

Université de Montréal

**Étude des interactions interhémisphériques entre les  
représentations des muscles de l'épaule et du tronc dans  
le cortex moteur primaire**

par

Loyda Jean-Charles

Département de Neurosciences

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en  
Sciences Neurologiques

Mai 2015

© Loyda Jean-Charles, 2015

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Étude des interactions interhémisphériques entre les représentations  
des muscles de l'épaule et du tronc dans le cortex moteur primaire

Présenté par :  
Loyda Jean-Charles

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr John Kalaska, Président-rapporteur  
Dre Dorothy Barthélemy, Directrice de recherche  
Dr Numa Dancause, Co-directeur de recherche  
Dre Johanne Higgins, Membre du jury

# RÉSUMÉ

Après un accident vasculaire cérébral (AVC), 30% des personnes ont une atteinte de la fonction motrice du membre supérieur. Un des mécanismes pouvant intervenir dans la récupération motrice après un AVC est la réorganisation des interactions interhémisphériques. À ce jour, la plupart des études se sont intéressées aux interactions entre les représentations des muscles de la main. Or la réalisation de mouvements de la main nécessite une coordination précise des muscles proximaux de l'épaule et le maintien d'une stabilité assurée par les muscles du tronc. Cependant, il existe peu d'informations sur le contrôle interhémisphérique de ces muscles. Ainsi, l'objectif de cette étude était de caractériser les interactions entre les représentations corticales des muscles proximaux (Deltoïde antérieur (DA)), et axiaux (Erecteur spinal (ES L1)) chez le sujet sain et de les comparer avec les interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles distaux (1<sup>er</sup> interosseux dorsal (FDI)). Deux techniques de stimulation magnétique transcrânienne ont été utilisées pour évaluer ces interactions. La stimulation du cortex moteur ipsilatéral évoque une période de silence ipsilatérale (iSP)-reflétant l'inhibition interhémiphérique-dans le FDI et le DA. Dans ES L1, l'iSP est précédée d'une facilitation. Le paradigme de l'impulsion pairée démontre aussi la présence d'inhibition interhémisphérique dans les trois muscles. Ces résultats suggèrent un patron distinct d'interactions réciproques entre les représentations des muscles distaux, proximaux et axiaux qui peut être expliqué à la fois par des changements d'excitabilité au niveau cortical et sous-cortical. Ces résultats pourraient servir de bases normatives afin d'évaluer les changements survenant suite à un AVC.

**Mots clés :** Interactions interhémisphériques, bras, tronc, accident vasculaire cérébral, stimulation magnétique transcrânienne

## ABSTRACT

After a unilateral stroke, 30% of individuals have decreased arm function. One mechanism that can support recovery of the arm is the reorganisation of interhemispheric interactions. Most studies of these interactions, as well as rehabilitation strategies, focus on the hand. However, postural control of proximal arm and trunk muscles are essential to elicit purposeful arm movements. As such, cortical areas involved in the control of these movements are likely to also play a crucial role in recovery of arm control after stroke. Hence, the goal of this study was to characterize interhemispheric interactions between representations of proximal arm (Anterior Deltoid (AD)) and axial (Erector Spinae (ESL1)) muscles in primary motor cortex and to compare these interactions with those studied in distal (1<sup>st</sup> dorsal interosseous (FDI)) muscles. In the first paradigm, interhemispheric inhibition was assessed by transcranial magnetic stimulation of ipsilateral motor cortex. An ipsilateral silent period (iSP)—shown to reflect interhemispheric inhibition—was evoked in FDI and AD. In ES L1 the iSP was preceded by a facilitation. Interhemispheric inhibition was further characterized using a paired-pulse paradigm. Inhibitory interactions were observed in the three muscles. Thus, these results suggest a distinct pattern of reciprocal interactions between cortical representations of axial, proximal and distal muscles, that could be explained both by changes in excitability at cortical and subcortical level. These results could serve as normative data to compare changes that occur in interhemispheric interactions between proximal and axial muscle representations after stroke.

**Key words:** Interhemispheric interactions, arm, trunk, stroke, transcranial magnetic stimulation

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES .....	v
LISTE DES SIGLES.....	vi
REMERCIEMENTS.....	viii
Chapitre 1 : Introduction générale et revue de littérature .....	1
1.1 Introduction et problématique .....	1
1.2 Le support postural proximal et axial lors du mouvement volontaire du membre supérieur.....	5
1.2.1 Caractéristiques du mouvement du membre supérieur : la coordination motrice.....	5
1.2.2 Rôle des muscles axiaux lors de mouvements du bras : mise en évidence de l'implication des érecteurs spinaux dans le support postural.....	7
1.2.3 Conséquences fonctionnelles d'un accident vasculaire cérébral sur l'utilisation posturale du tronc lors de mouvements du bras .....	10
1.3 Les voies descendantes et interhémisphérique dans le contrôle du mouvement du membre supérieur.....	13
1.3.1 Le cortex moteur .....	13
1.3.2 La voie corticospinale .....	17
1.3.3 Les voies réticulospinale et rubrospinale.....	21
1.3.4 Les interactions transcalleuses .....	26
1.4 La stimulation magnétique transcrânienne.....	28
1.4.1 Description et mécanisme de fonctionnement .....	28
1.4.2 Mises en évidence de la génération des ondes directe et indirecte .....	31
1.4.3 Le potentiel moteur évoqué .....	32
1.4.4 Le potentiel moteur évoqué cervico-médullaire .....	36
1.5 La TMS : outil d'évaluation de la voie corticospinale et des connexions intra et interhémisphérique.....	37
1.5.1 Évaluation de l'excitabilité corticospinale.....	37
1.5.2 Évaluation de l'excitabilité intracorticale .....	38
1.5.3 Évaluation de l'inhibition transcalleuse (interhémisphérique) .....	40
1.5.4 Les changements d'excitabilité après un accident vasculaire cérébral.....	45
1.6 Objectif de l'étude.....	49
Chapitre 2: Assessment of interhemispheric interactions between shoulder and trunk muscle representations of the primary motor cortex.....	51
Chapitre 3 : Résumé général et discussion .....	89
3.1 Résumé des résultats .....	89
3.2 iMEP et iSP.....	91

3.3 Paradigme de l'impulsion pairée .....	99
3.4 Limites de l'étude .....	102
3.5 Perspectives et implications cliniques .....	105
Chapitre 4 : Conclusion générale.....	107
Bibliographie.....	i
Annexe 1 : Licence Nature Publishing Group .....	xiv
Annexe 2 : Licence Elsevier .....	xvii

# LISTE DES FIGURES

## Chapitre 1 : Introduction générale et revue de littérature

Figure 1 : Vue postérieure des muscles érecteurs spinaux .....	8
Figure 2 : Organisation somatotopique des différentes parties du corps dans le cortex moteur primaire.....	14
Figure 3 : Schématisation de la stimulation magnétique transcrânienne avec une bobine figure en huit .....	30
Figure 4 : Réponse à une impulsion unique de stimulation magnétique transcrânienne .....	33
Figure 5 : Effet d'un stimulus conditionné (CS) sur la réponse du MEP test observé dans le FDI (paradigme de l'impulsion pairée).....	40
Figure 6 : Inhibition transcalleuse générée par la stimulation du cortex ipsilatéral .....	41
Figure 7 : Paradigme de l'impulsion pairée .....	42

## Chapitre 2: Assessment of interhemispheric interaction between shoulder and trunk muscle representations of the primary motor cortex

Figure 1 : Experimental setup.....	66
Figure 2 : Ipsilateral responses induced by right motor cortex stimulation in ES L1, AD and FDI.....	68
Figure 3 : Comparison of iSP between right ES L1, AD and FDI.....	69
Figure 4 : Comparison of response induced by ipsilateral TMS in ES L1 during two different tasks.....	72
Figure 5 : Comparison of background EMG activation of ES L1 during two different tasks.....	73
Figure 6 : Effect of ipsilateral cortical stimulation on CMEP elicited in right ES L1.....	75
Figure 7 : IHI revealed by the paired-pulse paradigm at different interstimulus intervals.....	77

