser le mouvement était délivré via un bip sonore survenant de manière randomisée tous les 4 à 10 secondes. Pour chaque session d'évaluation, 60 mouvements de pointage atteignant la cible étaient réalisés sous forme de trois blocs de 20 mouvements. La répétition de 60 mouvements, à raison de 3 blocs de 20, était nécessaire pour permettre d'effectuer les analyses EEG. Dans le cadre de l'analyse du mouvement, un moyennage sur 20 essais était suffisant : les 20 essais du bloc médian ont été choisis afin de s'affranchir d'un potentiel effet d'apprentissage sur les 20 premiers, et d'un effet de fatigue sur les 20 derniers.



(A)



(B)

Figure 13.

(A) Vue supérieure du dispositif expérimental : position de départ (en bleu), distance de pointage maximale (en vert), cible de pointage (en rouge)

(B) Exemple de l'installation d'un sujet sur la table

Les paramètres cinématiques des mouvements de pointage étaient enregistrés en utilisant un système vidéo d'analyse 3D du mouvement VICON (Oxford Metrics Ltd, Oxford, Royaume-Uni). Les marqueurs étaient placés sur C7, et bilatéralement sur l'acromion, l'olécrâne, la face dorsale du poignet et sur la phalange distale de l'index (ou le point le plus distal de la main si le patient ne pouvait étendre l'index pour réaliser le pointage).

Les paramètres suivants étaient évalués :

- Paramètres temporels (Fig.14) :

- Le temps de mouvement de pointage, qui correspond au temps écoulé entre le début du mouvement effectif du membre parétique et l'atteinte de la cible. Ce temps de pointage est modulé par la stimulation magnétique du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur controlésionnel chez les patients ayant présenté un AVC [57]

- Le temps de réaction, reflet de la qualité de la planification motrice, qui correspond au temps écoulé entre le bip et le début du mouvement déterminé par le début de la mobilisation du marqueur distal
- La vitesse maximale de mouvement (pic de vitesse) définie dans le plan antéro-postérieur
- La latence au pic de vitesse à partir du début du mouvement

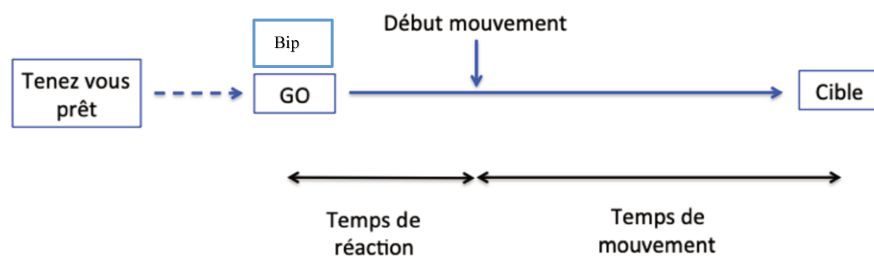


Figure 14. Paramètres temporels lors du mouvement de pointage

- Paramètres spatiaux (Fig.15) :

- La linéarité du mouvement étudiée par le ratio de longueur de trajectoire, défini comme le rapport entre la longueur totale de la trajectoire parcourue par la main (en cm) sur la longueur de la ligne droite tirée entre les positions de départ et d'arrivée ; un ratio à 1 témoigne d'une trajectoire idéale, tandis que plus le ratio augmente, plus la trajectoire est allongée.
- La régularité du mouvement, définie par le nombre d'unités de mouvement durant le mouvement de pointage, c'est à dire le nombre de pics de vitesse. Plus ce nombre est élevé, moins le mouvement est régulier.

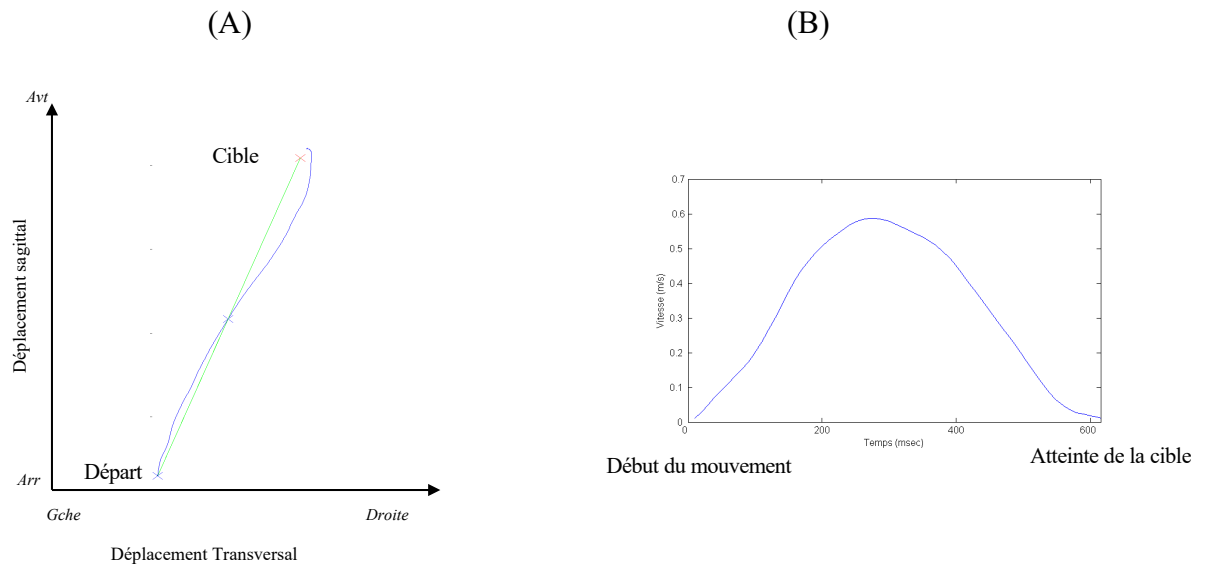


Figure 15. Illustration de la linéarité (A) et de la régularité (B, ici un pic de vitesse) chez un sujet sain

2.4.2 Évaluation de l'excitabilité de M1 par le seuil moteur de repos

Les seuils moteurs de repos de M1 des 2 hémisphères étaient déterminés à l'aide d'une sonde en 8 MCF-B65 (MagVenture) de 75mm de diamètre externe, reliée à un stimulateur magnétique MagPro X100 (MagVenture, Farum, Danemark). Le seuil moteur de repos est défini comme la plus faible intensité requise pour induire des PEM d'au moins 50 μ V pic à pic sur au moins cinq essais sur dix [58].

2.4.3 EEG

2.4.3.1 Système d'acquisition

Les enregistrements EEG ont été réalisés à l'aide du logiciel portable EEGO (ANT Neuro, Pays Bas), avec des casques d'EEG compatibles-TMS comprenant chacun 64 électrodes Ag-AgCl placées selon le système international 10/20). Le bon positionnement du casque sur le scalp de chaque patient était réalisé à l'aide d'un mètre ruban.

Les seuils d'impédances des électrodes pour les enregistrements étaient $< 20\text{k}\Omega$, l'électrode de référence était CPz et la fréquence d'échantillonnage s'élevait à 512 Hz. Les données d'enregistrement étaient stockées dans un ordinateur pour permettre leur analyse *off-line* ultérieure. Nous avons fait le choix d'utiliser des casques TMS compatibles afin que ce dernier puisse être laissé en place tout au long de la manipulation. Aussi, le repère de la position P3 sur le casque nous permettait de cibler avec précision la partie postérieure du sillon intrapariétal gauche, que nous cherchions à inhiber dans notre intervention.

2.4.3.2 Prétraitement du signal EEG

Les données EEG ont été prétraitées à l'aide d'EEGLAB, une *toolbox* MATLAB [59]. Tout d'abord, le signal EEG a été sous-échantillonné à 256 Hz. A ce moment-là, un filtre passe-bas anti-repliement a été appliqué pour supprimer la première harmonique du bruit de ligne à 100 Hz. Ensuite, un filtre passe-haut avec fréquence de coupure à 0.5 Hz et un filtre Notch 50 Hz ont permis de supprimer respectivement la dérive lente de la ligne de base, à cause de la sudation par exemple, et le bruit de ligne. Après filtrage, a été gardé uniquement le signal EEG d'intérêt enregistré sur un intervalle de temps s'étendant de 5 s avant la première occurrence du stimulus auditif à 5 s après le dernier indice auditif. Par la suite, les électrodes « plates » ont été automatiquement identifiées et supprimées. Les électrodes artéfactées ont été, pour leur part, détectées de manière semi-automatique : dans un premier temps, une électrode était automatiquement considérée comme anormale lorsque son signal n'était pas suffisamment corrélé à sa reconstruction sur base du signal EEG des électrodes voisines dans une fenêtre de temps donné ; dans un second temps, une réjection manuelle des électrodes artéfactées a été réalisée sur base de valeurs minimale et maximale acceptées pour la déviation standard du signal EEG de chaque électrode, ainsi que grâce à une inspection visuelle du signal. Un maximum de 6 électrodes (10% des électrodes) par sujet pouvait être supprimé.

L'étape de prétraitement suivante avait pour but de supprimer le bruit/les artéfacts transitoires, non-biologiques, de haute amplitude (e.g., les changements abrupts d'impédance dus aux mouvements du casque), en utilisant une méthode non-stationnaire basée sur une analyse en composantes principales (PCA) sur une fenêtre glissante : l'ASR (*artifact subspace reconstruction*) [60,61]. Le paramètre principal de l'ASR (i.e., la déviation standard seuil pour l'élimination des artéfacts transitoires) était fixé à 20, comme recommandé par Chang *et al.* [61]. Après cela, une interpolation sphérique a permis de reconstruire le signal des électrodes supprimées. Un référencement moyen a ensuite été choisi comme méthode de re-référencement. Ultérieurement, une suppression du signal EEG pendant les pauses entre deux blocs a été effectuée. Une méthode stationnaire a alors été utilisée pour décomposer le signal en ses différentes sources dont des sources de bruit/artéfacts stationnaires : l'analyse en composantes indépendantes (ICA), et l'algorithme Infomax en particulier [62]. Les composantes affectées par des artéfacts et qui devaient donc être éliminées ont été automatiquement identifiées parmi la première moitié des composantes (au nombre des électrodes non supprimées), grâce à un classificateur de composantes indépendantes grandement entraîné : ICLabel [63]. Une confirmation manuelle des sources d'activité non neuronale était ensuite requise et le nombre maximum de composantes indépendantes à supprimer a été fixé à 15.

Finalement, les données EEG ont été segmentées en époques de 6 s autour du début du mouvement (3500 ms avant et 2500 ms après). Une inspection visuelle finale de ces époques était nécessaire pour éliminer manuellement les dernières portions de signal contenant encore des artéfacts musculaires restants ou autres. Après cette étape de réjection manuelle d'époques EEG artéfactées, les participants présentaient un nombre médian d'essais avec signal relativement propre s'élevant à 53 [7,75].

2.4.3.3 Traitement du signal EEG

Dans notre étude, les sujets, droitiers, ayant présenté une lésion vasculaire hémisphérique droite, réalisent une tâche de pointage volontaire avec le membre supérieur gauche parétique. Les ERD alpha et bêta calées autour du début du mouvement ont été analysés de -250 ms à 1000 ms, par tranches de 250ms, 0 représentant le début du mouvement (T1= -250 à 0 ms ; T2= 0 à 250 ms ; T3= 250 à 500 ms ; T4= 500 à 750 ms et T5= 750 à 1000 ms). Compte tenu de la variabilité inter-individuelle des temps de mouvement chez nos sept sujets (allant de 885,4 ms pour le plus rapide à 2050,1 ms pour le plus lent ; *Moy 1448,7 ms, ET 324,9 ms*), nous nous sommes concentrés sur l'étude des ERD qui sont calées autour du début du mouvement. Les fenêtres de temps pour obtenir les ERS étaient, quant à elles, d'une part très variables d'un sujet à l'autre et d'autre part, chevauchantes avec l'ERS du traitement du stimulus auditif du bip suivant.

2.4.4 Évaluation de la déficience motrice et des fonctions visuo-spatiales

La sévérité de la déficience motrice était évaluée en utilisant la partie de l'échelle de Fugl- Meyer mesurant les capacités motrices du membre supérieur (FMA-MS). Il s'agit d'une évaluation spécifiquement validée chez le patient AVC, largement utilisée, testant à la fois les mouvements isolés, multi-articulaires et les préhensions basiques [42].

La présence d'un biais spatial dans l'espace péripersonnel était recherchée par le test de bissection de lignes (5cm et 20 cm) de la Batterie d'Evaluation de la Négligence [64]. Le sujet était considéré comme négligent s'il avait un résultat pathologique à au moins un de ces tests. Le test de bissection de ligne était répété après le protocole de rTMS pour détecter l'induction d'une éventuelle pseudo-négligence (biais spatial vers la gauche) chez les patients non-négligents ou une diminution du biais vers la droite chez les négligents.

2.5 Analyses statistiques

Compte-tenu du faible effectif, l'analyse des données a mêlé une approche qualitative (descriptive) et quantitative. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par la médiane et l'intervalle interquartile (i.e. 25^e et 75^e percentiles). Les comparaisons pré-post pour chaque paramètre ont été effectuées par un test non-paramétrique de Wilcoxon. Les tests ont été réalisés à l'aide de SPSS V23, le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

3 Résultats

À ce stade préliminaire de l'étude, sept patients ont réalisé deux visites à une semaine d'intervalle, où les protocoles de rTMS réelle et SHAM ont été appliqués en simple aveugle selon un ordre de randomisation prédéfini. Les séances de stimulation ont été précédées et suivies par l'ensemble des évaluations prévues au protocole.

3.1 Description de la population

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le **tableau 1**. Parmi les sept patients, quatre étaient des hommes et l'âge médian était de 53 ans. Cinq sujets avaient été victimes d'une lésion ischémique et quatre avaient présenté un accident vasculaire dans le territoire sylvien profond droit. Le délai médian depuis l'AVC était de 71 mois.

Concernant la sévérité de l'atteinte motrice du membre supérieur, cotée grâce à la FMA-MS, le niveau de déficience s'échelonnait de modéré à sévère :

- Déficit modéré ($55 < \text{FMA-MS} < 62$) pour les sujets D, F et G
- Déficit marqué ($33 < \text{FMA-MS} < 55$) pour les sujets B et C

- Déficit sévère (FMA-MS < 33) pour les sujets A et E

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Sujets	Sexe	Age (années)	Type AVC	Délai depuis AVC (mois)	FMA-MS (/66)
Patients (n=7)	H=4 (60%)	53 [12,5]	I= 5 (71%)	71 [67,5]	42 [27]
Sujet A	F	32	H	23	29
Sujet B	H	59	I	147	42
Sujet C	F	52	I	123	33
Sujet D	H	68	I	77	58
Sujet E	F	53	H	71	17
Sujet F	H	59	I	42	61
Sujet G	H	41	I	8	58
Contrôles (n=4)	H=3 (75%)	33 [11]	NA	NA	66

Sexe : F=femme, H=homme ; Type d'AVC : I=ischémique, H=hémorragique ; FMA-MS : partie membre supérieur de l'échelle de Fugl-Meyer ; NA : non applicable

Les patients présentant un déficit modéré étaient autonomes dans la plupart des gestes de la vie quotidienne faisant intervenir les mouvements volontaires et les préhensions des membres supérieurs. Pour les sujets A et E, le membre supérieur parétique n'était que très peu utilisé et servait parfois à bloquer des objets sans que les préhensions fines ne soient fonctionnelles. Pour ces deux sujets, le mouvement de pointage lors de la manipulation était réalisé avec le poing du fait d'un défaut d'extension des doigts (capteur placé sur la tête du 3^{ème} métacarpien), et on notait une compensation du tronc en antéflexion lors de l'antéflexion d'épaule pour atteindre la cible.

3.2 Protocole de rTMS

Le protocole de rTMS s'est déroulé sans écart chez les sept patients. Aucun effet indésirable n'a été constaté. Chez six des sept sujets, l'ensemble des mesures post-protocole a pu être effectué dans les 30 minutes suivant l'arrêt de la stimulation. Chez le sujet A, ce temps a été rallongé à 45 minutes (le montage des électrodes de recueil des PEM a dû être renouvelé

compte tenu de la présence d'artéfacts lors de la mesure des seuils moteurs de repos en post rTMS). Après randomisation, quatre sujets ont reçu le traitement lors de la première visite (B, D, E et G) tant dis que les trois autres ont débuté par le SHAM (A, C et F).

Le recueil des seuils moteurs de repos (sur M1) avant et après inhibition du PPC controlésionnel ou SHAM vous est présenté ci-dessous (**Tableau 2**). L'excitabilité de M1 du côté lésé (mesurée par le seuil moteur de repos) était significativement augmentée après la session de rTMS ($Z = -2,375$; $p=0,016$) en comparaison à l'excitabilité pré-TMS (**Fig.16**). Les seuils moteurs du coté controlésionnel après la session de rTMS ($p=0,969$) ainsi que les seuils moteurs avant et après stimulation SHAM ($p=1$ côté lésé ; $p=0,313$ côté controlésionnel) n'étaient pas significativement modifiés. Même si le résultat n'était pas significatif, le seuil du côté controlésionnel après stimulation était augmenté chez 4 des 7 sujets, reflétant une tendance à l'inhibition du cortex sain.

Tableau 2. Seuils moteur de repos avant et après les protocoles de rTMS et SHAM sur le PPC gauche.

	Sujet A				Sujet B				Sujet C				Sujet D			
	<i>Stim réelle</i>		<i>Stim SHAM</i>		<i>Stim réelle</i>		<i>Stim SHAM</i>		<i>Stim réelle</i>		<i>Stim SHAM</i>		<i>Stim réelle</i>		<i>Stim SHAM</i>	
	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post
Seuil M1 lésé (%IMS)	80	68	100	100	82	69	76	68	70	59	80	80	83	72	58	61
Seuil M1 non-lésé (%IMS)	67	69	47	54	57	54	50	48	49	51	59	59	54	59	55	50

	Sujet E				Sujet F				Sujet G			
	<i>Stim réelle</i>		<i>Stim SHAM</i>		<i>Stim réelle</i>		<i>Stim SHAM</i>		<i>Stim réelle</i>		<i>Stim SHAM</i>	
	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post
Seuil M1 lésé (%IMS)	98	83	100	100	75	71	69	63	64	60	55	66
Seuil M1 non-lésé (%IMS)	71	73	78	71	68	63	62	60	45	45	47	40

Les seuils sont exprimés en pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur (%IMS)

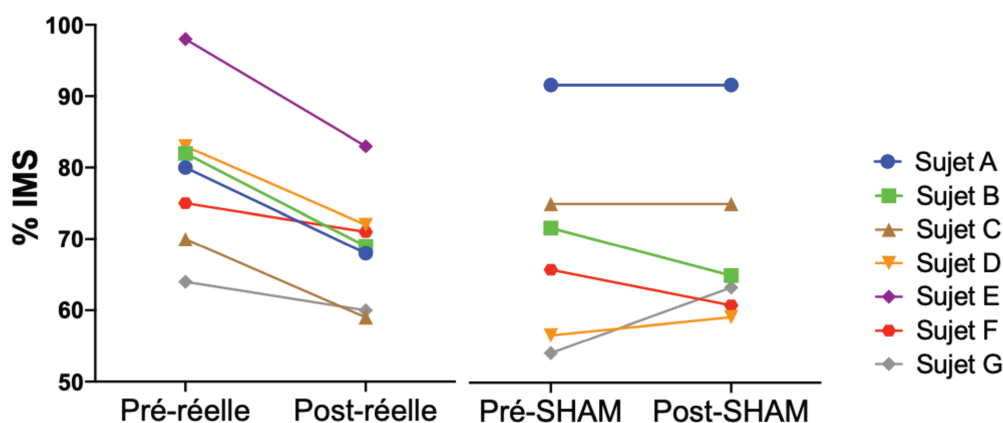


Figure 16. Seuils moteurs de repos sur M1 lésé avant et après stimulation réelle par rTMS (à gauche) et SHAM (à droite) pour les sept sujets.

%IMS : pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur

Concernant l'attention spatiale, seul le sujet B présentait une négligence spatiale initiale (en pré-TMS et en pré-SHAM) pour la ligne de 20 cm avec une déviation à droite de 10 mm (norme à 6,5 mm) (cf. **Annexe 1**), normalisée après les protocoles de rTMS et SHAM. Après analyse statistique, le protocole de cTBS sur le cortex controlésionnel n'a pas induit de pseudo-négligence chez les autres patients.

3.3 Évolution des paramètres de cinématique du mouvement

3.3.1 Analyses de groupe

Le **tableau 3** résume les résultats groupés des paramètres cinématiques du mouvement de pointage avant et après les protocoles de rTMS et SHAM chez les sept patients. Les médianes des paramètres pré-TMS et post-rTMS ainsi que pré-SHAM et pré-rTMS ont été comparées sans qu'il n'ait été retrouvée de différence significative.

Tableau 3. Évolution des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage : analyse de groupe.

	Total											
	<u>Préréel</u>		<u>Postréel</u>		<u>Présham</u>		<u>Postsham</u>		<u>Effet Stim Réelle</u>		<u>Effet Sham</u>	
	Med	<i>IQ</i>	Med	<i>IQ</i>	Med	<i>IQ</i>	Med	<i>IQ</i>	Statistique	<i>p-value</i>	Statistique	<i>p-value</i>
Paramètres temporels												
Temps de réaction (ms)	374,9	65,5	465,5	137,5	410,7	94,7	418	126,1	Z = 1,859	0,078	Z = -0,676	0,578
Temps de mouvement (ms)	1451,2	302,4	1497,4	414,8	1387,8	549,5	1333,9	257,3	Z = -0,676	0,578	Z = -2,366	0,016*
Pic de vitesse (m/s)	0,51	0,01	0,51	0,01	0,45	0,01	0,62	0,02	Z = -1,521	0,156	Z = -2,366	0,016*
Latence au pic de vitesse (ms)	443,7	176,6	484,6	141,4	525,4	86,48	519	149,6	Z = -0,169	0,938	Z = 1,183	0,297
Paramètres spatiaux												
Linéarité	1,31	0,42	1,26	0,5	1,19	0,33	1,14	0,23	Z = -1,014	0,375	Z = -1,363	0,219
Régularité	2	1,82	1,8	1,63	2,14	1,2	1,52	0,96	Z = -1,357	0,234	Z = -0,841	0,469

Med : médiane ; *IQ*: intervalle interquartile ; * $p < 0,05$

Il existait une tendance à l'augmentation du temps de réaction après le protocole de rTMS ($p = 0,078$). Seuls les temps de mouvement et pics de vitesse post-SHAM étaient significativement modifiés, dans le sens d'une amélioration de ces paramètres après la simulation SHAM en comparaison avec leur valeur pré-SHAM ($p = 0,016$).

3.3.2 Analyses de cas

Les paramètres cinématiques du mouvement de pointage avant et après les protocoles de rTMS et SHAM pour chaque patient sont présentées dans les **Figures 17 et 18**. Les résultats chiffrés (*Moyennes et écarts-types*) des patients et des sujets contrôles sont détaillés en **Annexe 2**. Les moyennes des paramètres pré-TMS et post-rTMS ont été comparées sans qu'il n'ait été retrouvée de différence significative ($p > 0,05$).

Concernant les paramètres temporels (**Fig.17 et Annexe 2**), le temps de réaction était augmenté pour six des sept sujets par rapport aux sujets contrôles (sauf pour le sujet D), et n'était pas amélioré par la rTMS. En revanche, bien qu'augmenté par rapport aux valeurs des sujets contrôles, le temps de mouvement était diminué après la rTMS chez cinq des sept patients (A, B, D, F, G) sans pour autant atteindre le seuil de significativité. Le pic de vitesse n'était amélioré pour aucun des patients après la rTMS et sa valeur n'était pas corrélée au niveau de déficience motrice des patients. Cela était particulièrement notable pour le sujet C qui présentait des pics de vitesse moyens nettement supérieurs à ceux des sujets contrôles, et qui plus est améliorés après la stimulation SHAM, tant dit qu'il possédait un score au FMA-MS à 33/66 (2^{ème} moins bon score le parmi les sept patients). Par ailleurs, la survenue des pics de vitesse était plus précoce chez les sujets contrôles que chez les patients même si la stimulation a permis d'avancer ces pics dans le temps chez deux patients (A et B).

Concernant les paramètres spatiaux (**Fig.18**), la trajectoire du mouvement était allongée chez tous les sujets en pré-TMS en comparaison avec les sujets contrôles qui présentaient une linéarité à 1,03. En revanche, elle était améliorée par la rTMS chez tous les sujets sauf deux (sujet C et G). La régularité du mouvement, représentant le nombre de pics de vitesse durant le mouvement de pointage, était quant à elle corrélée à la sévérité de la déficience motrice pour les sujets D, F et G, qui présentaient les mouvements les plus réguliers et le score au FMA-MS le plus élevé. Les valeurs des sujets D et G en post-rTMS atteignaient même celles du sujet contrôle alors que ce n'était pas le cas après la stimulation SHAM.

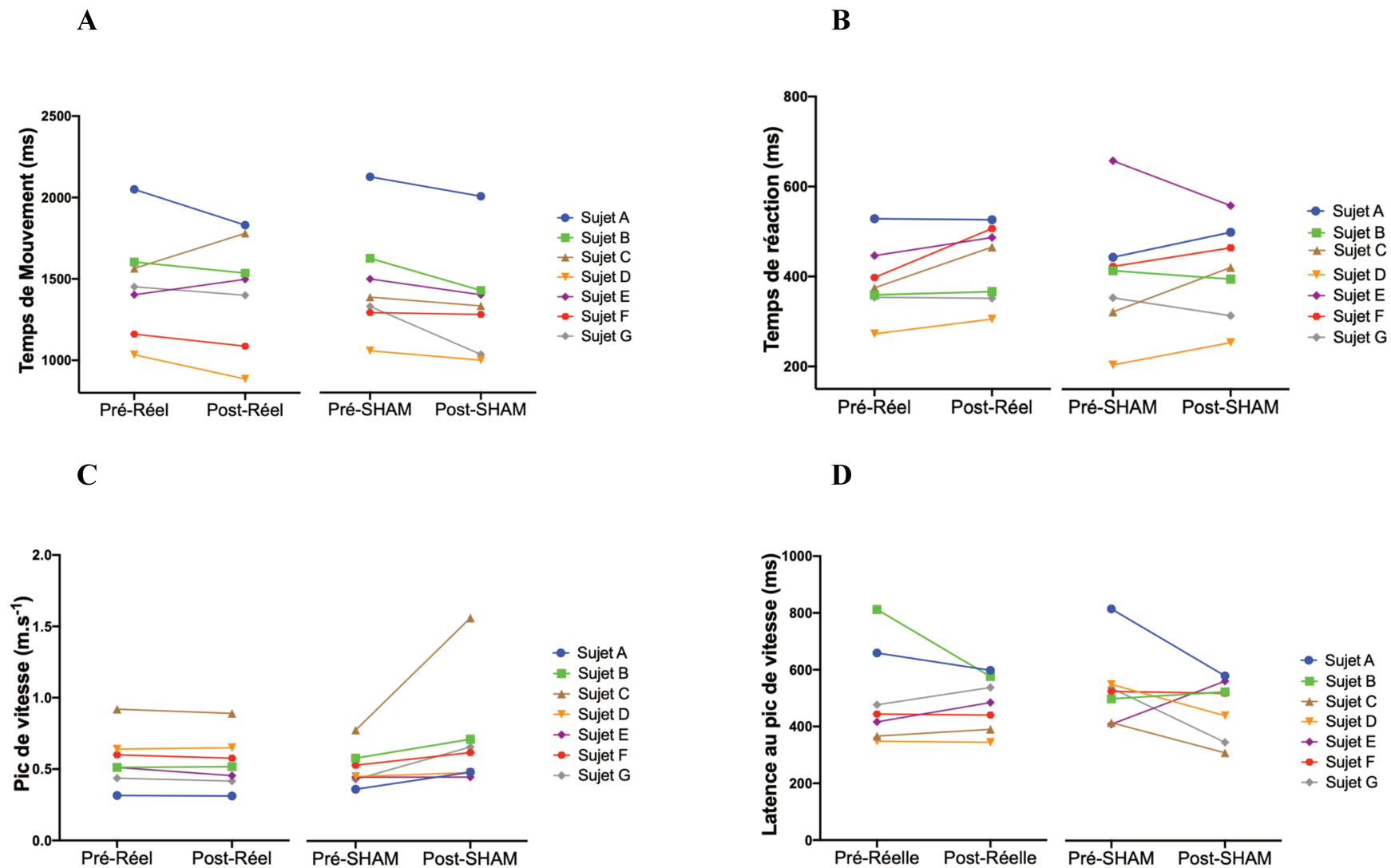


Figure 17. Évolution individuelle des différents paramètres temporels de mouvement lors des sessions de stimulation réelle et SHAM. A : Temps de mouvement, B : Temps de réaction, C : valeur du pic de vitesse, D : Latence du pic de vitesse

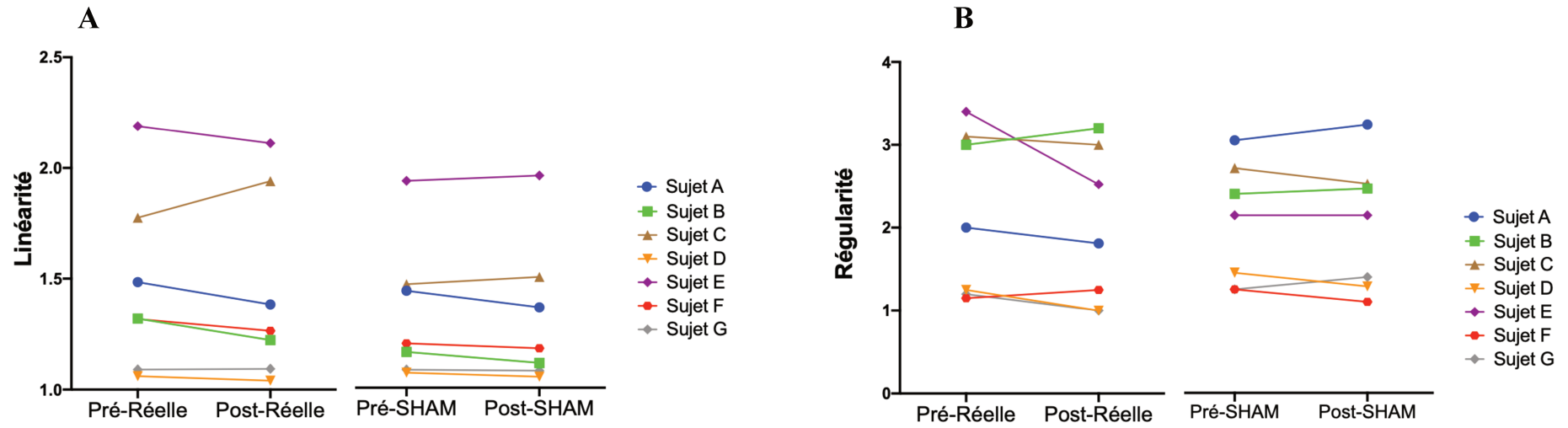


Figure 18. Évolution individuelle des différents paramètres spatiaux de mouvement lors des sessions de stimulation réelle et SHAM.
A : Linéarité, B : Régularité (nombre d'unités de mouvement)

3.4 EEG

Les données EEG étaient exploitables chez quatre des sept patients inclus dans notre étude (sujets B, E, F et G). Chez le sujet A, le signal de la session post-TMS n'était pas lisible en raison d'un défaut d'impédance correcte au niveau de l'électrode de terre. Chez les sujets C et D, le souci concernait, toujours pour la session TMS, un défaut de report des triggers sonores « bips » sur le tracé en raison d'un problème technique.