## LISTE DES SIGLES

AM	Antéro-médial
aMT	<i>Active motor threshold</i> /Seuil moteur actif
AP	Antéro-postérieur
AVC	Accident vasculaire cérébral
CL	Contralésionnel
CM	Corticomotoneuronale
CMEP	<i>Cervivomedullary motor evoked potential</i> / Potentiel moteur évoqué cervico-médullaire
cSP	<i>Contralateral silent period</i> /Période de silence contralatérale
DA	Deltoïde antérieur
EMG	Électromyographique
ES	Erecteur spinal
FDI	1 <sup>er</sup> interosseux dorsal
ICF	<i>Intracortical facilitation</i> /Facilitation intracorticale
ICMS	<i>Intracortical microstimulation</i> /Microstimulation intracorticale
IHF	Facilitation interhémisphérique
IHI	Inhibition interhémisphérique
IL	Ipsilésionnel
LM	Latéro-médial
M1	Cortex moteur primaire
MEP	<i>Motor evoked potential</i> /Potentiel moteur évoqué
MVC	<i>Maximum voluntary contraction</i> /Maximum de contraction volontaire
PA	Postéro-antérieur
PP	<i>Paired pulse</i> /Impulsion pairée
RA	<i>Rectus abdomini</i> /Muscle droit de l'abdomen
rMT	<i>Resting motor treshold</i> /Seuil moteur au repos
rTMS	<i>Repetitive transcranial magnetic stimulation</i> / Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
SICI	<i>Short intracortical inhibition</i> /Courte inhibition intracorticale
SP	<i>Single pulse</i> /impulsion unique
TMS	<i>Transcranial magnetic stimulation</i> /Stimulation magnétique transcrânienne
TES	<i>Transcranial electrical stimulation</i> /Stimulation électrique transcrânienne



*À mes parents et à ma sœur,  
À Babak,*

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Dre Dorothy Barthélemy, ma directrice de maîtrise, de m'avoir accueillie dans son laboratoire et permis de réaliser ce projet. Je te remercie pour la patience et la grande pédagogie dont tu as fait preuve au cours de ces deux années. Le partage de ton expertise scientifique, tes conseils et ta disponibilité ont contribué à rendre cette expérience agréable et forte enrichissante sur le plan professionnel.

J'adresse mes remerciements au Dr Numa Dancause mon co-directeur de maîtrise. Merci de m'avoir accueillie dans ton équipe et de m'avoir soutenue lors de mon changement d'orientation. J'ai acquis beaucoup de connaissances, de la rigueur et de l'autonomie en travaillant dans ton laboratoire. Merci de nous encourager à toujours donner le meilleur de nous-mêmes et de croire en nos compétences. J'exprime ma reconnaissance au Dr Stephan Quessy, pour son encadrement et pour m'avoir fait partager avec enthousiasme ses connaissances scientifiques et sa grande expertise en électrophysiologie.

Les prochains remerciements sont destinés à mes collègues et amis. A Zoé, merci pour ton amitié qui m'est chère, pour tes conseils, ton soutien, ta présence dans les bons comme les mauvais moments. Merci à Jean-François pour ton assistance dans la bonne humeur, lors des expériences. Ce fut un plaisir de travailler avec toi et de t'avoir comme ami. Je n'oublie pas Eléonore avec qui j'ai débuté cette expérience montréalaise, merci pour ton amitié, de m'avoir soutenue et d'avoir contribué à rendre cette expérience agréable. Je remercie Livia et Thérèse de m'avoir aidée lors de mes expériences, ainsi que tous les collègues de travail que j'ai pu côtoyer au laboratoire du Dr Dancause et du Dr Barthélemy et qui ont contribué à créer une atmosphère de travail agréable. Un merci particulier à Joan Deffeyes pour son aide avec MatLab, à Khalil Rhabi pour m'avoir aidée avec les analyses statistiques ainsi qu'à Daniel Marineau pour son aide technique pour l'amélioration du set-

up expérimental. J'exprime ma gratitude à tous les sujets qui ont participé à mon étude et sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

À mes parents et à ma sœur, je ne vous remercierais jamais assez pour tout, merci d'avoir toujours été présents pour moi et de m'avoir encouragée à aller plus loin. Enfin, à Babak, merci pour ta patience, ton soutien et ton amour qui n'ont jamais faibli malgré la distance.

# Chapitre 1 : Introduction générale et revue de littérature

## 1.1 Introduction et problématique

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la troisième cause de mortalité au Canada (Statistics Canada December 2012). Chaque année, 50 000 nouveaux cas d'AVC sont rapportés et 315 000 canadiens vivent avec les conséquences dévastatrices de l'AVC (Hakim et al 1998, Public Health Agency of Canada 2011c).

L'AVC consiste en une défaillance de la circulation sanguine dans une région du cerveau et survient à la suite de l'obstruction (AVC ischémique) ou de la rupture (AVC hémorragique) d'un vaisseau transportant le sang dans le cerveau. Il en résulte la mort des cellules nerveuses par privation d'oxygène. Les AVC sont à 80% d'origine ischémique et dans 20% des cas surviennent des suites d'une hémorragie (Heart&Stroke Foundation).

Selon la zone du cerveau atteinte, les AVC ont des conséquences variables, et peuvent toucher différentes fonctions neurologiques, telles que la motricité (hémiplégie), la sensibilité (anesthésie, douleur), le langage ou encore la vision.

Lorsque l'AVC survient dans le cortex moteur, une perte partielle (hémiparésie) ou totale (hémiplégie) des capacités motrices au niveau des membres situés du côté contralatéral à l'hémisphère lésé est souvent observée. Les déficits fonctionnels les plus couramment rapportés concernent la fonction motrice des membres supérieurs (Gresham et al 1998).

Un grand nombre d'études longitudinales indiquent que chez 30 % (Heller et al 1987) à 66 % (Sunderland et al 1989, Wade et al 1983) des patients hémiplégiques, le membre supérieur demeure encore non fonctionnel six mois après l'AVC alors que 5 à 20 % seulement des patients recouvrent une récupération fonctionnelle complète (Heller et al 1987, Nakayama et al 1994). Les atteintes du membre supérieur incluent souvent une

incapacité à effectuer un mouvement d'atteinte et une incapacité à réaliser des mouvements fins de la main, dont le mouvement de préhension. En outre, l'absence de fonction de préhension mesurable un mois après l'AVC est prédictive d'une faible récupération fonctionnelle du bras hémiparétique (Heller et al 1987, Sunderland et al 1989, Wade et al 1983). Ces déficits moteurs ont de lourdes conséquences sur la qualité de vie des patients, réduisant leur autonomie pour les tâches de la vie quotidienne (Kwakkel et al 2003).

Le positionnement de la main dans l'espace au cours de mouvements volontaires tel que le mouvement d'atteinte et de préhension nécessite une coordination précise des muscles proximaux au niveau de l'articulation de l'épaule et du coude. De même, le mouvement du bras fait intervenir les muscles du tronc qui participe à assurer la stabilité posturale. En effet, un pré requis nécessaire pour le contrôle du mouvement d'atteinte est la coordination entre l'action d'éloigner le bras du corps et l'activation simultanée des muscles stabilisateurs du tronc et de l'omoplate (Michaelsen et al 2001). Des déficits au niveau du mouvement d'atteinte ont été observés chez les patients après un AVC. Ainsi, chez ces patients, des mouvements excessifs du tronc et de la ceinture scapulaire lors de mouvements de pointage et d'atteinte d'objets situés proche du corps ont été décrits (Cirstea & Levin 2000, Roby-Brami et al 1997). Une atteinte cérébrale aurait donc un impact direct au niveau du contrôle moteur des muscles du tronc lors du mouvement d'atteinte. De ce fait, une meilleure compréhension des mécanismes neuronaux et des voies affectées après un AVC est essentielle afin de mettre en œuvre des paradigmes thérapeutiques qui pourront cibler adéquatement les déficits et améliorer la récupération des patients.

Le cerveau est composé de deux hémisphères. Chacun de ces hémisphères contrôle l'hémicorps contralatéral via la voie corticospinale latérale, et chaque hémisphère envoie

aussi des projections, bien que moins importantes, à l'hémicorps ipsilatéral. Ces projections anatomiques expliquent que chez les patients atteints d'un AVC, l'hémi-parésie/hémi-plégie est observée du côté contralatéral à l'hémisphère lésé. Chaque hémisphère envoie aussi des projections à l'hémisphère contralatéral via des connexions interhémisphériques. L'hémisphère contralésionnel (CL) n'ayant pas été directement touché par l'AVC, de nombreuses études ont proposé qu'un des mécanismes pouvant supporter la récupération du membre supérieur suite à l'AVC implique la réorganisation des interactions interhémisphériques (Borojerd et al 1996, Liepert et al 2000, Murase et al 2004). Plusieurs études ont évalué ce postulat et ont caractérisé les interactions interhémisphériques supportant les mouvements de la main en utilisant la technique de stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Développée en 1985 par Barker et collaborateurs, cette technique permet de mesurer directement l'excitabilité des voies corticospinales et corticales. Dans la phase aigüe suivant un AVC il a été montré que l'équilibre inhibiteur entre les représentations d'un muscle de la main, le 1<sup>er</sup> interosseux dorsal (FDI), est modifié entre les deux hémisphères, aboutissant à un changement de l'excitabilité intracorticale. Ainsi, l'augmentation d'activité dans l'hémisphère CL est corrélée à un faible niveau de récupération de la motricité de la main (Murase et al 2004, Ward & Frackowiak 2006). L'impact négatif de l'augmentation d'excitabilité dans l'hémisphère CL sur la récupération de la fonction de la main parétique est toutefois controversé. L'hémisphère CL pourrait en effet être bénéfique pour certains aspects de la récupération motrice après un AVC, particulièrement en phase chronique. Ainsi, des études d'imageries ont démontré qu'une augmentation d'activité dans l'hémisphère CL (incluant M1 et le cortex prémoteur) est observée lors du mouvement de la main affectée, chez les patients ayant une bonne récupération, en phase chronique après l'AVC (Butefisch et al 2005, Gerloff et al 2006). De plus l'inhibition des cortex moteur et prémoteur dorsal de

l'hémisphère CL par la TMS répétitive (rTMS) au cours de tâches complexes des doigts, a un impact négatif sur la récupération des performances motrices chez des patients en phase chronique après un AVC (Lotze et al 2006).

Compte tenu de l'importance primordiale qu'occupent les mains dans les activités quotidiennes, il n'est pas surprenant d'étudier davantage les mécanismes qui contrôlent l'équilibre de l'activité interhémisphérique entre les représentations corticales des deux mains (Matthews et al 2013). Cependant, qu'en est-il des interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles proximaux du bras et des muscles du tronc ? Sont-elles, elles aussi, à l'instar des interactions interhémisphériques entre les muscles de la main, modifiées après un AVC ?

Les différences anatomiques et physiologiques, mais aussi l'implication différente de ces muscles dans le mouvement, laissent suggérer que leur contrôle interhémisphérique pourrait différer de celui des muscles distaux (Harris-Love et al 2007). De plus, les patrons de mouvements anormaux (utilisation excessive du tronc et de la ceinture scapulaire) observés chez les personnes avec un AVC pourraient refléter un changement dans l'équilibre interhémisphérique entre les représentations corticales proximales/axiales. Cependant, peu d'études se sont intéressées aux interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles de l'épaule et du tronc chez le sujet sain et en condition pathologique, par exemple à la suite d'un AVC.

Ainsi, l'objectif de cette étude est d'investiguer les interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles proximaux du bras et les représentations des muscles axiaux, chez le sujet sain, en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne. Les données obtenues pourront servir de base normative afin de comparer les changements survenant suite à un AVC.

## **1.2 Le support postural proximal et axial lors du mouvement volontaire du membre supérieur**

### **1.2.1 Caractéristiques du mouvement du membre supérieur : la coordination motrice**

Un mouvement est appelé volontaire quand il est consciemment dirigé vers un but comme la réalisation d'une tâche donnée. Les mouvements volontaires du bras et de la main nécessitant une flexion de l'épaule, tels que le mouvement d'atteinte et de préhension, résultent de l'activation simultanée et coordonnée des différentes articulations de l'épaule, du coude, du poignet et des doigts. La plupart des activités quotidiennes comme attraper un objet et écrire nécessitent une coordination entre les muscles agonistes et antagonistes de ces différentes articulations (Yang et al 2002). Selon Bernstein (1967), la coordination motrice est le processus de maîtrise du grand nombre de degrés de liberté du système musculosquelettique afin de réduire sa redondance, sans compromettre sa capacité à s'adapter aux différentes demandes des tâches motrices spécifiques. Afin de remplir cet objectif, le système moteur est fonctionnellement organisé en synergies. Les synergies musculaires désignent des patrons de mouvements qui impliquent un groupe de muscles et d'articulations qui agissent comme unités de base pour la régulation et le contrôle du mouvement. L'étude des synergies a mené à l'identification de nombreux types de caractéristiques du mouvement qui sont invariables. Soechting et Lacquaniti (1981) ont identifié des cinématiques invariables caractérisant le mouvement de pointage chez l'homme. D'abord, la trajectoire du mouvement du poignet diffère peu d'un essai à l'autre et est indépendante de la vitesse du mouvement. Deuxièmement, le ratio de la vitesse angulaire du coude sur la vitesse angulaire de l'épaule est constant et indépendant de la localisation de la cible durant la phase terminale du mouvement. Lacquaniti et Soechting, (1982) ont voulu savoir si des invariabilités étaient aussi retrouvées dans le mouvement



d'atteinte et préhension d'une cible située à différentes orientations. Les mouvements volontaires dirigés vers un objet sont composés de deux phases : l'atteinte et la saisie. La fonction primaire de l'épaule et du coude est de transporter la main vers la cible alors que le mouvement du poignet oriente principalement la main pour la saisie (Jeannerod 1988). Un tel mouvement nécessite la flexion de l'épaule, l'extension du coude et la supination ou la pronation du poignet. En accord avec les résultats obtenus pour les mouvements de pointage, Lacquaniti et Soechting ont montré que le mouvement angulaire de l'épaule était systématiquement lié au mouvement angulaire du coude, et que cette relation était indépendante de la vitesse du mouvement. Au contraire, cette relation invariable n'est pas retrouvée entre la rotation de l'articulation de l'avant-bras et le mouvement aux articulations du coude et de l'épaule. Ces résultats impliquent qu'au cours d'un mouvement d'atteinte, les déplacements de l'épaule et du coude sont fonctionnellement couplés alors que le mouvement du poignet est non couplé à celui des deux articulations proximales. Une interruption de la coordination temporelle entre les mouvements de l'épaule et du coude lors du mouvement d'atteinte est un des déficits observés à la suite d'un AVC (Cirstea et al 2003).

Lors du mouvement d'atteinte, plusieurs muscles agonistes aux différentes articulations sont activés conjointement. Un des muscles agonistes du mouvement lors de la phase de flexion de l'épaule est le deltoïde antérieur (DA). Le DA est un muscle supérieur de la ceinture scapulaire. Il prend origine sur le bord antéro-supérieur du tiers latéral de la clavicule et se termine sur la tubérosité deltoïdienne de l'humérus. Il permet la flexion et la rotation médiale de l'articulation de l'épaule et intervient aussi dans la stabilisation de l'articulation lors du mouvement d'abduction du bras (description de l'organisation SENIAM (*Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles*)).

Les mouvements volontaires que nous exécutons tous les jours sont accompagnés d'ajustements posturaux, qui ont pour rôle de fournir le support postural à la réalisation du mouvement ainsi que de maintenir l'équilibre du corps malgré les perturbations engendrées par l'exécution du mouvement (Belen'kii et al 1967, Massion 1992). L'importance de l'évaluation des muscles responsables du contrôle postural durant les performances de mouvements est soutenue par l'évidence qu'un mouvement distal précis et orienté requiert l'habileté à recruter la stabilité proximale (Yang et al 2002).