L'enregistrement durant la tâche de pointage a également été réalisé chez quatre sujets « sains » (i.e. indemnes de lésion vasculaire cérébrale) (sujets H → K) afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'une population contrôle. Les ERD vous sont présentées ci-dessous.

3.4.1 Analyses de groupe : comparaison entre les patients et les sujets contrôles

La **figure 19** représente les cartographies corticales des ERD moyennées par groupe (patients vs contrôles), calées autour du mouvement, dans les bandes de fréquences alpha et bêta. On observait, dans les deux groupes, l'apparition d'une ERD de faible amplitude juste avant le début du mouvement, devenant de plus en plus importante au décours du temps pour être maximale en fin de mouvement. Chez les sujets contrôles, l'amplitude des ERD était plus importante dans la bande alpha en comparaison avec la bande bêta. Ce résultat était plus inconstant chez les patients. Concernant la topographie, les ERD chez les sujets contrôles étaient bien latéralisées et localisées en regard des électrodes C4 et C3, correspondant respectivement aux cortex rolandiques droit et gauche, c'est-à-dire aux territoires représentant la main selon la somatotopie du cortex moteur primaire. Chez les patients, les activations corticales étaient plus diffuses et plus centrales (moins latéralisées, au niveau de la ligne

médiane). Enfin, l'ERD bêta chez les patients semblait s'intensifier plus précocement que l'ERD alpha, tant dis que ce phénomène n'était pas observé dans la population contrôle.

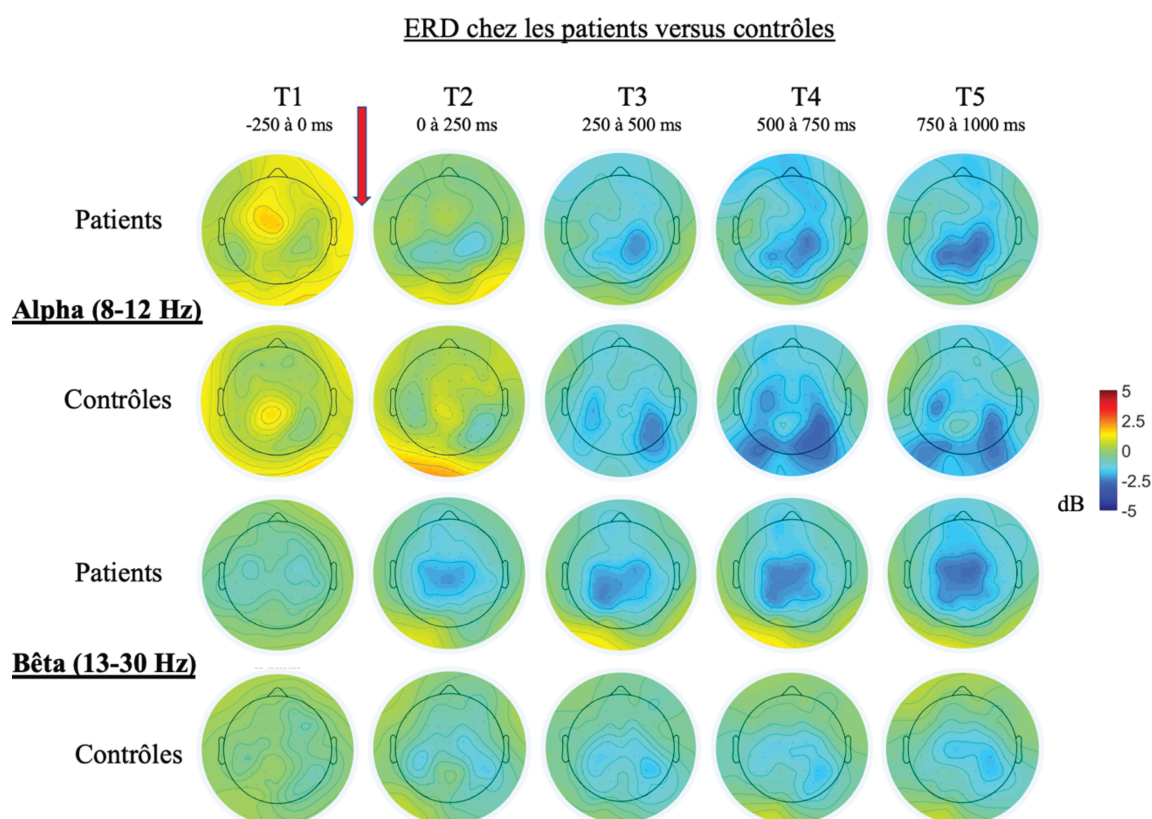


Figure 19 Cartographies des ERD moyennées par groupe dans la bande alpha (en haut) et bêta (en bas). Chaque image représente les ERD moyennées par groupe de l'ensemble des 64 électrodes dans un laps de temps donné (par pas de 250ms allant de -250 ms à 1000 ms, T1 à T5). L'ERD liée à la réponse motrice correspond à la couleur bleue ; plus l'amplitude de l'ERD (dB) est importante, plus le bleu sera foncé. La flèche rouge représente le début du mouvement.

3.4.2 Cartographies chez les sujets contrôles

La **figure 20** représente les cartographies corticales des ERD alpha et bêta calées autour du mouvement chez les sujets contrôles (sujets H → K). Les sujets H et K étaient droitiers tant dis que le sujet J était gaucher et le sujet I gaucher contrarié. On observait que l'amplitude de désynchronisation dans la bande alpha était supérieure à celle dans la bande bêta pour trois des quatre sujets (sujets H, I et K). Chez le sujet H, les ERD naissaient dans le cortex controlatéral (ici C4, correspondant au cortex rolandique droit) avant de devenir bilatérales en fin de

mouvement. Chez les sujets I, J et K, la bilatéralisation des ERD était plus précoce. Les amplitudes de désynchronisations alpha et bêta pour le sujet J étaient plus faibles que pour les autres sujets, avec une ERD alpha naissant dans la région centrale ipsilatérale au mouvement. Le sujet H présentait un pattern d'activation corticale en alpha et bêta tel qu'attendu pour la tâche motrice effectuée.

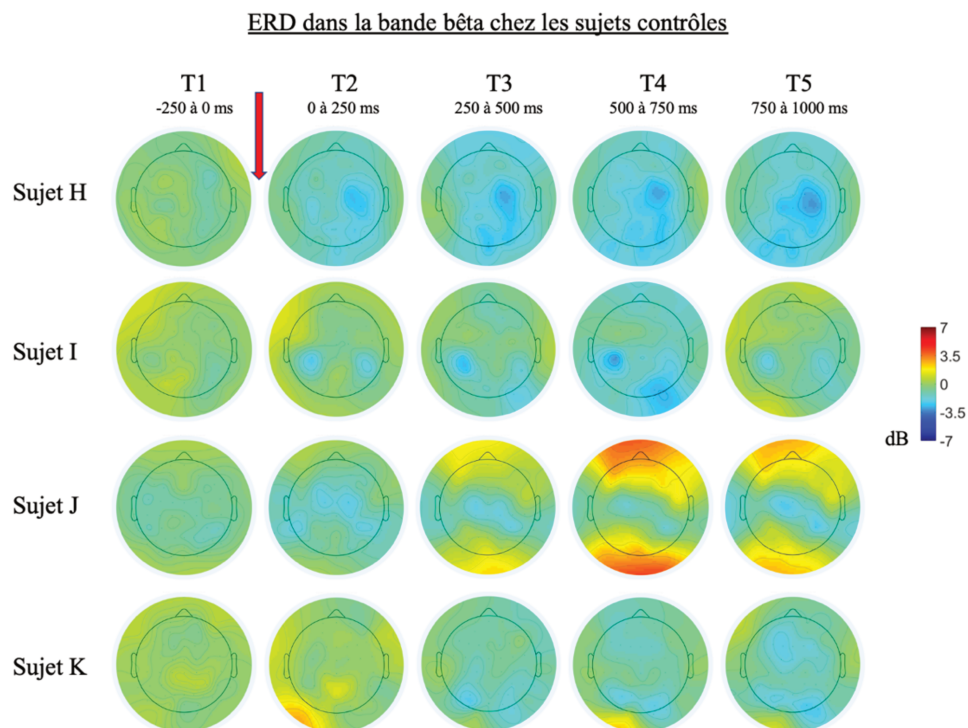
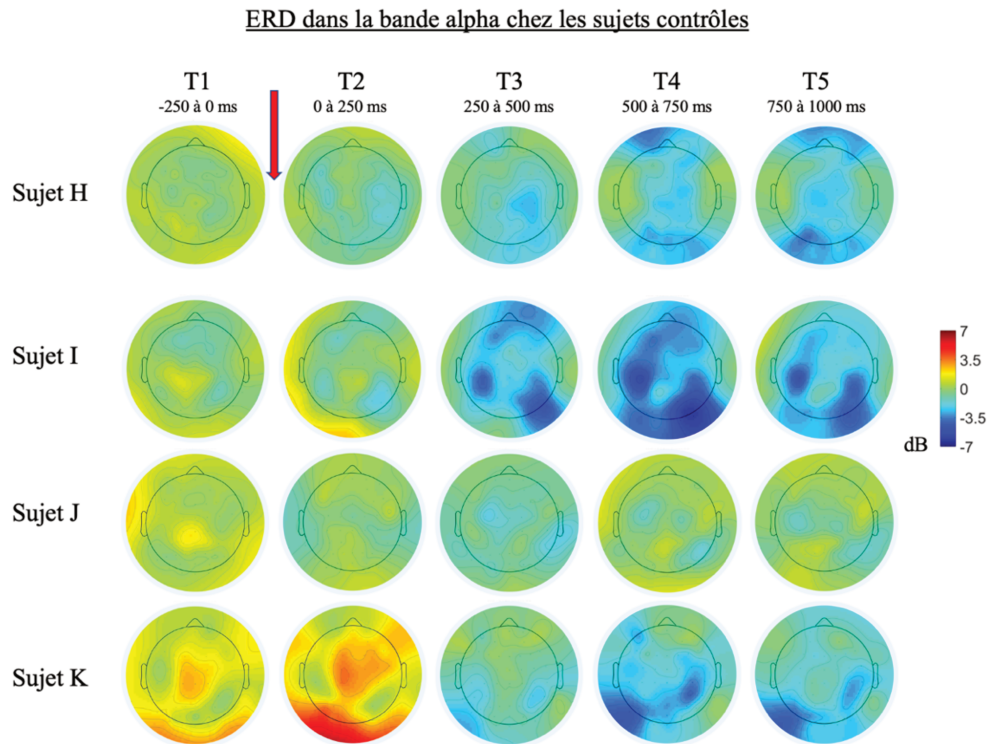


Figure 20. Cartographies des ERD dans la bande alpha (en haut) et bêta (en bas) chez les sujets contrôles.

Chaque image représente les ERD de l'ensemble des 64 électrodes dans un laps de temps donné (par pas de 250ms allant de -250 ms à 1000 ms, T1 à T5). L'ERD liée à la réponse motrice correspond à la couleur bleue ; plus l'amplitude de l'ERD (dB) est importante, plus le bleu sera foncé. La flèche rouge représente le début du mouvement.

3.4.3 Cartographies chez les patients

La **figure 21** représente les cartographies corticales des ERD alpha et bêta calées autour du mouvement, avant et après stimulation par rTMS, chez les patients (sujets B, E, F, G). Les cartographies avant et après stimulation SHAM sont disponibles en **Annexe 3**. Les variations des pics d'amplitudes d'ERD alpha et bêta avant et après stimulation réelle et SHAM, sur base de la puissance spectrale de chaque bande, sont détaillées **Tableau 4**. L'amplitude et la latence des pics de fréquence de ces mêmes ERD, sur base de la puissance spectrale de chaque bande, sont disponibles en **Annexe 4**.

Chez le sujet B, l'ERD alpha avant rTMS débutait dans l'hémisphère controlatéral à la tâche motrice et se bilatéralisait en fin de mouvement (T5) tant dit qu'en post-TMS, cette même ERD prenait naissance au niveau du cortex moteur gauche (**Fig.21**). Dans la bande de fréquence bêta, les activations corticales étaient moins latéralisées (plus centrales). Après la rTMS, l'amplitude des pics de désynchronisation était supérieure dans les deux bandes de fréquence étudiées (**Tableau 4**) alors que cette tendance n'était pas retrouvée en condition SHAM (**Annexes 3 et 4**).

Concernant le sujet E, la rTMS a entraîné une majoration des pics d'amplitude des ERD alpha et bêta (**Tableau 4 et Fig.21**), résultats qui étaient également retrouvés en condition SHAM (**Annexes 3 et 4**). Dans la bande bêta, la bilatéralisation de l'ERD était plus précoce en post-TMS.

Chez le sujet F, les patterns pré et post-TMS étaient proches avec toutefois une amplitude du pic de désynchronisation plus importante en post-TMS, retrouvée uniquement dans la bande alpha. Cette tendance était également retrouvée après stimulation SHAM.