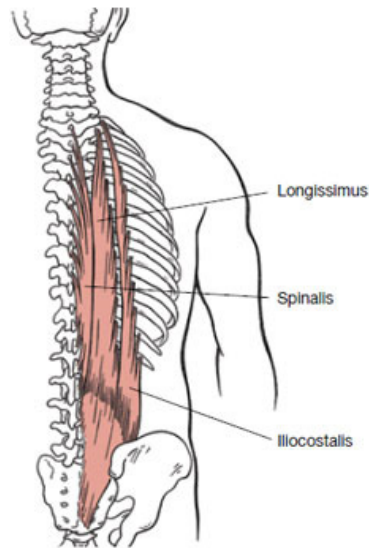
De même que la stabilité proximale, une bonne stabilité du tronc est essentielle pour l'usage de l'extrémité distale durant les activités fonctionnelles quotidiennes et les tâches de haut niveau (Verheyden et al 2007).

### **1.2.2 Rôle des muscles axiaux lors de mouvements du bras : mise en évidence de l'implication des érecteurs spinaux dans le support postural**

De nombreux travaux se sont intéressés à l'implication du tronc en tant que stabilisateur mais aussi en tant qu'agoniste du mouvement, lors de divers mouvements du membre supérieur et dans différentes postures. Dans plusieurs de ses études, les érecteurs spinaux (ES) ont été identifiés comme participant au support postural et au mouvement du tronc (Davey et al 2002, Hodges & Richardson 1996, Rogers et al 1987).

Les ES constituent un large groupe de muscles axiaux qui contribuent à l'exécution de mouvements généraux du tronc et à la stabilité requise pour la posture verticale chez l'homme (Bergmark 1989). Ils sont divisés en muscles épineux, longissimus et ilio-costal (Figure 1). Le muscle longissimus, qui nous intéresse dans cette étude, prend origine au niveau des surfaces postérieures des processus transverses et épineux des vertèbres lombaires et de la couche antérieure du fascia thoracolombaire. Il s'insère sur les processus transverses de toutes les vertèbres thoraciques et sur les angles des 9<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> côtes

(organisation SENIAM). Ces muscles sont activés durant l'extension du dos et aussi lors de mouvements demandant un contrôle postural (Davey et al 2002, Hodges & Richardson 1996, Rogers et al 1987).



**Figure 1 : Vue postérieure des muscles érecteurs spinaux**

Ces muscles sont arrangés en trois colonnes ayant une origine commune (de médial vers latéral : le muscle épineux, longissimus et ilio-costal).

*Source : <http://www.acefitness.org/blog/3562/musclesofthecore>*

Des études évaluant les réponses anticipatoires des muscles du tronc associées à des mouvements du membre supérieur, en position debout, indiquent une contraction des ES précédant la flexion du bras (Aruin & Latash 1995, Belen'kii et al 1967, Friedli et al 1984, Zattara & Bouisset 1988). Lors de la flexion, le mouvement du bras propulse notre centre de masse vers l'avant à l'extérieur de notre base de support ce qui aurait comme conséquence une augmentation du risque de chute vers l'avant. La contraction des muscles situés à l'arrière du tronc tel que les ES permettrait de prévenir et de maintenir notre corps

en position droite sans excursion excessive du tronc vers l'avant. Ainsi, lorsqu'un sujet sain effectue une flexion rapide du bras en position debout, les muscles des jambes et les extenseurs du tronc des deux côtés du corps commencent à s'activer 70 à 100 ms avant la contraction de l'agoniste primaire, le DA, dans le but de stabiliser la posture pour la tâche de flexion. L'enregistrement de l'activité électromyographique (EMG) montre que l'activation des muscles des jambes précède celle du tronc de 40 ms et que les muscles du tronc contralatéraux au mouvement sont activés avant les muscles ipsilatéraux (Belen'kii et al 1967, Bouisset & Zattara 1987, Horak et al 1984, Lee 1980, Lee et al 1987, Zattara & Bouisset 1988). De même, durant l'abduction volontaire du bras en position debout, des patrons spécifiques d'activité EMG sont observés dans les jambes et le tronc (Friedli et al 1988). Cette activité vue dans les muscles du tronc précède le déplacement du bras et aurait pour but la stabilisation du tronc (Hodges et al 1999, Rogers et al 1987).

Les ajustements posturaux aux mouvements du bras varieraient en fonction de la posture et de la vitesse du mouvement, fournissant différents degrés de support. Les muscles inférieurs du tronc seraient plus impliqués dans le maintien du centre de masse sur la surface de support alors que les muscles supérieurs du tronc seraient plus engagés pour contrecarrer les forces de réactions générées par le début du mouvement (van der Fits et al 1998).

Le tronc participe aussi aux mouvements du bras lors d'un mouvement d'atteinte d'une cible, en position assise. Le rôle du tronc dans le mouvement change alors en fonction de la distance de la cible à atteindre. Quand le bras est utilisé pour atteindre une cible à portée de main, le tronc participe au mouvement uniquement en tant que stabilisateur postural et la cible peut être atteinte seulement par le mouvement des articulations de l'épaule et du coude. Cependant quand la cible est située à distance, le tronc et l'omoplate doivent bouger

conjointement aux articulations de l'épaule et du coude pour l'atteinte du but. Le tronc est alors agoniste du mouvement de la main. Il s'active avant le commencement du mouvement de la main et peut continuer à bouger même après que la main ait atteint sa cible (Kaminski et al 1995).

### **1.2.3 Conséquences fonctionnelles d'un accident vasculaire cérébral sur l'utilisation posturale du tronc lors de mouvements du bras**

Chez les patients ayant subi un AVC, le développement de mouvements compensatoires a été observé lors de la réalisation de mouvements du bras. La compensation motrice est définie comme l'apparition de nouveaux patrons de mouvements résultant de l'adaptation des éléments moteurs encore présents, indiquant que les fonctions sont remplacées ou substituées par d'autres segments du corps (Levin et al 2009). Elle est utilisée lorsque le mouvement ne peut pas être effectué de la même façon qu'avant l'AVC.

Les stratégies compensatoires incluent l'augmentation de l'utilisation du membre non parétique, de la partie proximale du bras parétique, ou du tronc pour réaliser les activités de la vie quotidienne (Dobkin 2005, Roby-Brami et al 2003a, Schwerin et al 2008). Au membre supérieur, les mouvements compensatoires peuvent inclure l'utilisation de patrons de mouvements qui incorporent le déplacement et la rotation du tronc, l'élévation de l'omoplate, l'abduction de l'épaule et les rotations internes du bras (Levin et al 2002, Roby-Brami et al 2003b). L'usage de mouvements compensatoires peut assister le transport de la main et du bras et aider au positionnement/à l'orientation de la main pour la préhension (Cirstea & Levin 2000, Michaelsen et al 2004, Ustinova et al 2004).

Des études menées chez des patients hémiplegiques ont rapporté des mouvements excessifs du tronc et de la ceinture scapulaire lors de mouvements de pointage (Cirstea & Levin 2000) et d'atteinte et de préhension d'objets situés à proximité du corps (Roby-

Brami et al 1997). Avec l'amélioration des fonctions motrices, ces patrons compensatoires changeraient avec une diminution des mouvements du tronc et une extension du coude plus prononcée durant les tâches d'atteinte et de préhension (van Kordelaar et al 2012).

Ces stratégies compensatoires pourraient être considérées comme un mécanisme d'adaptation du système nerveux central pour pallier la perte de fonction distale. En effet, Cirstea et Levin (2000), ont montré que l'utilisation du tronc dans les mouvements de pointage est corrélée au degré du déficit moteur : seuls les patients ayant des déficits sévères à modérés utiliseraient de nouveaux patrons de mouvements du tronc pour compenser les déficits.

De plus, des modifications bilatérales de l'amplitude de l'activité EMG des muscles posturaux du tronc lors de mouvements impliquant le membre supérieur pourraient refléter les stratégies compensatoires développées par les patients après un AVC. Ainsi, les études électromyographiques lors de tâches de flexions isométriques du coude ou d'abductions du bras mettent en évidence une altération des ajustements posturaux après un AVC. Palmer et collaborateurs (1996), ont étudié la stabilisation du tronc qui accompagne l'abduction rapide du bras chez les sujets sains et hémiparétiques. Chez les patients, l'abduction du bras parétique s'accompagne d'une diminution de l'activité EMG du muscle deltoïde du membre parétique comparé au membre non parétique, et d'une augmentation proportionnelle de l'activité du muscle du tronc (ici le grand dorsal) contralatéral. À l'inverse, quand la tâche est réalisée avec le membre non affecté, une amplitude d'activité plus faible est détectée dans les muscles du tronc contralatéraux (du côté parétique), comparée aux réponses des sujets sains. Dickstein et collaborateurs (2004), ont aussi rapporté une diminution du niveau d'activation de la musculature du tronc (muscles grand dorsal et oblique externe) du côté parétique aussi bien lors de mouvements de flexion du

bras parétique que non parétique. Chez les patients hémiparétiques, l'amplitude d'activité de l'ES est plus forte du côté contralatéral (non parétique) que du côté ipsilatéral au bras fléchi. Les altérations des ajustements posturaux anticipatoires pourraient être corrélées avec la diminution de la fonction motrice du membre parétique (Dickstein et al 2004, Horak et al 1984).

Winzeler-Mercay et Mudie (2002), ont étudié l'impact fonctionnel de l'AVC sur le rôle postural et dynamique des muscles fléchisseurs (muscle droit de l'abdomen (rectus abdomini ; RA)) et extenseurs (muscles ES) du tronc. L'activité EMG du RA et de l'ES à L3 a été enregistrée durant la phase statique de support postural et pendant deux tâches dynamiques demandant l'utilisation des membres supérieurs (atteinte d'un objet avec le bras) et inférieurs (enfiler une chaussure avec le pied). Contrairement aux études de Palmer (1996) et Dickstein, (2004), leurs résultats montrent que l'activité des deux ES (droit et gauche) est significativement plus élevée chez les patients ayant eu un AVC que chez le groupe contrôle durant le travail postural et dynamique, et particulièrement du côté parétique. Cette augmentation se maintient durant le repos qui suit les tâches. L'activité des RA n'est pas modifiée chez les patients AVC par rapport aux sujets sains, seule une légère faiblesse est observée durant la tâche dynamique avec le pied. À la lumière des résultats de ces études, il semblerait donc que l'activité des ES lors d'un mouvement du bras soit modifiée à la suite d'un AVC, avec une augmentation de l'activité du côté non parétique et une diminution de l'activité du côté parétique (Dickstein et al 2004, Palmer et al 1996), ou comme observé par Winzeler-Mercay et Mudie (2002), une augmentation bilatérale de l'activité des ES. Bien que ces différences puissent être en partie expliquées par des différences dans les procédures expérimentales, ces contradictions soulignent l'importance de la réalisation d'autres études concernant les modifications des patrons

d'activation des muscles extenseurs du tronc impliqués dans la posture lors du mouvement du bras, chez les patients hémiplésiques.

Dans la réadaptation suivant un AVC, la majorité des études se sont focalisées sur les déficits de la main. Or, comme décrit précédemment, les muscles proximaux et axiaux sont aussi importants dans la performance du mouvement du bras que les muscles distaux, et l'activité des muscles du tronc semblent être altérée après un AVC. Ces données soulignent la nécessité d'améliorer notre compréhension des impacts d'un AVC sur le contrôle des muscles proximaux et axiaux par le système nerveux central.

La section suivante décrira l'anatomie des voies motrices qui interviennent dans le contrôle du mouvement du membre supérieur.

## **1.3 Les voies descendantes et interhémisphérique dans le contrôle du mouvement du membre supérieur**

### **1.3.1 Le cortex moteur**

Le lobe frontal des primates est formé de deux principales régions : une rostrale, le cortex préfrontal, siège de différentes fonctions cognitives et une partie caudale, le cortex moteur qui est dédiée au contrôle du mouvement. Le cortex moteur est constitué de plusieurs aires motrices. Dans cette section l'organisation du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur seront discutées.

#### **1.3.1.1 Le cortex moteur primaire**

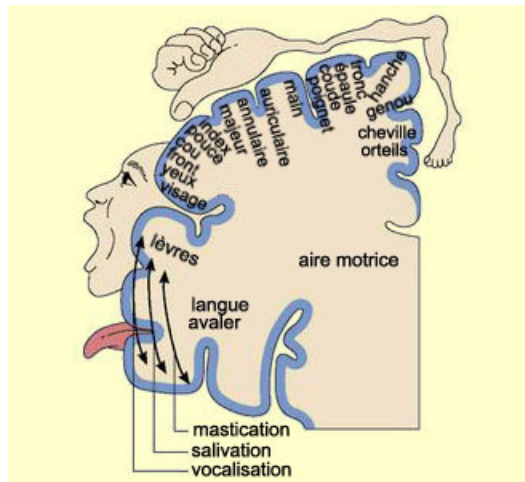
Le cortex moteur primaire (M1) est l'origine primaire des commandes corticales à la moelle épinière et le siège de la génération des mouvements volontaires.

Dans les années 1950, des expériences de stimulation électrique à la surface du cortex ont permis de révéler une organisation somatotopique de M1 chez l'homme (Penfield &



Rasmussen 1950) et le singe (Woolsey et al 1952). Cette organisation stipule que chaque partie du corps possède sa représentation dans M1. Le développement de la technique invasive de microstimulation intracorticale (ICMS) dans les années 60 a permis de préciser les bordures et l'étendue des représentations corticales des différentes parties du corps (Stoney et al 1968).

Lorsque les neurones pyramidaux de la couche V du cortex moteur primaire sont activés par un train d'impulsion électrique de faible intensité, administré à l'aide d'une microélectrode, une contraction soutenue de certains muscles contralatéraux au côté stimulé se produit (Asanuma & Ward 1971). Cette technique d'ICMS a permis d'établir une cartographie corticale des différentes parties du corps dans M1.



**Figure 2 : Organisation somatotopique des différentes parties du corps dans le cortex moteur primaire**

Chaque segment du corps possède une aire dédiée à son contrôle dans le cortex moteur.

Source: <http://edouard-lopez.com/fac/SciCo%20-%20S2/Perception%20&%20modeles%20-%20Membres%20fantomes/>

Ainsi dans M1, les aires contrôlant les segments de l'appareil moteur squelettique du corps sont organisées selon une topographie médio-latérale. En allant de la partie médiale du cortex moteur (sillon central) à la partie latérale (sillon latéral) l'on retrouve les

représentations corticales du membre inférieur, du tronc, du membre supérieur (bras puis main) et enfin de la face comme représentées par l'homonculus de Penfield (Figure 2) ((Penfield & Boldrey 1937, Sessle & Wiesendanger 1982).

Les études d'ICMS réalisées par Asanuma et collaborateurs, chez le singe, suggèrent une organisation en colonne des neurones au sein du cortex moteur, selon laquelle, une colonne contrôle la contraction d'un muscle individuellement. Dans cette organisation les aires dédiées au contrôle des muscles distaux et proximaux du membre supérieur sont adjacentes, mais ne se chevauchent pas (Asanuma 1975, Asanuma & Rosen 1972).