Chez le sujet G, l'amplitude des ERD était diminuée en post-TMS dans les deux bandes d'intérêt mais la stimulation semblait avoir permis une restauration de la latéralisation de l'ERD

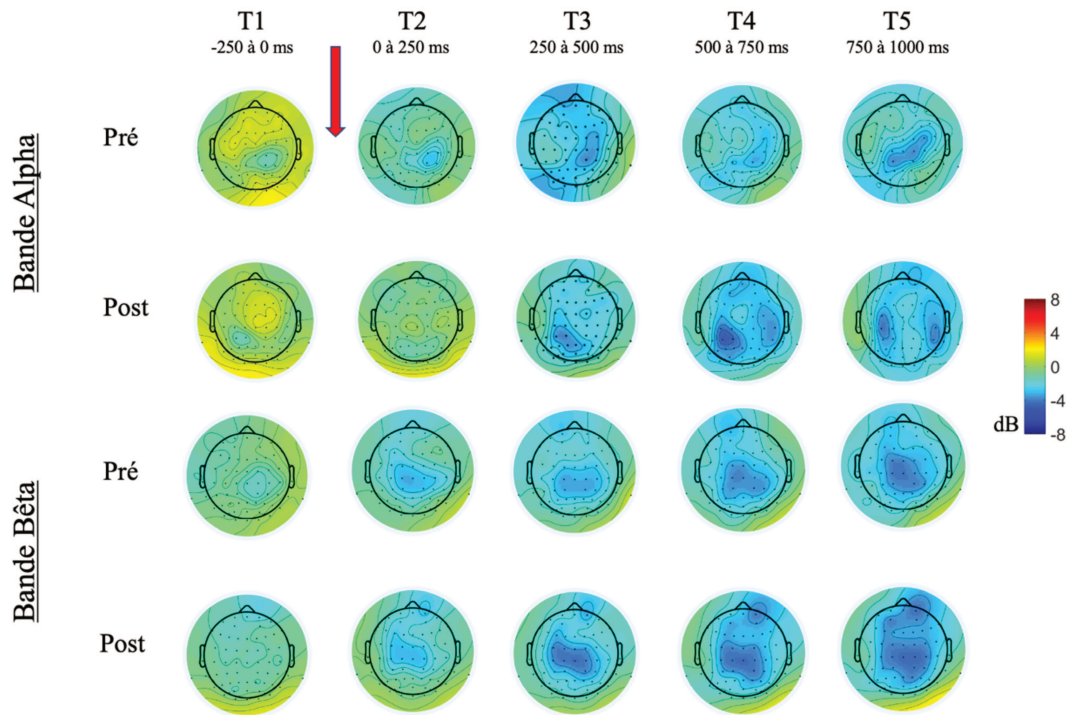
(dans l'hémisphère controlatéral au mouvement), prédominant dans la bande bêta (**Fig.21**). Les pics d'amplitudes des désynchronisations post SHAM allaient également dans ce sens.

Tableau 4. Variations des pics d'amplitudes d'ERD alpha et bêta, avant et après stimulation réelle et SHAM, sur base de la puissance spectrale de chaque bande.

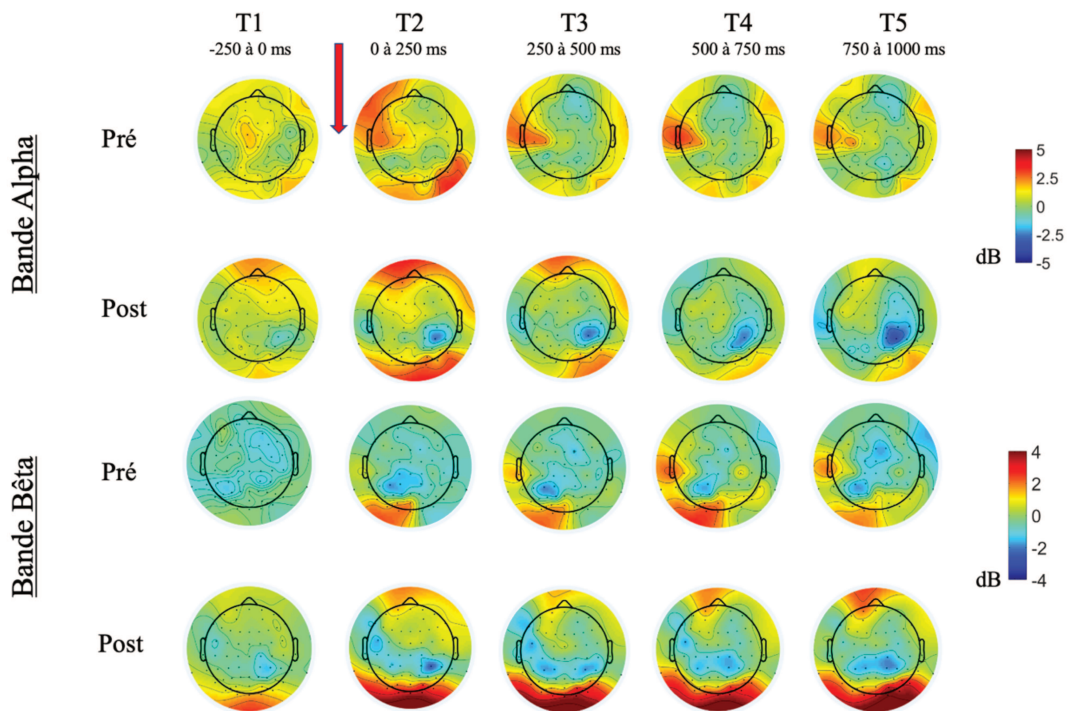
Bande de fréquence Stimulation	Alpha (8 - 12 Hz)		Bêta (13 - 30 Hz)	
	<u>Réelle</u>	<u>SHAM</u>	<u>Réelle</u>	<u>SHAM</u>
Sujet B	-3,6%	+12,5%	-8%	+5,9%
Sujet E	-25,4%	-19,8%	-10%	-13,7%
Sujet F	-21,8%	-1,6%	+2,6%	-6,8%
Sujet G	+3,2%	+5,7%	+1%	+13,1%

Concernant la latence d'apparition des pics d'ERD, les résultats étaient variables selon les sujets et la condition de stimulation (**Annexe 4**). On ne mettait pas en évidence de tendance de modification après stimulation rTMS.

ERD avant et après rTMS chez le sujet B



ERD avant et après rTMS chez le sujet E



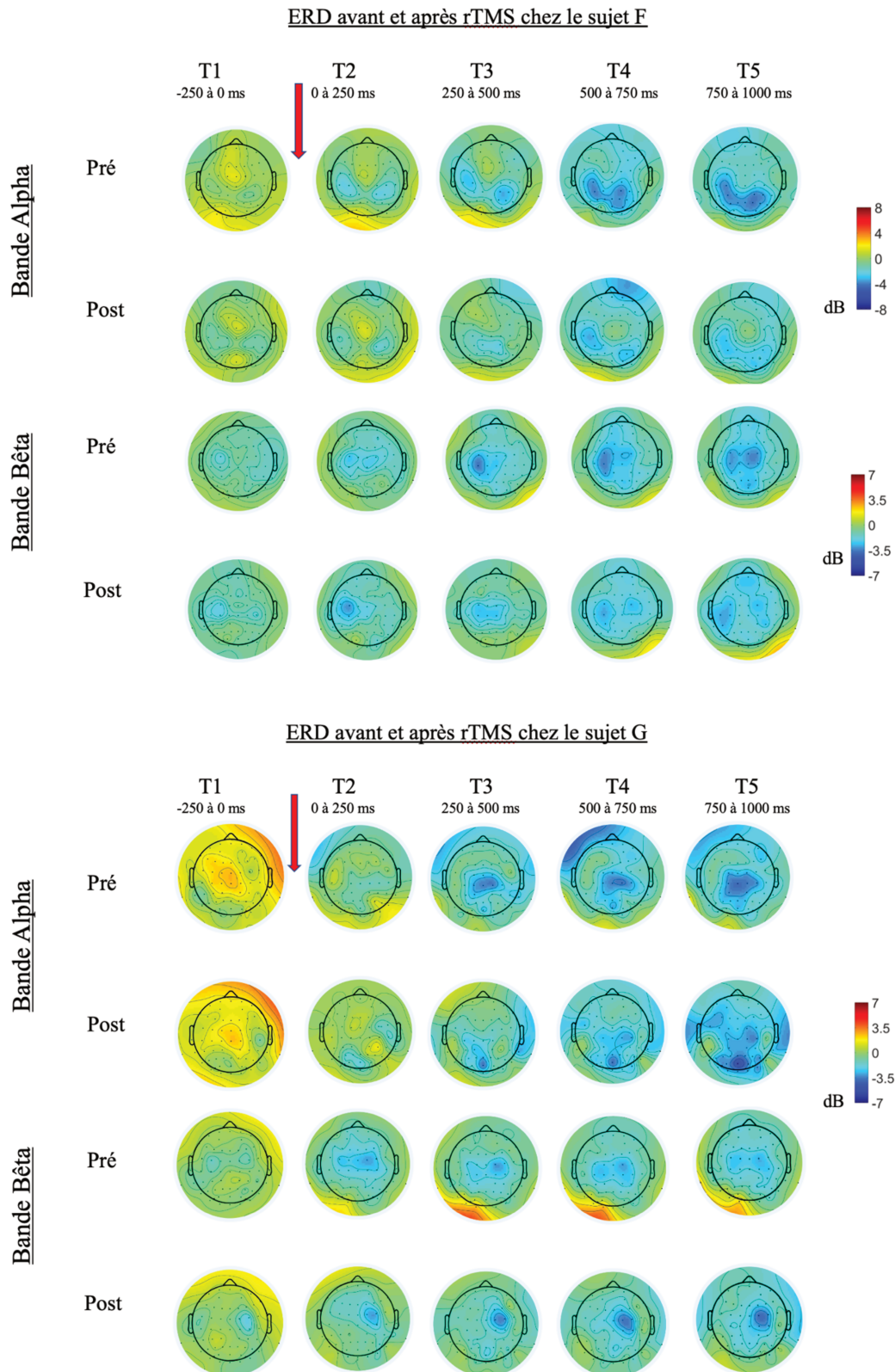


Figure 21. Cartographies des ERD dans la bande alpha (en haut) et bêta (en bas) chez les patients. De haut en bas, sujets B, E, F et G.

Chaque image représente les ERD de l'ensemble des 64 électrodes dans un laps de temps donné (par pas de 250ms allant de -250 ms à 1000 ms, T1 à T5). L'ERD liée à la réponse motrice correspond à la couleur bleue ; plus l'amplitude de l'ERD (dB) est importante, plus le bleu sera foncé. La flèche rouge représente le début du mouvement.

4 Discussion

4.1 Protocole

Dans ce travail, nous avons pour objectifs de tester l'effet d'une session unique de rTMS inhibitrice appliquée sur le PPC gauche chez des patients présentant une lésion droite, (1) sur les paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage avec le membre parétique, et (2) sur l'activation corticale au décours du mouvement. Cette analyse préliminaire de sept cas de patients semble montrer que l'intervention est susceptible d'améliorer certains paramètres de mouvement, en particulier le temps de mouvement, sa linéarité et sa régularité. Aucun paramètre du mouvement n'était significativement dégradé. Concernant les données sur l'activation corticale au cours du mouvement, les résultats chez les patients tendent à montrer une majoration d'amplitude de l'ERD autour du mouvement en post-TMS chez trois sujets dans la bande de fréquence alpha, et deux sujets dans la bande de fréquence bêta.

Même si l'effectif est réduit, cette étude a permis la validation de notre protocole d'intervention. Un des objectifs de la stimulation en mode cTBS sur le PPC controlésionnel était de majorer l'excitabilité de M1 du côté ipsilésionnel via les influences interhémisphériques via le PPC du côté lésé mais aussi M1 controlésionnel (théorie du trouble de la balance interhémisphérique) [12,65]. L'excitabilité de M1 lésé était significativement majorée chez les sept patients, tandis que le seuil moteur du côté controlésionnel n'était pas modifié. Concernant la majoration d'excitabilité de M1 lésé suite à un protocole inhibiteur sur le cortex non lésé, cela rejoint les résultats retrouvés chez le sujet sain, où Koch *et al.* avaient mis en évidence deux voies de transmission entre le PPC et M1 : une directe entre le PPC et M1, l'autre indirecte via le PPC controlatéral [11]. L'absence de modification significative du seuil moteur controlésionnel rejoint les conclusions de l'étude de Riveira-Urbina *et al.* en 2015, qui avaient

montré qu'une stimulation cathodale du PPC n'entraînait que peu de modifications de l'excitabilité de M1 ipsilatéral contrairement à une stimulation anodale [25].

Enfin, et comme cela a déjà été montré auparavant [12], le protocole n'a pas induit de biais spatial, et a même permis de réduire celui du sujet B pour normaliser le test de bissection de la ligne de 20 cm. Cela confirme les résultats des travaux spécifiquement dédiés à la négligence spatiale, qui utilisent le même type de protocole. L'absence d'induction de biais spatial chez les sujets non-négligents est un argument de bonne tolérance du protocole.

4.2 Paramètres comportementaux

Même s'il n'est pas possible de dresser de conclusions sur ce faible effectif, quelques tendances peuvent être esquissées. Le protocole de rTMS avait tendance à améliorer certains paramètres comportementaux du mouvement, et en particulier les paramètres spatiaux.

4.2.1 Paramètres temporels

Le temps de réaction n'était pas amélioré par la rTMS, tandis que le temps de mouvement l'était chez les sujets A, B, D, F et G. L'absence d'amélioration du temps de mouvement chez les sujets C et E peut s'expliquer par les faits suivants : chez le sujet E, la dysmétrie importante et l'adaptation de positionnement du marqueur ont pu biaiser les mesures ; chez le sujet C, les résultats ne présentent pas la même représentativité que chez les autres sujets puisque, en raison d'un souci matériel, seuls 20 mouvements de pointage post cTBS ont pu être enregistrés, contre 60 chez les autres patients, ce qui n'a pas permis de sélectionner les 20 essais médians à conserver. Le pic de vitesse n'était amélioré chez aucun des sujets mais il survenait plus précocement après le protocole de rTMS chez deux des sept patients (sujets A et B).