Cette description admise de l'organisation du cortex moteur a depuis été remise en question. Les expériences de stimulation électrique intracorticale chez le singe montrent de multiples zones séparées dans M1 où la stimulation évoque des mouvements d'une partie du bras. Cependant, dans la majorité des sites, la stimulation à des intensités seuil, évoque des mouvements et une activité musculaire à la fois dans les segments distaux et proximaux du membre supérieur (Donoghue et al 1992). D'autres études anatomiques et d'électrophysiologie, étudiant les projections des neurones corticaux vers les motoneurones des muscles des membres supérieurs, soutiennent l'idée d'une organisation non ségréguée de la cartographie motrice dans M1. Shinoda et collaborateurs (1981), ont observé qu'un neurone individuel dans M1 peut avoir des terminaisons axonales sur différents segments de la moelle épinière, établissant des contacts synaptiques avec des groupes de motoneurones de plus de 4 muscles. La divergence des projections axonales des neurones corticaux a aussi été étudiée d'un point de vue fonctionnel. Ainsi, il a été montré qu'un neurone cortical peut contrôler individuellement plusieurs muscles intrinsèques de la main, au cours d'un mouvement de préhension (Buys et al 1986). Les enregistrements intracellulaires dans M1 chez le singe, au cours de mouvements individuels des doigts, confirment qu'un même neurone cortical module son activité de décharge au cours de

mouvements de plusieurs doigts ainsi que lors de mouvements du poignet. Ainsi le contrôle du mouvement d'un doigt semble recruter une population de neurones distribués de façon éparsée dans M1 plutôt qu'une population observant une ségrégation somatotopique (Schieber & Hibbard 1993).

Une autre caractéristique importante de la cartographie de M1 est sa capacité de réorganisation en réponse à un changement tel qu'un apprentissage de nouvelles habiletés motrices (Nudo et al 1996) ou à la suite de lésions corticales (Nudo & Milliken 1996).

### **1.3.1.2 Le cortex prémoteur**

Principalement impliqué dans la planification du mouvement, le cortex prémoteur intègre les informations des lobes frontaux et pariétaux et les transmet à M1 (Dum & Strick 2002).

Il est constitué des régions du lobe frontal qui projettent directement sur M1. Ainsi l'injection de traceurs antérogrades dans M1 a permis de définir les aires prémotrices en suivant la localisation des neurones marqués dans le lobe frontal. Six principales aires ont été identifiées : les cortex prémoteur dorsal et ventral, l'aire motrice supplémentaire et les aires motrices cingulaires rostrale, dorsale et ventrale (Dum & Strick 1991, Muakkassa & Strick 1979). Comme le cortex moteur primaire, les aires prémotrices contiennent les représentations du corps. En effet, des expériences ont montré que des stimulations électriques à différents sites du cortex prémoteur chez l'humain et le singe, évoquent des mouvements des parties proximale et distale du corps (Penfield & Welch 1951, Woolsey et al 1952)

Les aires prémotrices sont caractérisées par deux critères : elles partagent des connexions corticocorticales réciproques avec M1 et possèdent leurs propres projections corticospinales vers la moelle épinière (Dum & Strick 1991). Afin d'examiner l'étendue et la densité des projections corticospinales provenant de chaque aire prémotrice, Dum et

Strick (1991), ont injecté des traceurs rétrogrades dans les segments cervicaux de la moelle épinière et observé les neurones marqués dans le lobe frontal, chez le macaque. Leurs résultats indiquent que les projections corticospinales des segments cervicaux de la moelle épinière prennent origine dans le cortex moteur primaire et dans les 6 aires prémotrices du lobe frontal. Ces aires prémotrices sont les mêmes qui projettent directement vers la représentation du bras dans le cortex moteur primaire. Les projections corticospinales provenant des aires prémotrices représentent plus de 60% des projections des aires corticales du lobe frontal (Dum & Strick 1991).

### **1.3.2 La voie corticospinale**

La commande motrice corticale est assurée par la voie corticospinale qui contrôle les motoneurones spinaux qui innervent les muscles du tronc et des membres. De plus, le cortex moteur influence indirectement l'activité motrice au niveau de la moelle épinière en agissant sur les voies motrices descendantes du tronc cérébral (Lawrence & Kuypers 1968a),(Lawrence & Kuypers 1968b). Chez le singe et l'homme, la voie corticospinale prend origine dans différentes aires corticales incluant M1, les cortex prémoteur dorsal et ventral, l'aire motrice supplémentaire et les aires motrices cingulaires (Dum & Strick 2005). Les études de dégénérescence axonale et de neuro-anatomie utilisant des injections de traceurs antérogrades dans M1 ont permis de décrire le parcours des neurones corticospinaux vers la substance grise de la moelle épinière (Kuypers & Ugolini 1990, Liu & Chambers 1964, Ralston & Ralston 1985). Les fibres corticospinales parcourent la capsule interne afin de rejoindre la portion ventrale du mésencéphale. Elles passent ensuite par le bulbe rachidien pour former la pyramide médullaire. À ce niveau, 75% des axones croisent la ligne médiane au niveau de la décussation pyramidale, point de jonction entre le bulbe et la moelle épinière. Les fibres décussées descendent dans la partie dorsale de la

colonne latérale de la moelle épinière formant la voie corticospinale latérale. Elles projettent principalement sur les motoneurons des muscles distaux dans la partie latérale de la corne ventrale de la moelle épinière et sur les interneurons de la zone intermédiaire. La décussation de la voie implique donc que le cortex moteur droit contrôle les muscles et les mouvements du côté gauche du corps et vice-versa. Les fibres non décussées (10%) descendent dans la colonne ventrale formant la voie corticospinale ventrale. Cette dernière prend principalement origine des neurones du cortex prémoteur et dans les zones de M1 contrôlant les mouvements du cou et du tronc. La voie corticospinale ventrale projette bilatéralement vers la zone intermédiaire de la moelle épinière qui contient les motoneurons innervant les muscles proximaux et axiaux (Kuypers 1962). Ainsi, chaque moitié du cerveau contrôle les mouvements distaux du membre supérieur contralatéralement et les mouvements proximaux du membre supérieur bilatéralement (Brinkman & Kuypers 1973).

Chez l'homme et les primates non humains, la majorité des projections corticospinales se terminent dans la zone intermédiaire de la moelle épinière où elles contactent les interneurons spinaux. Certains de ces interneurons font des connexions avec les motoneurons et assurent une partie de la commande descendante pour le mouvement. Les autres projections corticospinales se terminent dans la corne ventrale de la moelle épinière où elles forment des connexions monosynaptiques directes avec les motoneurons, elles sont appelées cellules corticomotoneuronales (CM) (Rathelot & Strick 2009). Les cellules CM sont absentes chez le rat (Yang & Lemon 2003) et le chat (Illert et al 1976), mais particulièrement développées chez le macaque, le gorille et l'homme (Kuypers 1981). Ces projections monosynaptiques seraient principalement dédiées aux muscles de la main et des doigts où elles permettraient la réalisation de mouvements fins et indépendants tels que le mouvement de préhension (Heffner & Masterton 1983). Chez le singe, la lésion de la

voie pyramidale au niveau du tronc cérébral provoque la perte permanente de la précision du mouvement de saisie malgré une récupération de la force nécessaire pour effectuer ce mouvement (Lawrence & Kuypers 1968a). Ce résultat indique ainsi que la voie CM directe est essentielle pour le contrôle de la dextérité des mouvements des doigts chez ces espèces (Porter 1985).

Des études en électrophysiologie ont confirmé l'innervation préférentielle des muscles distaux par les projections CM et ont permis de déterminer plus précisément la façon dont les neurones CM contrôlent l'activité des muscles de la main au cours du mouvement.

De faibles courants de stimulation appliqués directement à la surface du cortex moteur produisent des potentiels postsynaptiques excitateurs monosynaptiques dans les motoneurones des muscles distaux et proximaux des membres supérieurs et inférieurs chez le singe. Toutefois les potentiels postsynaptiques excitateurs monosynaptiques sont plus larges dans les motoneurones innervant les muscles de la main (Clough et al 1968, Jankowska et al 1975).

Certains neurones CM activent les motoneurones d'un seul muscle individuellement, cependant la plupart des terminaisons CM forment des synapses avec les motoneurones de plusieurs muscles agonistes. Chez le singe, au cours d'une tâche de mouvements du poignet, Fetz et Cheney (1980), ont analysé la moyenne de l'activité EMG rectifiée, alignée sur les potentiels d'action unitaire d'un neurone CM afin de déterminer les effets post-décharge des neurones CM sur l'activité des différents muscles proximaux et distaux. Ils ont montré qu'un même neurone pouvait avoir des effets facilitateurs sur différents muscles de la partie distale du membre supérieur. En plus de la facilitation, Kasser et Cheney (1985) ont observé qu'un même neurone peut aussi supprimer l'activité des muscles antagonistes au cours d'un mouvement du poignet.