Les qualités de la planification et l'exécution du mouvement peuvent être évaluées par les mesures respectives du temps de réaction et du temps de mouvement. Concernant le temps de réaction, quelques travaux avaient mis en évidence une amélioration sur une **tâche plus simple de serrage**, chez des sujets hémiparétiques après une session unique de modulation de M1, en utilisant la tDCS anodale sur M1 lésé [66], la rTMS inhibitrice sur M1 non-lésé [67] ou excitatrice sur M1 lésé [68]. Concernant le temps de mouvement, des études antérieures ont montré que celui-ci était amélioré par une session unique de rTMS inhibitrice sur M1 controlésionnel chez de sujets hémiparétiques effectuant un **mouvement de préhension** [69–71]. De plus, les effets semblaient plus importants lors de la saisie d'objets de petite taille, ce qui sous-entend que la difficulté de la tâche pourrait intervenir dans les effets observés [71]. Notre paradigme de pointage exclut la préhension, il serait donc intéressant à l'avenir de pouvoir étudier la cinématique plus globale du membre supérieur lors de vraies tâches de préhension, mais le recrutement des sujets serait alors plus délicat car il imposerait de recruter des patients ayant un niveau fonctionnel plus élevé. Par ailleurs, dans ces mêmes études [69–71], la valeur du pic de vitesse et le moment de sa survenue n'étaient pas modifiés, ce qui rejoint nos résultats.

4.2.2 Paramètres spatiaux

Les paramètres spatiaux du mouvement étaient améliorés chez tous nos patients, d'une part avec une meilleure linéarité chez les sujets A, B, D, E et F et d'autre part, une diminution du nombre de pics (régularité) chez les sujets A, C, D, E et G. Ce dernier résultat était notamment particulièrement marqué chez le sujet E, qui montrait d'importants pics et micro-pics en pré stimulation, et chez qui ce nombre a le plus diminué après la stimulation. Les sujets D et G, qui étaient dans le groupe présentant la déficience motrice la moins sévère, ont quant à eux normalisé la régularité de leur mouvement après stimulation avec un nombre de pics réduit

à 1 par mouvement. Concernant la linéarité, celle-ci était aussi directement corrélée au niveau de déficience motrice avec les trajectoires les plus directes retrouvées chez les patients présentant la meilleure récupération motrice (sujets B, D, F et G). Cependant, excepté pour le sujet D chez qui cette tendance est également retrouvée, les deux sujets ayant la déficience motrice la plus importante (sujets A et E) étaient les seuls ayant présenté une amélioration pour les deux paramètres spatiaux. Cela rejoint les conclusions d'une série de cas menée en 2017 qui mettait en évidence des modifications des paramètres spatiaux du mouvement après rTMS inhibitrice sur le PPC controlatéral uniquement chez les patients présentant le niveau moteur le plus bas [8].

4.2.3 Effet « pré/post »

Dans cette étude préliminaire, nous avons fait le choix de réaliser un design en cross-over afin de comparer les résultats retrouvés après stimulation rTMS à ceux obtenus après la stimulation SHAM. Dans les études de faible nombre, ce protocole permet de s'affranchir de la variabilité interindividuelle pour l'analyse des données puisque le patient est son propre contrôle. Dans les résultats présentés *Partie 3*, nous avons décrit des tendances individuelles d'amélioration de certains paramètres cinématiques après la rTMS. Le **tableau 5** donne une indication de l'effet pré/post en fonction de la condition : lorsque l'on retrouvait une tendance à l'amélioration du paramètre évalué après la stimulation (Réelle ou SHAM), celle-ci a été matérialisée par une couleur (verte pour la rTMS et jaune pour la SHAM). Ainsi, on remarque que, même si l'on retrouvait notamment une tendance à l'amélioration du temps de mouvement, de la linéarité et de la régularité du mouvement pour cinq sujets sur sept en post-rTMS, il existait également des résultats comparables en post-SHAM puisque le temps de mouvement et la linéarité tendaient à être améliorés chez six des sept sujets, de même que le pic de vitesse et la latence au pic de vitesse pour cinq d'entre eux.

Tableau 5. Effet pré/post des paramètres comportementaux améliorés par la stimulation Réelle (vert) ou SHAM (jaune)

	Sujet A		Sujet B		Sujet C		Sujet D		Sujet E		Sujet F		Sujet G	
	Réel	SHAM	Réel	SHAM	Réel	SHAM	Réel	SHAM	Réel	SHAM	Réel	SHAM	Réel	SHAM
Paramètres temporels														
Temps de réaction														
Temps de mouvement														
Pic de vitesse														
Latence au pic de vitesse														
Paramètres spatiaux														
Linéarité														
Régularité														

Dans ce contexte, et à ce stade de l'étude, il n'est donc pas possible de déterminer si les tendances retrouvées après la rTMS sont dues à la stimulation réelle ou à « l'effet pré/post ».

4.3 EEG

4.3.1 Modifications d'activation corticale en post-AVC

Dans cette étude, nous souhaitons étudier l'effet de la stimulation rTMS sur les caractéristiques de l'activation corticale au cours du mouvement chez des patients en post-AVC. Avant de s'intéresser à cet objectif, il semble intéressant de discuter des cartographies corticales obtenues avant toute intervention, c'est-à-dire en pré-TMS et pré-SHAM (**Fig.21** et **Annexe 4**).

Pour rappel, lors de la réalisation d'une tâche motrice avec le membre supérieur chez des sujets indemnes de lésion vasculaire cérébral, l'ERD débute dans le cortex moteur controlatéral au côté du mouvement, avant de se bilatéraliser [72]. Dans notre population de patients, on observe que, pour tous les sujets et pour au moins une condition (pré-TMS ou pré-SHAM), les ERD naissaient dans l'hémisphère ipsilatéral au mouvement (pré-SHAM alpha ou bêta pour les sujets B, E et F; pré-réel bêta pour les sujets E et F) ou de manière moins

latéralisée, dans une zone plus centrale autour de la ligne médiane (pré-SHAM alpha pour le sujet G ; pré-réel alpha ou bêta pour les sujets B et G), avant de se bilatéraliser. Ces résultats rejoignent ceux décrits dans la littérature pour ce type de tâche chez une population post-AVC. En effet, des travaux antérieurs ont montré qu'en phase subaiguë et chronique d'un AVC, les ERD observées pour une tâche motrice réalisée avec le membre supérieur parétique étaient atténuées dans l'hémisphère lésé et augmentées dans l'hémisphère non lésé [19,73,74].

4.3.2 Effets de la rTMS

Concernant la localisation des ERD, on observe une modification de la latéralisation des ERD bêta en post-TMS pour deux des quatre sujets, allant dans le sens d'un pattern proche de celui du sujet sain (**Fig.21**). En effet, alors que les ERD pré-TMS naissaient dans le cortex moteur ipsilatéral pour le sujet E ou la région médiane pour le sujet G, celles-ci étaient observées dans le cortex moteur controlatéral (gauche) en post-TMS, avant de devenir bilatérales. Cet effet n'a pas été observé chez les sujets B et F qui ont conservé un pattern d'activation corticale pathologique.

Si l'on s'intéresse aux amplitudes des désynchronisations post-TMS (**Tableau 4**), celles-ci étaient majorées dans la bande alpha chez les sujets B, E et F et dans la bande bêta chez les sujets B et E, en comparaison avec les valeurs pré-TMS. En condition SHAM, cet effet était retrouvé dans la bêta pour les sujets E et F, et de manière moins prononcée dans la bande alpha pour ces mêmes sujets.

Les ERD alpha et bêta liées au mouvement sont donc bien retrouvées chez tous les patients. Même si la rTMS tendait à majorer l'amplitude de désynchronisation chez trois patients dans la bande alpha et deux patients dans la bande bêta, il existe une variabilité dans la

localisation et l'amplitude des ERD ne permettant pas de se prononcer sur un effet de la stimulation. À notre connaissance, il n'existe pas de travaux antérieurs ayant étudié l'effet de la rTMS sur les oscillations corticales au cours du mouvement chez des patients en post-AVC. Nous citerons des études portant sur l'évaluation de la connectivité cérébrale par EEG, lors d'une tâche réalisée avec le membre supérieur, après un protocole de stimulation cérébrale non invasive. Hordacre *et al.* ont ainsi montré qu'il existait une augmentation de la connectivité pariéto-frontale du côté ipsilésionnel après une séance de stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) anodale sur M1 lésionnel en post-AVC [75]. De la même manière, Jin *et al.* ont retrouvé, lors d'une tâche réalisée avec le membre supérieur non dominant, une augmentation de la connectivité pariéto-frontale de l'hémisphère non dominant après une séance de rTMS inhibitrice sur M1 de l'hémisphère dominant chez des sujets sains (le membre supérieur non dominant du sujet sain étant, par analogie, comparé dans cette étude au membre supérieur parétique d'une sujet post-AVC) [76]. Ces résultats vont dans le sens d'une modification de l'activation corticale au décours du mouvement après une stimulation cérébrale non invasive.

4.3.3 Perspectives

Des analyses EEG complémentaires pourraient être intéressantes dans le cadre d'un travail comme celui-ci, moyennant pour certaines, quelques adaptations du design expérimental.

Tout d'abord, il serait intéressant d'étudier l'ERS bêta en fin de mouvement. Cependant, les temps de mouvements de nos sept patients présentant une variabilité importante en lien avec l'hétérogénéité des niveaux moteurs (**Tableau 3**), cela nécessiterait une analyse de l'activité oscillatoire supplémentaire, autour de la fin du mouvement cette fois-ci. De plus, le signal EEG

associé à la fin du mouvement perdait un peu en qualité de par les artéfacts musculaires de mouvement plus fréquents.

Ensuite, l'analyse complémentaire des ERS alpha et thêta calées autour du bip pourrait être réalisée afin se pencher sur le traitement attentionnel du stimulus auditif. Pour ce faire, il serait plus pertinent que les sujets réalisent une tâche plus attentionnelle (i.e. dédiée à la mesure des capacités cognitives) telle que l'oddball auditif.

Enfin, nous aurions pu étudier les potentiels évoqués moteurs (i.e. Bereitschaftspotentials, calés autour du mouvement, représentant la préparation motrice) et auditifs (i.e. complexes P1-N1-P2, calés autour du bip), mais cela aurait nécessité une adaptation du design expérimental. En effet, il existait un chevauchement entre les potentiels induits par le stimulus sonore et les potentiels évoqués reflétant la préparation motrice. Afin de pouvoir étudier tous ces paramètres, il serait préférable que le sujet respecte un temps de latence de plusieurs secondes entre le bip et le début du mouvement comme cela a notamment été fait par Lew *et al.* (le mouvement devenant ainsi auto-déclenché, avec un Bereitschaftspotential plus précoce et de plus grande amplitude par rapport au mouvement triggé) [77].

4.4 Problématique de la variabilité inter et intra-individuelle des mesures

Les résultats montrent la variabilité des données comportementales et d'activations corticales chez les patients, mais aussi chez les sujets sains pour ce qui est de l'EEG. Cette variabilité est d'autant plus gênante dans l'analyse des résultats que l'échantillon est de taille réduite.

Il y a tout d'abord les facteurs de variabilité liés au statut de cérébrolésé, incluant les caractéristiques de la lésion, le délai depuis sa survenue, les lésions associées et la sévérité du déficit sensitivo-moteur. La part de variabilité liée à la lésion peut être réduite en homogénéisant au maximum les caractéristiques des patients, mais au prix de contraintes d'inclusion plus fortes.

Nous citerons ensuite facteurs de variabilité inhérents à la TMS. La stimulation de la voie motrice, en particulier lorsqu'elle est réalisée au repos, amène des résultats variables [78], y compris en post-AVC [79]. La variabilité des mesures TMS dépend de facteurs biologiques tels que l'âge, le sexe, le statut hormonal, les traitements médicamenteux ou encore l'anatomie des régions stimulées [80–82]. Elle dépend également de facteurs méthodologiques, comprenant le matériel utilisé, le réglage des paramètres de stimulation et le paradigme expérimental choisi [81]. L'état de pré-activation cérébrale du sujet est aussi importante et peut être source de variabilités. En effet, nous contrôlions que les sujets étaient bien au repos sur le muscle enregistré mais ne contrôlions pas l'état de veille et les tâches concurrentes cognitives qu'ils pouvaient réaliser. Concernant notre protocole d'inhibition du PPC controlésionnel, nous n'avions pas de moyen de contrôle direct de l'impact réel de la stimulation sur le réseau visé (ce feedback visuel étant quasi exclusivement réservé aux protocoles visant M1).

Enfin, concernant l'EEG, le recueil d'un signal de qualité dépend, non seulement de l'état de pré-activation cérébrale du sujet, mais également du montage (incluant le choix de la taille du casque, son bon positionnement et le seuil des impédances) et des interférences présentes dans l'environnement au moment de l'enregistrement que nous avons tenté de limiter en éloignant ou débranchant les appareils électroniques environnants.

4.5 Synthèse sur l'intérêt de l'inhibition du PPC controlésionnel en post-AVC

La modulation par la rTMS ou la tDCS sur le PPC est actuellement utilisée uniquement dans la prise en charge de la négligence spatiale [83]. Dans le cadre de la déficience motrice, la modulation du PPC peut à notre sens avoir deux intérêts : un effet direct de majoration de l'excitabilité de M1, qui semble évoqué par les données préliminaires de cette étude, et une modification de l'excitabilité du PPC de l'hémisphère lésé qui peut permettre de faciliter l'intégration sensori-motrice et la planification. Les résultats doivent cependant être confirmés dans une étude de plus grande échelle, et prenant en compte le niveau de déficience motrice.

Si l'intérêt de la stimulation du PPC sur la qualité du mouvement du membre supérieur parétique est confirmé, son utilisation lors d'un protocole en session multiple devra être évaluée. Elle pourrait consister en l'application de la rTMS sur le PPC isolément, ou sur des stimulations combinées entre PPC et M1. Dans ce dernier cas, une application en parallèle de la modulation sur le PPC et M1 est d'abord concevable, les approches combinées bilatérales montrant un effet qui semble plus important que les stimulations sur un seul site [84].

Enfin, notre étude a proposé une session unique de rTMS. Or, les travaux précédents de neuromodulation à visée de récupération motrice, du langage ou de la négligence ont montré que l'effet thérapeutique n'était parfois pas observé après une session unique mais demandait le cumul de plusieurs sessions. Il serait donc intéressant d'envisager un programme de plusieurs sessions de modulation impliquant le PPC pour bien juger de l'intérêt de cette prise en charge.

4.6 Limites

Notre étude souffre de certaines limites qu'il convient de souligner. Premièrement, le fait qu'elle soit monocentrique et n'ait pu inclure que sept patients est à l'origine d'un biais de

sélection qu'il conviendrait de diminuer en élargissant le recrutement des patients en termes de nombres de sujets et de centres de rééducation. Deuxièmement, notre étude comprend peu de critères d'évaluations cliniques. En effet, l'échelle de Fugl-Meyer était réalisée à l'inclusion afin de statuer sur les capacités motrices des différents sujet inclus, mais n'a d'une part pas été reproduite après stimulation, d'autre part pas été complétée par une évaluation clinique simple et reproductible (e.g., quantification du déficit, de la spasticité et des rétractions par les échelles X_{VA} , X_{V3} et X_{V1}). Ensuite, notre étude était réalisée en simple aveugle. De plus, bien que l'investigateur principal ait été formé aux différentes techniques de neurophysiologie utilisées dans ce travail, nous ne pouvons pas exclure une part de variabilité dans les résultats due aux aléas des manipulations. Afin de minimiser ce risque, nous avons répété les mouvements de pointages à 60 reprises afin d'obtenir un échantillon représentatif et de pouvoir moyenner les données pour l'EEG, mais ce nombre important de répétitions a pu induire une fatigue chez les patients. Nous avons donc sélectionné les 20 essais médians afin de s'affranchir de la fatigabilité.

5 Conclusion

Sur la base de la description des résultats de sept cas de patients hémiparétiques ayant un niveau de déficience motrice différent, l'inhibition du PPC controlésionnel sur une session unique pourrait améliorer certains paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage, et majorer l'excitabilité de M1. Ces résultats doivent toutefois être confirmés et précisés dans une étude contrôlée randomisée de plus grande échelle, avec homogénéisation de la population en termes de niveaux de déficience motrice.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol* 2018;38:208–11. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>.
- [2] Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D’Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2003;12:119–26. [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(03\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(03)00042-9).
- [3] Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:27–32. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80038-7](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80038-7).
- [4] Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJH. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003;34:2181–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD>.
- [5] Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005;31:535–51. <https://doi.org/10.1002/mus.20284>.
- [6] Vingerhoets G. Contribution of the posterior parietal cortex in reaching, grasping, and using objects and tools. *Front Psychol* 2014;5:151. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00151>.
- [7] Wang X, Pathak S, Stefanescu L, Yeh F-C, Li S, Fernandez-Miranda JC. Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. *Brain Struct Funct* 2016;221:2075–92. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1028-5>.
- [8] Allart E. Implication du cortex pariétal postérieur dans le contrôle de la fonction du membre supérieur et de l’attention spatiale post-AVC : étude et modulation de la connectivité du cortex pariétal postérieur contrôlé lésionnel. phdthesis. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017.
- [9] Buneo CA, Andersen RA. The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia* 2006;44:2594–606. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.011>.
- [10] McCrea PH, Eng JJ, Hodgson AJ. Biomechanics of reaching: clinical implications for individuals with acquired brain injury. *Disabil Rehabil* 2002;24:534–41. <https://doi.org/10.1080/09638280110115393>.
- [11] Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, et

- al. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2007;27:6815–22. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0598-07.2007>.
- [12] Koch G, Del Olmo MF, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, et al. Functional Interplay between Posterior Parietal and Ipsilateral Motor Cortex Revealed by Twin-Coil Transcranial Magnetic Stimulation during Reach Planning toward Contralateral Space. *J Neurosci* 2008;28:5944–53. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0957-08.2008>.
- [13] Busan P, Monti F, Semenic M, Pizzolato G, Battaglini PP. Parieto-occipital cortex and planning of reaching movements: a transcranial magnetic stimulation study. *Behav Brain Res* 2009;201:112–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.040>.
- [14] Vesia M, Bolton DA, Mochizuki G, Staines WR. Human parietal and primary motor cortical interactions are selectively modulated during the transport and grip formation of goal-directed hand actions. *Neuropsychologia* 2013;51:410–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.022>.
- [15] Vesia M, Barnett-Cowan M, Elahi B, Jegatheeswaran G, Isayama R, Neva JL, et al. Human dorsomedial parieto-motor circuit specifies grasp during the planning of goal-directed hand actions. *Cortex* 2017;92:175–86. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.04.007>.
- [16] Davare M, Andres M, Cosnard G, Thonnard J-L, Olivier E. Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2006;26:2260–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3386-05.2006>.
- [17] Davare M, Andres M, Clerget E, Thonnard J-L, Olivier E. Temporal dissociation between hand shaping and grip force scaling in the anterior intraparietal area. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2007;27:3974–80. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0426-07.2007>.
- [18] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain J Neurol* 2003;126:2476–96. <https://doi.org/10.1093/brain/awg245>.
- [19] Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain J Neurol* 2006;129:791–808. <https://doi.org/10.1093/brain/awh713>.
- [20] Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol* 2013;591:17–31. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.243469>.
- [21] Park C, Chang WH, Ohn SH, Kim ST, Bang OY, Pascual-Leone A, et al. Longitudinal

changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke* 2011;42:1357–62. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596155>.

[22] Zhang Y, Liu H, Wang L, Yang J, Yan R, Zhang J, et al. Relationship between functional connectivity and motor function assessment in stroke patients with hemiplegia: a resting-state functional MRI study. *Neuroradiology* 2016;58:503–11. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1646-5>.

[23] Inman CS, James GA, Hamann S, Rajendra JK, Pagnoni G, Butler AJ. Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke. *NeuroImage* 2012;59:227–37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.083>.

[24] Schulz R, Buchholz A, Frey BM, Bönstrup M, Cheng B, Thomalla G, et al. Enhanced Effective Connectivity Between Primary Motor Cortex and Intraparietal Sulcus in Well-Recovered Stroke Patients. *Stroke* 2016;47:482–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011641>.

[25] Rivera-Urbina GN, Batsikadze G, Molero-Chamizo A, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA. Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *Eur J Neurosci* 2015;41:845–55. <https://doi.org/10.1111/ejn.12840>.

[26] Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, et al. Theta-burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 2012;78:24–30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed08f>.

[27] Schulz R, Koch P, Zimmerman M, Wessel M, Bönstrup M, Thomalla G, et al. Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke. *Brain J Neurol* 2015;138:1949–60. <https://doi.org/10.1093/brain/awv100>.

[28] Koch G, Ruge D, Cheeran B, Fernandez Del Olmo M, Pecchioli C, Marconi B, et al. TMS activation of interhemispheric pathways between the posterior parietal cortex and the contralateral motor cortex. *J Physiol* 2009;587:4281–92. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.174086>.

[29] Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>.

[30] Lazzaro VD, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2008;586:3871–9. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152736>.

[31] Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Use of theta-burst

stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:43–64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.008>.

[32] Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Müri RM. One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke* 2009;40:2791–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.552323>.

[33] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.

[34] Cunningham DA, Varnerin N, Machado A, Bonnett C, Janini D, Roelle S, et al. Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. *Restor Neurol Neurosci* 2015;33:911–26. <https://doi.org/10.3233/RNN-150574>.

[35] Andrade SM, Batista LM, Nogueira LLRF, de Oliveira EA, de Carvalho AGC, Lima SS, et al. Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Transcranial Direct Current Stimulation over Premotor Cortex Improves Motor Function in Severe Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Rehabil Res Pract* 2017;2017:6842549. <https://doi.org/10.1155/2017/6842549>.

[36] Raos V, Umiltà M-A, Gallese V, Fogassi L. Functional properties of grasping-related neurons in the dorsal premotor area F2 of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 2004;92:1990–2002. <https://doi.org/10.1152/jn.00154.2004>.

[37] Fattori P, Raos V, Breveglieri R, Bosco A, Marzocchi N, Galletti C. The dorsomedial pathway is not just for reaching: grasping neurons in the medial parieto-occipital cortex of the macaque monkey. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2010;30:342–9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3800-09.2010>.

[38] Davare M, Kraskov A, Rothwell JC, Lemon RN. Interactions between areas of the cortical grasping network. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:565–70. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.05.021>.

[39] Grafton ST. The cognitive neuroscience of prehension: recent developments. *Exp Brain Res* 2010;204:475–91. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2315-2>.

[40] Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Lo Gerfo E, Salerno S, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain J Neurol* 2008;131:3147–55. <https://doi.org/10.1093/brain/awn273>.

[41] Dominici F, Popa T, Ginanneschi F, Mazzocchio R, Rossi A. Cortico-motoneuronal

output to intrinsic hand muscles is differentially influenced by static changes in shoulder positions. *Exp Brain Res* 2005;164:500–4. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2270-5>.

[42] Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975;7:13–31.

[43] Allart E, Delval A, Caux-Dedeystere A, Labreuche J, Viard R, Lopes R, et al. Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: A paired-pulse TMS study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2017;128:707–15. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.02.016>.

[44] Pfurtscheller G, Aranibar A. Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977;42:817–26. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(77\)90235-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90235-8).

[45] Derambure P, Defebvre L, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD. Désynchronisation et synchronisation liées à l'événement Étude de la réactivité des rythmes électrocorticaux en relation avec la planification et l'exécution du mouvement volontaire. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 1999;29:53–70. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(99\)80041-0](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(99)80041-0).

[46] Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1842–57. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8).

[47] DEUSCHL G eds. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology. *Guidel Int Fed Clin Neurophysiol* 1999.

[48] Scheeringa R, Petersson KM, Kleinschmidt A, Jensen O, Bastiaansen MCM. EEG Alpha Power Modulation of fMRI Resting-State Connectivity. *Brain Connect* 2012;2:254–64. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0088>.

[49] Brinkman L, Stolk A, Dijkerman HC, de Lange FP, Toni I. Distinct roles for alpha- and beta-band oscillations during mental simulation of goal-directed actions. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2014;34:14783–92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2039-14.2014>.

[50] Stancák A, Pfurtscheller G. Desynchronization and recovery of beta rhythms during brisk and slow self-paced finger movements in man. *Neurosci Lett* 1995;196:21–4. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11827-j](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11827-j).

[51] Babiloni C, Carducci F, Cincotti F, Rossini PM, Neuper C, Pfurtscheller G, et al. Human movement-related potentials vs desynchronization of EEG alpha rhythm: a high-resolution EEG study. *NeuroImage* 1999;10:658–65. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0504>.

[52] Bai O, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Asymmetric spatiotemporal patterns of event-

related desynchronization preceding voluntary sequential finger movements: a high-resolution EEG study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2005;116:1213–21. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.01.006>.

[53] Pfurtscheller G. EEG event-related desynchronization (ERD) and synchronization (ERS). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;1:26.

[54] Khalighinejad N, Schurger A, Desantis A, Zmigrod L, Haggard P. Precursor processes of human self-initiated action. *Neuroimage* 2018;165:35–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.057>.

[55] Davare M, Montague K, Olivier E, Rothwell JC, Lemon RN. Ventral premotor to primary motor cortical interactions during object-driven grasp in humans. *Cortex* 2009;45:1050–7. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.011>.

[56] Rushworth MFS, Taylor PCJ. TMS in the parietal cortex: Updating representations for attention and action. *Neuropsychologia* 2006;44:2700–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.12.007>.

[57] Mohapatra S, Harrington R, Chan E, Dromerick AW, Breceda EY, Harris-Love M. Role of contralesional hemisphere in paretic arm reaching in patients with severe arm paresis due to stroke: A preliminary report. *Neurosci Lett* 2016;617:52–8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.004>.

[58] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9).

[59] Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004;134:9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>.

[60] Mullen TR, Kothe CAE, Chi YM, Ojeda A, Kerth T, Makeig S, et al. Real-Time Neuroimaging and Cognitive Monitoring Using Wearable Dry EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015;62:2553–67. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2481482>.

[61] Chang C-Y, Hsu S-H, Pion-Tonachini L, Jung T-P. Evaluation of Artifact Subspace Reconstruction for Automatic EEG Artifact Removal. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf* 2018;2018:1242–5. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512547>.

[62] Delorme A, Palmer J, Onton J, Oostenveld R, Makeig S. Independent EEG sources are

dipolar. *PLoS One* 2012;7:e30135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030135>.

[63] Pion-Tonachini L, Kreutz-Delgado K, Makeig S. ICLabel: An automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website. *NeuroImage* 2019;198:181–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.026>.

[64] Rousseaux M, Beis JM, Pradat-Diehl P, Martin Y, Bartolomeo P, Bernati T, et al. [Presenting a battery for assessing spatial neglect. Norms and effects of age, educational level, sex, hand and laterality]. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:1385–400.

[65] Koch G, Cercignani M, Bonni S, Giacobbe V, Bucci G, Versace V, et al. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2011;31:8967–75. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6567-10.2011>.

[66] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006;5:708–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70525-7).

[67] Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005;64:1802–4. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000161839.38079.92>.

[68] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2007;118:333–42. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.10.014>.

[69] Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008;65:741–7. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.741>.

[70] Tretriluxana J, Kantak S, Tretriluxana S, Wu AD, Fisher BE. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the non-lesioned hemisphere improves paretic arm reach-to-grasp performance after chronic stroke. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2013;8:121–4. <https://doi.org/10.3109/17483107.2012.737136>.

[71] Tretriluxana J, Kantak S, Tretriluxana S, Wu AD, Fisher BE. Improvement in Paretic Arm Reach-to-Grasp following Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Depends on Object Size: A Pilot Study. *Stroke Res Treat* 2015;2015:498169. <https://doi.org/10.1155/2015/498169>.

[72] Monge-Pereira E, Molina-Rueda F, Rivas-Montero FM, Ibáñez J, Serrano JI, Alguacil-Diego IM, et al. Electroencephalography as a post-stroke assessment method: An updated review. *Neurol Engl Ed* 2017;32:40–9. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.07.004>.

- [73] Pfurtscheller G, Aranibar A, Wege W. Changes in central EEG activity in relation to voluntary movement. II. Hemiplegic patients. *Prog Brain Res* 1980;54:491–5. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61665-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61665-9).
- [74] Serrien DJ, Strens LHA, Cassidy MJ, Thompson AJ, Brown P. Functional significance of the ipsilateral hemisphere during movement of the affected hand after stroke. *Exp Neurol* 2004;190:425–32. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.08.004>.
- [75] Hordacre B, Moezzi B, Ridding MC. Neuroplasticity and network connectivity of the motor cortex following stroke: A transcranial direct current stimulation study. *Hum Brain Mapp* 2018;39:3326–39. <https://doi.org/10.1002/hbm.24079>.
- [76] Jin J-N, Wang X, Li Y, Jin F, Liu Z-P, Yin T. The Effects of rTMS Combined with Motor Training on Functional Connectivity in Alpha Frequency Band. *Front Behav Neurosci* 2017;11:234. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00234>.
- [77] Lew E, Chavarriaga R, Silvoni S, Millán JDR. Detection of self-paced reaching movement intention from EEG signals. *Front Neuroengineering* 2012;5:13. <https://doi.org/10.3389/fneng.2012.00013>.
- [78] Darling WG, Wolf SL, Butler AJ. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Exp Brain Res* 2006;174:376–85. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0468-9>.
- [79] Butler AJ, Kahn S, Wolf SL, Weiss P. Finger extensor variability in TMS parameters among chronic stroke patients. *J Neuroengineering Rehabil* 2005;2:10. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-10>.
- [80] Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2015;126:1071–107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.
- [81] Chipchase L, Schabrun S, Cohen L, Hodges P, Ridding M, Rothwell J, et al. A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: an international consensus study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2012;123:1698–704. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.003>.
- [82] Beaulieu L-D, Massé-Alarie H, Ribot-Ciscar E, Schneider C. Reliability of lower limb transcranial magnetic stimulation outcomes in the ipsi- and contralesional hemispheres of adults with chronic stroke. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2017;128:1290–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.021>.

- [83] Jacquin-Courtois S. Hemi-spatial neglect rehabilitation using non-invasive brain stimulation: or how to modulate the disconnection syndrome? *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58:251–8. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.07.388>.
- [84] Cho JY, Lee A, Kim MS, Park E, Chang WH, Shin Y-I, et al. Dual-mode noninvasive brain stimulation over the bilateral primary motor cortices in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2017;35:105–14. <https://doi.org/10.3233/RNN-160669>.