Durant un mouvement d'atteinte et de préhension, chez le singe, McKiernan et collaborateurs (1998), ont étudié l'effet de la décharge des neurones CM sur les muscles proximaux (épaule, coude) et distaux (main, doigts). Sur 174 neurones examinés, 112 produisent des effets dans au moins un des muscles ciblés. Parmi ces cellules, 45.5% ont un effet à la fois sur les muscles proximaux et distaux, ces effets incluant une facilitation ou une suppression. De plus, 44,7% des cellules produisent des effets dans les muscles distaux uniquement, alors que seulement 9.8% ont un effet sur les muscles proximaux uniquement. Ces résultats montrent que les neurones CM établissent des contacts synaptiques plus fréquents et plus puissants avec les motoneurones des muscles distaux comparés aux muscles proximaux. Cependant la majorité des projections CM activées pendant le mouvement d'atteinte et de préhension, facilite ou supprime l'activité des muscles situés à la fois dans les segments distaux et proximaux. Ainsi, la décharge d'un seul neurone CM tend à établir un patron coordonné d'excitation et d'inhibition dans un champ musculaire comprenant des agonistes et des antagonistes (Fetz & Cheney 1980, Kasser & Cheney 1985, McKiernan et al 1998).

De plus, Rathelot et Strick (2006), ont examiné la distribution corticale des cellules CM qui projettent vers les muscles des doigts par l'injection de traceurs rétrogrades transneuronaux, chez le macaque. Ils ont observé que les neurones CM innervant ces muscles étaient concentrés dans la partie caudale de M1, à la bordure du sillon central. À l'intérieur de cette région de M1, les neurones CM dédiés à un muscle du doigt montrent une distribution étendue qui chevauche la représentation de l'épaule dans M1. Ainsi, il n'y aurait pas de représentation focale d'un muscle dans M1, mais plutôt un recouvrement des représentations des différents muscles. D'un point de vue fonctionnel, cette distribution étendue des différentes populations de neurones CM pourrait être le substrat pour la génération des synergies musculaires.

Chez l'homme les projections CM directes ont été étudiées par la stimulation magnétique transcrânienne et ont été identifiées principalement dans les muscles de la main (Palmer & Ashby 1992). Les projections CM sont également présentes dans une moindre mesure au niveau des muscles proximaux du membre supérieur (Colebatch et al 1990). Des études d'imagerie fonctionnelle ont aussi mis en évidence un chevauchement étendu des aires corticales activées pendant la performance de mouvements du pouce, de l'index, de l'annulaire et de la main (Sanes et al 1995), mais aussi entre les aires représentant les articulations distales et proximales (Rao et al 1995).

### **1.3.3 Les voies réticulospinale et rubrospinale**

Les circuits spinaux moteurs sont également modulés par de nombreux groupes de neurones situés dans le tronc cérébral qui projettent vers la moelle épinière. Ces projections se divisent en voies médiale et latérale (Kuypers 1962, Kuypers 1981). La voie médiale est constituée de trois voies majeures : les voies vestibulospinale, tectospinale et réticulospinale. Parmi elles, la voie réticulospinale est considérée comme étant impliquée dans le contrôle des muscles proximaux et axiaux, la réalisation de mouvements généraux volontaires tels que la locomotion (Drew 1991, Drew et al 1986, Matsuyama et al 2004) et le mouvement d'atteinte (Davidson & Buford 2004, Schepens & Drew 2003), et la stabilité posturale (Schepens & Drew 2003). La fonction de la voie réticulospinale dans la réalisation de mouvements globaux a été mise en évidence par l'expérience de Lawrence et Kuypers (1968b). Chez le macaque, la lésion des voies descendantes médiales du tronc cérébral (voies réticulospinale et vestibulospinale) conduit à une incapacité à réaliser des mouvements généraux, mais les animaux demeurent capables d'agripper de la nourriture si celle-ci est placée à proximité de la cage.



Prenant origine dans la formation réticulée ponto-médullaire, les neurones réticulospinaux projettent bilatéralement à différents niveaux segmentaires de la moelle épinière et leurs terminaisons sont concentrées dans la partie ventromédiale de la substance grise, influençant ainsi les motoneurones qui innervent les muscles axiaux et proximaux (Kuypers 1981, Matsuyama et al 1997). Les expériences de Drew et Rossignol (1990), utilisant la microstimulation chez le chat ont permis de mieux caractériser l'organisation fonctionnelle de la formation réticulée. Chez le chat non anesthésié au repos, la microstimulation répétitive de la formation réticulée produit des patrons de mouvements incluant le plus souvent une rotation de la tête du côté ipsilatéral à la stimulation, une flexion du coude ipsilatéral et une extension du coude contralatéral. Au niveau du membre inférieur, la stimulation produit plus fréquemment une flexion du genou ipsilatéral simultanément à une extension du genou contralatéral. Les mouvements des membres inférieurs sont toujours accompagnés de mouvements des membres antérieurs. Ainsi, la formation réticulée est impliquée dans la régulation du niveau d'activité musculaire des fléchisseurs et extenseurs et ce contrôle peut être exercé simultanément sur les muscles de plusieurs membres. Les travaux de Drew et collaborateurs ont aussi mis en exergue le rôle central de la voie réticulospinale dans le contrôle de la locomotion chez le chat (Drew 1991, Drew et al 1986, Matsuyama et al 2004). Chez le chat non anesthésié, des stimulations appliquées à la formation médullaire réticulée, durant la locomotion, entraînent des réponses EMG facilitatrices dans les fléchisseurs des membres ipsi- et contralatéraux et des réponses inhibitrices dans les extenseurs des membres ipsilatéraux (Drew 1991). La voie réticulospinale joue donc un rôle important dans la modulation bilatérale de l'activité des muscles agonistes et antagonistes impliqués dans le mouvement de la marche. Elle est également impliquée dans la génération des changements posturaux anticipatoires au cours de la locomotion (Drew et al 1986).

Chez le primate, la majorité des projections corticales à la formation réticulée prennent origine dans le cortex prémoteur, mais aussi l'aire motrice supplémentaire et le cortex moteur primaire (Keizer & Kuypers 1989). Les projections corticales vers la formation réticulée ponto-médullaire forment la voie corticoréticulée. Compte tenu du rôle de ces aires pour la planification, la préparation et l'exécution du mouvement d'atteinte, le système réticulospinal pourrait possiblement jouer un rôle dans le mouvement d'atteinte volontaire. En effet, une activité de décharge a été observée dans les neurones de la formation réticulée au cours du mouvement d'atteinte chez le primate (Buford 1996) et chez le chat (Schepens & Drew 2003). Davidson et Buford (2004), ont étudié l'effet de la décharge des neurones de la formation réticulée ponto-médullaire médiale sur les réponses EMG des muscles proximaux du bras et de l'épaule chez le singe, durant une tâche de mouvements d'atteinte à partir d'une position centrale vers quatre cibles périphériques. La stimulation a pour effet une facilitation de la réponse EMG des fléchisseurs ipsilatéraux (biceps et deltoïde antérieur) ainsi qu'une suppression de l'activité EMG des extenseurs ipsilatéraux (triceps et latissimus dorsi). Ainsi, de même que leur action lors de la locomotion démontrée chez le chat, les neurones réticulospinaux peuvent faciliter ou supprimer l'activité des muscles proximaux impliqués dans le mouvement d'atteinte.