ANNEXES

Annexe 1. Détection d'une négligence spatiale : résultats des tests de bissection de ligne (5cm et 20cm) chez les sept sujets. En bleu, les résultats pathologiques, définis par la Batterie d'Évaluation de la Négligence comme tels une déviation > 2 mm pour la ligne de 5 cm ou une déviation $> 6,5$ mm pour la ligne de 20cm [64].

	<u>Préréel</u>		<u>Postréel</u>		<u>Présham</u>		<u>Postsham</u>	
	5cm	20cm	5cm	20cm	5cm	20cm	5cm	20cm
Sujet A	2,4	9	2,3	9,5	2,5	10	2,3	10
Sujet B	2,7	11	2,9	10,4	2,7	11	2,6	10,2
Sujet C	2,4	9,8	2,3	10,4	2,3	9,7	2,4	10
Sujet D	2,4	9,7	2,5	9,6	2,4	9,5	2,3	9,5
Sujet E	2,5	9,8	2,5	10,2	2,2	9,6	2,2	9,6
Sujet F	2,5	11	2,2	10,5	2,2	9,8	2,3	9,8
Sujet G	2,5	11	2,6	10,4	2,4	10,4	2,6	10,2

Annexe 2. Évolution des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage : analyse de cas.

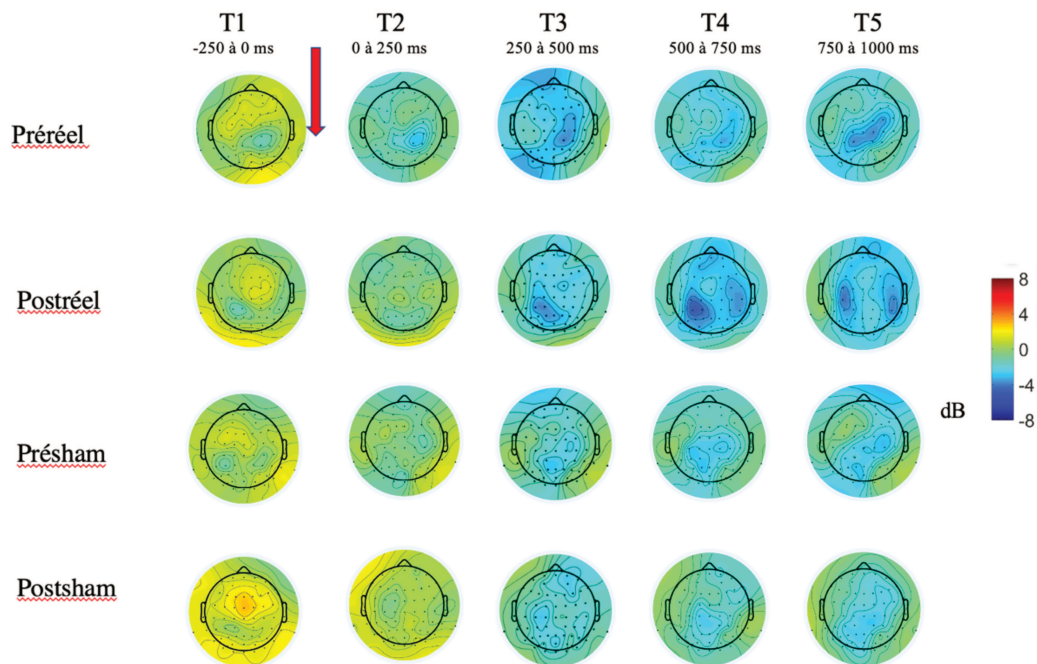
Moy : moyenne ; ET: écart-type

	Sujet A				Sujet B				Sujet C				Sujet D			
	Préréel		Postréel		Préréel		Postréel		Préréel		Postréel		Préréel		Postréel	
	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET
Paramètres temporels																
Temps de réaction (ms)	528,4	167,5	526,1	80,6	359	57,2	366,5	76,8	374,9	56,7	465,5	82,4	272,6	42,8	305,5	60,7
Temps de mouvement (ms)	2050,1	363,2	1830,4	381,9	1604	153,9	1535,5	149,5	1564,3	231,4	1780,1	308,2	1034,1	132,2	885,4	87,1
Pic de vitesse (m/s)	0,31	0,09	0,31	0,2	0,51	0,07	0,51	0,07	0,92	0,1	0,89	0,09	0,64	0,05	0,65	0,3
Latence au pic de vitesse (ms)	659,1	230	598,1	281,9	812,2	287,3	576	121,1	366,3	222,8	389,9	159,9	348,1	116,9	344,5	72
Paramètres spatiaux																
Linéarité	1,48	0,15	1,38	0,11	1,31	0,1	1,22	0,07	1,77	0,37	1,94	0,37	1,06	0,02	1,04	0,01
Régularité (n marco unité mouvement)	2	0,85	1,8	0,51	3	0,54	3,2	0,83	3,1	0,96	3	1,11	1,25	0,44	1	0

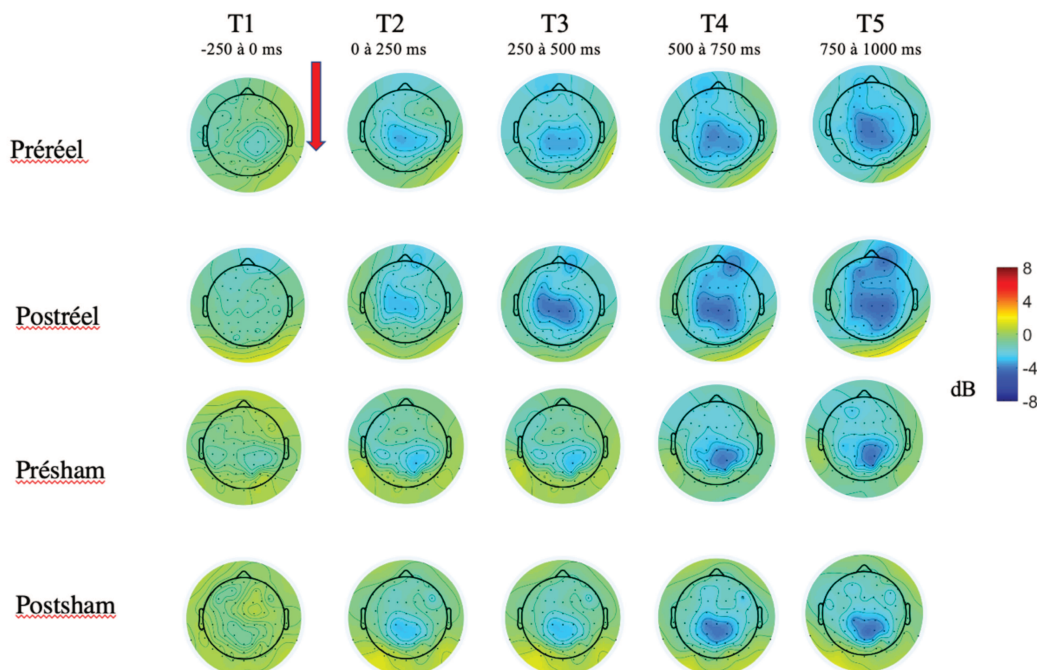
	Sujet E				Sujet F				Sujet G				Sujets contrôles	
	Préréel		Postréel		Préréel		Postréel		Préréel		Postréel			
	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET
Paramètres temporels														
Temps de réaction (ms)	446,3	117,6	486,6	104,1	397,8	123	506,6	121,3	353,9	38,4	351,6	56,4	335,4	83,4
Temps de mouvement (ms)	1402,7	315,1	1497,4	260,6	1160,7	124,3	1086,55	160,2	1451,2	114,9	1399,4	130,5	711,2	70,4
Pic de vitesse (m/s)	0,51	0,1	0,45	0,09	0,6	0,84	0,57	1,3	0,43	0,31	0,41	0,42	0,61	0,01
Latence au pic de vitesse (ms)	416,2	183,2	484,6	149,6	443,7	54,4	440,5	106,7	476,7	36,2	537,4	45,7	311	104
Paramètres spatiaux														
Linéarité	2,18	0,4	2,11	0,43	1,31	0,07	1,26	0,14	1,09	0,01	1,09	0,01	1,03	0,01
Régularité (n marco unité mouvement)	3,4	1,35	2,52	0,74	1,15	0,36	1,25	0,55	1,2	0,41	1	0	1	0

Annexe 3 : Cartographies des ERD dans la bande alpha (en haut) et bêta (en bas) chez les patients, avant et après stimulations réelle et SHAM. De haut en bas, sujets B, E, F et G. Chaque image représente les ERD de l'ensemble des 64 électrodes dans un laps de temps donné (par pas de 250ms allant de -250 ms à 1000 ms, T1 à T5). L'ERD liée à la réponse motrice correspond à la couleur bleue ; plus l'amplitude de l'ERD (dB) est importante, plus le bleu sera foncé. La flèche rouge représente le début du mouvement.

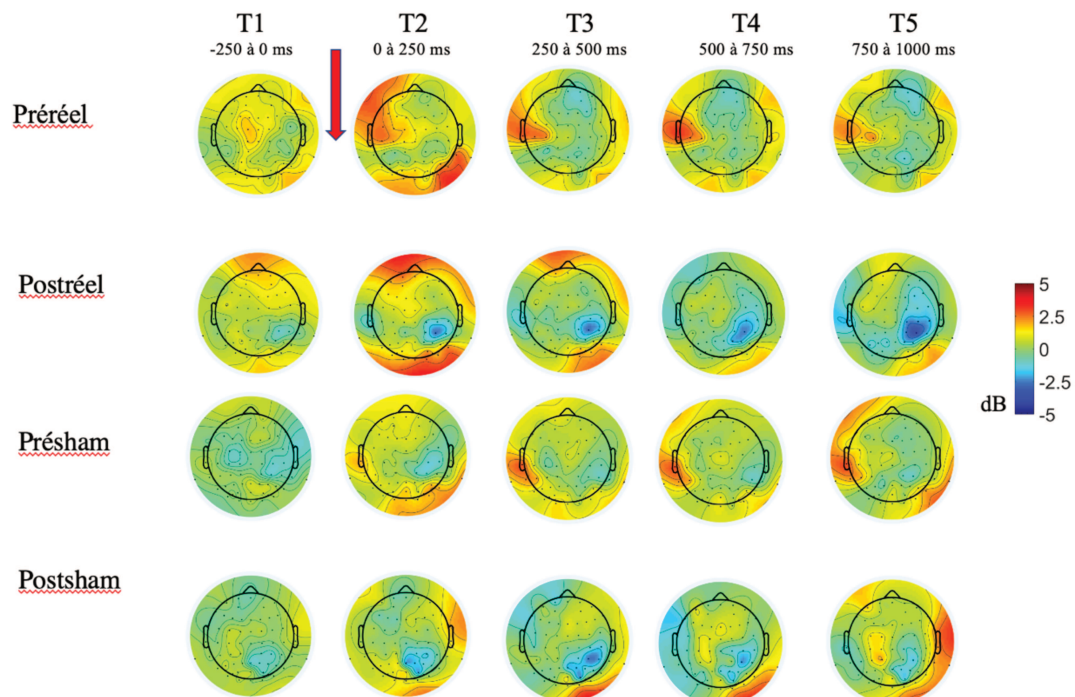
ERD dans la bande alpha chez le sujet B



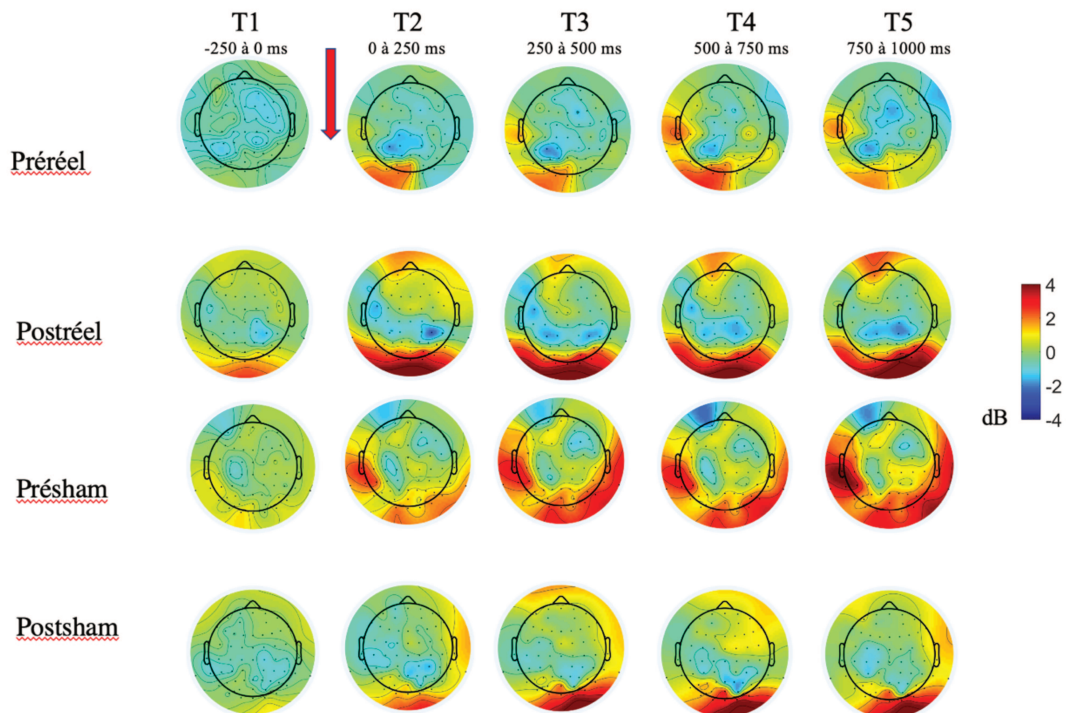
ERD dans la bande bêta chez le sujet B



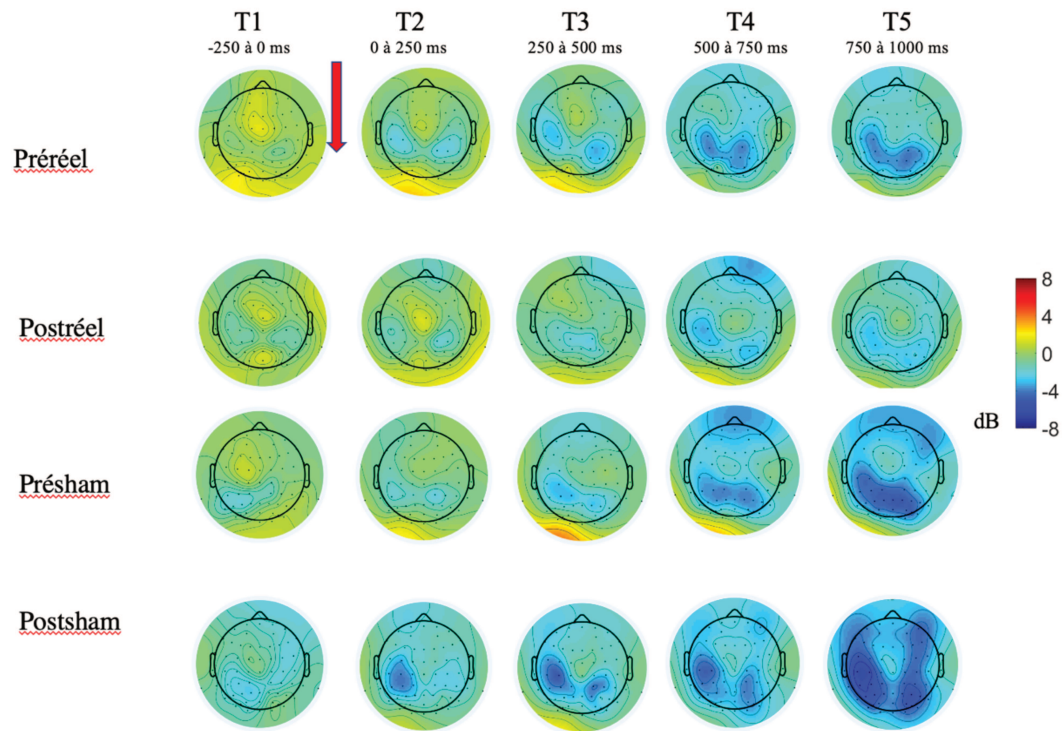
ERD dans la bande alpha chez le sujet E



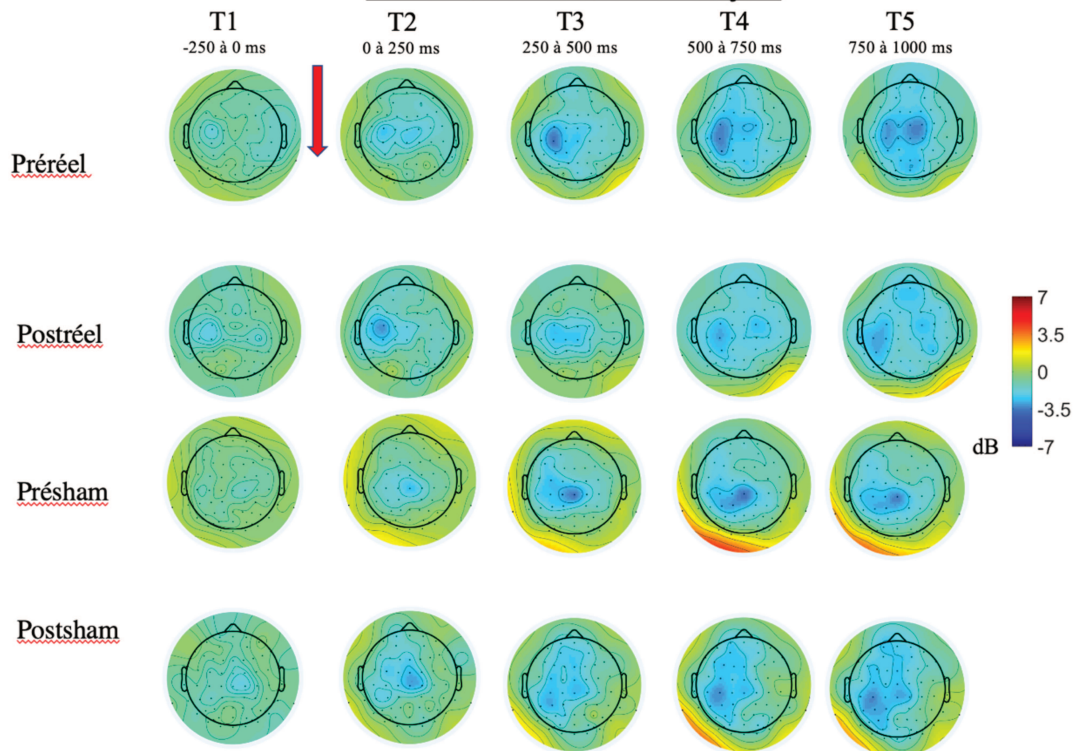
ERD dans la bande bêta chez le sujet E

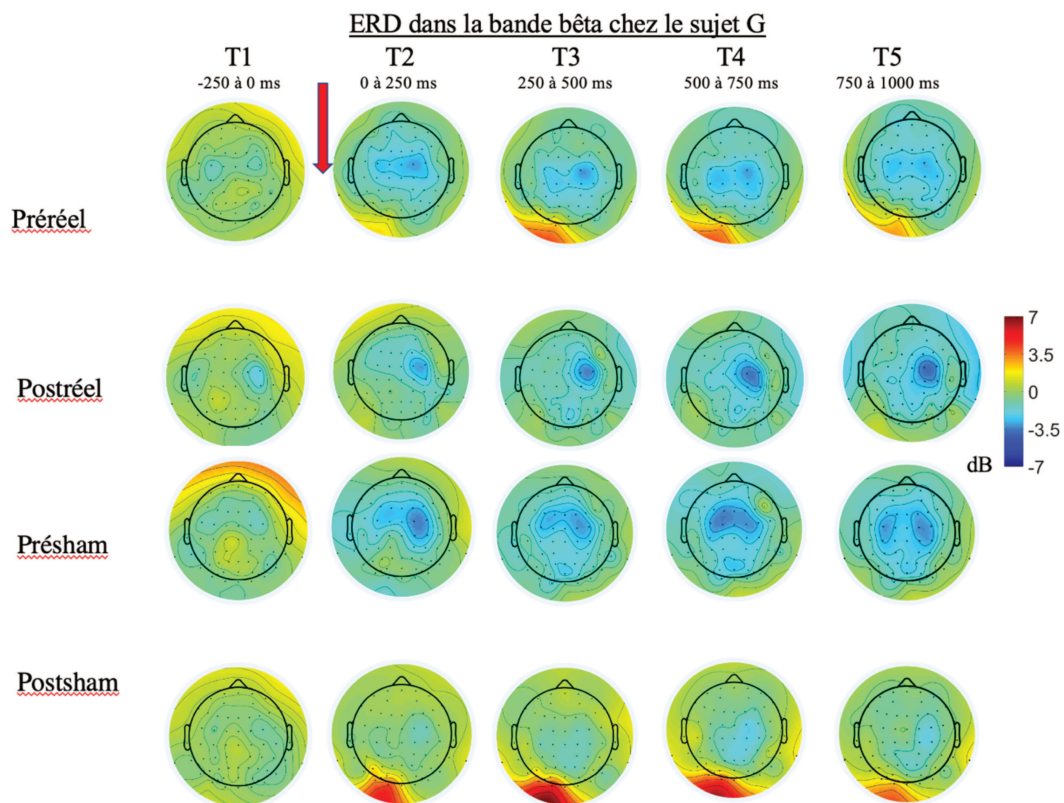
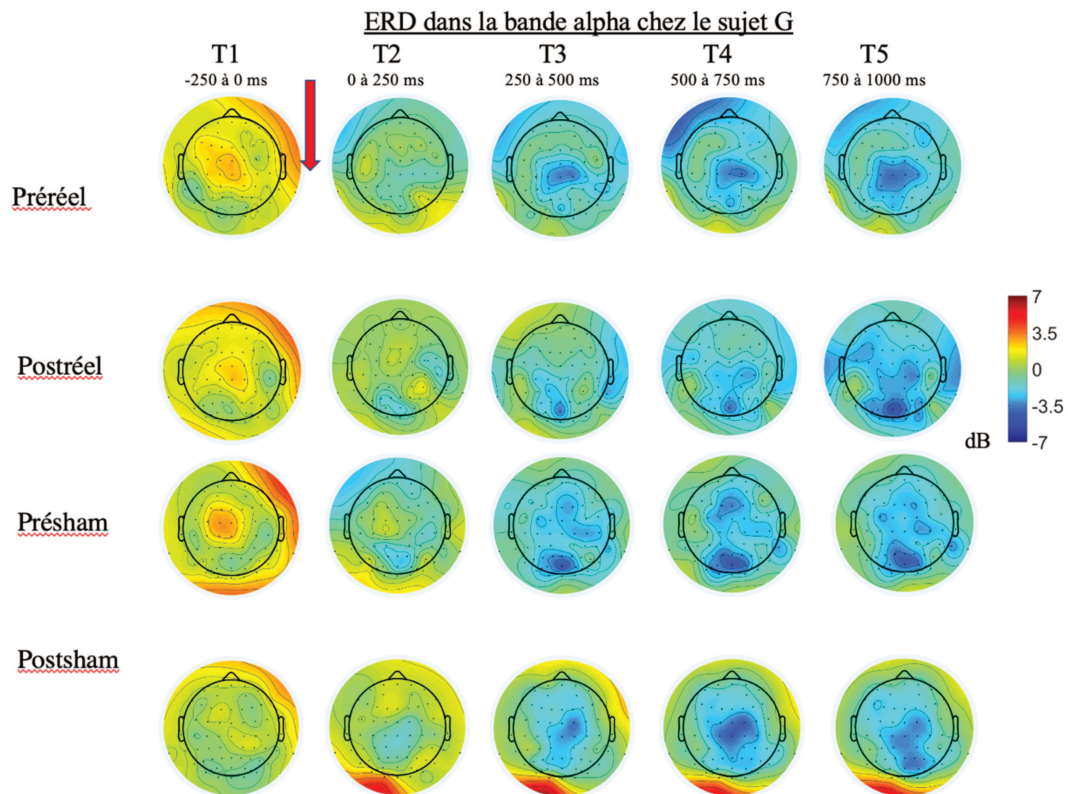


ERD dans la bande alpha chez le sujet F



ERD dans la bande bêta chez le sujet F





Annexe 4. Caractéristiques des variations d'ERD (amplitude et latence du pic de désynchronisation) avant et après rTMS / SHAM par bande de fréquence, sur base de la puissance spectrale de chaque bande, en regard de l'électrode C4.

Enregistrement EEG de la tâche de pointage avec le membre supérieur gauche.

	Alpha (8 - 12 Hz)				Bêta (13 - 30 Hz)			
Pic ERD C4 (dB/%)	<u>Préréel</u>	<u>Postréel</u>	<u>Présham</u>	<u>Postsham</u>	<u>Préréel</u>	<u>Postréel</u>	<u>Présham</u>	<u>Postsham</u>
Latence (ms)								
Sujet B	-4,0	-5,45	-4,3	-3,1	-3,6	-4,4	-3,6	-3,0
	-60,3	-71,5	-63,2	-50,6	-56,0	-64,0	-56,2	-50,2
	471,3	541,7	1268,7	1522,8	1049,8	956,0	1389,9	1409,4
Sujet E	-1,1	-2,9	-1,9	-3,5	-0,9	-1,5	-0,8	-1,5
	-22,9	-48,4	-35,6	-55,4	-18,8	-28,9	-16,0	-29,8
	1409,4	1573,6	1409,4	1530,6	-201,0	1933,2	-419,9	1554,1
Sujet F	-2,7	-5,0	-3,2	-3,4	-2,1	-1,9	-2,0	-2,5
	-46,4	-68,3	-52,6	-54,3	-37,7	-35,0	-36,4	-43,2
	979,5	877,8	1143,6	1679,2	1112,4	-64,2	850,5	729,3
Sujet G	-3,7	-3,4	-3,9	-3,3	-3,3	-3,2	-3,1	-2,0
	-57,7	-54,4	-59,3	-53,5	-53,7	-52,7	-50,5	-37,4
	756,7	870,0	1225,7	1608,8	1104,6	635,5	862,2	862,2
Sujet H			-3,2				-3,1	
			-52,0				-51,4	
			1417,3				193,8	
Sujet I			-4,2				-2,2	
			-62,1				-39,2	
			612,1				596,4	
Sujet J			-1,8				-2,2	
			-34,5				-39,6	
			1241,4				885,7	
Sujet K			-3,9				-1,7	
			-59,6				-31,9	
			745,0				745,0	

AUTEUR : Nom : Rosselin

Prénom : Charlotte

Date de soutenance : 13 avril 2021

Titre de la thèse : Effets de l'inhibition du cortex pariétal postérieur controlésionnel sur le mouvement de pointage du membre supérieur parétique en post AVC : résultats préliminaires

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine physique et de réadaptation

DES + spécialité : Médecine physique et de réadaptation

Mots-clés : AVC, cortex pariétal postérieur, rTMS, EEG, rééducation, tâche de pointage

Contexte La modulation du cortex pariétal postérieur (PPC), zone d'intégration sensori-motrice directement connectée à l'aire motrice primaire (M1), par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) pourrait avoir un impact sur la récupération des troubles moteurs en post-AVC.

Objectifs L'objectif principal était d'étudier l'effet d'une séance de rTMS inhibitrice sur le PPC controlésionnel (vs SHAM), sur le temps de réalisation d'un mouvement de pointage avec le membre supérieur parétique en post-AVC. Les objectifs secondaires portaient sur les autres paramètres spatio-temporels du mouvement et l'activation corticale au décours du mouvement.

Méthode Il s'agissait d'une étude préliminaire prospective contrôlée contre placebo, randomisée, en simple aveugle et en cross-over. L'étude se déroulait en 2 visites séparées d'une semaine. Lors de chaque visite, l'acquisition des paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage (temps de réaction, temps de mouvement, valeur et latence du pic de vitesse, linéarité, régularité), de l'excitabilité de M1 et de l'EEG (analyse des désynchronisations liées à l'évènement (ERD)) était réalisée avant puis dans les 30 minutes suivant l'application d'une session de rTMS en mode thêta-burst continu (cTBS) ou d'une stimulation SHAM sur le PPC. Le niveau de déficience motrice était évalué au début de la première visite par l'échelle de Fugl-Meyer.

Résultats Sept patients ont été inclus. Après le protocole de rTMS, l'excitabilité de M1 du côté lésé était significativement augmentée. Concernant les paramètres cinématiques du mouvement, aucune modification des paramètres temporels n'a été mise en évidence. On retrouvait une tendance à l'amélioration des paramètres spatiaux du mouvement (linéarité et régularité) après rTMS, également retrouvée après stimulation SHAM. À l'échelon individuel, le temps de mouvement était diminué après cTBS chez cinq patients. Les ERD alpha et bêta autour du mouvement ont été analysées chez quatre sujets ; la rTMS tendait à majorer l'amplitude de désynchronisation chez trois patients dans la bande alpha et chez deux patients dans la bande bêta.

Conclusion Une session unique d'inhibition du PPC controlésionnel majore l'excitabilité de M1 du côté lésé et pourrait, chez certains patients, améliorer les paramètres spatio-temporels du mouvement de pointage et l'activité corticale au décours du mouvement.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur A. THEVENON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur A. DELVAL

Monsieur le Professeur V. TIFFREAU

Monsieur le Docteur H. DEVANNE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur E. ALLART