Chez l'homme comme chez le singe, la voie réticulospinale innerve les muscles proximaux des extrémités et les muscles axiaux. Chez un patient présentant un traumatisme cérébral, une faiblesse musculaire au niveau des muscles proximaux de l'épaule droite et les muscles de la hanche a été attribuée à la lésion de la voie corticoréticulée droite (Yeo et al 2013). Bien que cette voie ait peu été étudiée chez l'humain, des études cliniques soutiennent que le cortex prémoteur serait le principal site d'origine des projections vers la formation réticulée. Freund et Hummelsheim (1985), ont rapporté une faiblesse au niveau des muscles de l'épaule et de la hanche chez les patients avec des lésions frontales

impliquant une atteinte du cortex prémoteur. Miyai et collaborateurs (1999), ont comparé la récupération motrice, en fonction de la présence ou l'absence de lésion dans le cortex prémoteur, chez des patients avec un AVC. Les patients présentant une lésion du cortex prémoteur montrent une diminution de la récupération de la fonction motrice des muscles proximaux des jambes ainsi qu'une faible récupération de la marche. Selon les auteurs, la diminution de la récupération motrice des muscles proximaux des jambes chez les patients présentant une lésion du cortex prémoteur supporte l'idée que le cortex prémoteur est l'origine de la voie corticoréticulospinale qui participe au contrôle de la fonction des muscles proximaux des membres.

Enfin, malgré son rôle prépondérant dans le contrôle des muscles proximaux et axiaux, de récentes études suggèrent que la voie réticulospinale pourrait également contribuer aux mouvements des doigts (Lemon 2008). Lawrence et Kuypers (1986b), ont rapporté que les animaux avec des lésions combinées des voies corticospinale et rubrospinale, perdent définitivement leur habilité à saisir de la nourriture. Cependant, ils conservent la capacité de grimper sur leur cage, action nécessitant d'agripper les barreaux de la cage avec suffisamment de force pour supporter le poids du corps. Chez ces animaux, la voie réticulospinale était la principale voie descendante encore intacte. De plus, Davidson et Buford (2006), ont identifié plusieurs sites dans la formation réticulée, pour lesquels la stimulation active des muscles agissant autour du poignet. Chez des singes anesthésiés, Riddle et collaborateurs (2009), ont examiné par des enregistrements intracellulaires des potentiels synaptiques, les connexions synaptiques entre la voie réticulospinale et les motoneurones de la corne ventrale cervicale de la moelle épinière projetant vers les muscles du poignet et des doigts. Ils ont montré que ces motoneurones reçoivent des projections réticulospinales mono- et disynaptique, incluant des connexions excitatrices monosynaptiques vers les motoneurones innervant les muscles intrinsèques des mains. De

plus, chez l'homme, Ziemman et collaborateurs (1999), ont rapporté que la stimulation magnétique transcrânienne délivrée sur le cortex moteur primaire, peut activer des réponses dans les muscles de la main ipsilatérale au cortex stimulé. Les caractéristiques de ces réponses motrices suggèrent qu'elles pourraient être médiées par la voie réticulospinale qui serait recrutée par l'activation des projections corticoréticulaires (Keizer & Kuypers 1989).

Ainsi, à la suite d'une atteinte de la voie corticospinale telle que causée par les AVC ou les lésions de la moelle épinière, les neurones réticulospinaux pourraient être en mesure d'influencer l'activité des muscles du membre supérieur (proximaux et distaux) et pourraient représenter une cible pour des interventions thérapeutiques (Riddle et al 2009).

La principale voie latérale modulant les circuits spinaux moteurs est la voie rubrospinale qui prend origine dans le noyau rouge du mésencéphale. Elle descend dans la partie dorsale de la colonne latérale de la moelle épinière et intervient donc dans la modulation des motoneurons qui contrôlent les muscles distaux des membres (Kennedy 1990, Kuypers 1981). Des expériences de microstimulation du noyau rouge chez le macaque, pendant une tâche de préhension, ont démontré que les projections rubrospinales contrôlent à la fois les muscles proximaux et distaux du membre supérieur avec une facilitation préférentielle de l'activité des muscles distaux des doigts. De plus, les effets facilitateurs post-stimulus de l'activation des neurones rubrospinaux, sont plus fréquents au niveau des muscles extenseurs, autant au niveau proximal que distal (Belhaj-Saif et al 1998). Chez le singe, la section de la voie latérale du tronc cérébral (comprenant principalement la voie rubrospinale) conduit à une perte de la capacité à agripper avec les mains alors que les fonctions générales comme la locomotion sont relativement épargnées (Lawrence & Kuypers 1968b). Par cette étude, Lawrence et Kuypers ont mis l'accent sur l'importance

de la voie rubrospinale dans la récupération de la fonction de la main chez le singe. De plus, Belhaj-saif et Cheney (2000), ont observé une augmentation des efférences excitatrices rubrospinales vers les muscles fléchisseurs de la partie distale du membre supérieur (avant-bras, main et doigts), chez des macaques après une lésion unilatérale de la voie corticospinale. Ainsi, en cas de lésion de la voie corticospinale la voie rubrospinale pourrait prendre le relai pour la restauration de la fonction des muscles fléchisseurs du membre supérieur chez l'animal. Cependant, des études suggèrent que la voie rubrospinale est quasiment absente chez l'homme (Nathan & Smith 1955) rendant peu probable la contribution de cette voie pour suppléer aux fonctions de la voie corticospinale chez l'homme, en cas de lésion.

#### **1.3.4 Les interactions transcalleuses**

Le corps calleux est la plus large voie neuronale connectant les deux hémisphères cérébraux chez les mammifères placentaires. Contenant entre 200 et 800 millions de fibres axonales, sa fonction primaire est de fournir une connexion entre les différentes aires corticales homologues (Banich 1995, Bloom & Hynd 2005). Il y a deux types de fibres dans le corps calleux : les fibres de large diamètre qui assurent la transmission rapide des informations sensori-motrices et les fibres de petit diamètre qui relient les aires associatives (Yazgan et al 1995). Des études anatomiques ont décrit la présence de connexions interhémisphériques entre les deux cortex moteurs primaires chez certains singes (macaques) possédant des habilités de coordination bimanuelle et d'indépendance de mouvement des doigts (Jenny 1979, Rouiller et al 1994). Chez l'homme les interactions interhémisphériques ont été largement étudiées grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (technique décrite dans la section 1.4) (Siebner & Rothwell 2003). Des observations suggèrent que les fibres transcalleuses entre les deux M1 transporteraient à la

fois des informations inhibitrices et excitatrices entre les deux hémisphères (Clarke & Zaidel 1994). L'inhibition interhémisphérique (IHI) semble toutefois plus importante que la facilitation entre les représentations corticales des muscles de la main (Ferber et al 1992, Gerloff et al 1998). L'IHI serait médiée par l'activité des interneurons GABA-ergique au sein du cortex moteur (Daskalakis et al 2002).

Une des fonctions de l'IHI chez le sujet sain serait de prévenir les mouvements miroirs lorsqu'un mouvement unimanuel est réalisé, alors que l'excitation interhémisphérique entre les deux cortex moteurs pourrait promouvoir le contrôle synchronisé des deux mains pour la performance d'une tâche bimanuelle (Aramaki et al 2006, Grefkes et al 2008, Maki et al 2008). Grefkes et al (2007), ont étudié par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, les influences inhibitrices et excitatrices entre les différentes régions du cortex moteur, qui accompagnent les mouvements volontaires des mains. En l'absence d'activité motrice, M1 et les autres aires prémotrices (cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire), montre un couplage intra- et interhémisphérique intrinsèque de l'activité neuronale. Lorsque le sujet effectue un mouvement unilatéral actif avec la main droite (fermeture de la main), l'activité neuronale est augmentée (couplage positif) entre l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur dans le cortex gauche par rapport à l'état basal (sujet au repos). Au contraire, la force des connexions est diminuée entre les différentes aires corticales dans le cortex ipsilatéral au mouvement. De plus, un couplage négatif est observé du M1 gauche actif vers le M1 droit, indiquant une inhibition de l'activité neuronale. Lors d'un mouvement bilatéral symétrique avec les deux mains, une modulation positive de l'activité neuronale transcaleuse (traduisant une facilitation) est observée entre les aires motrices supplémentaires et M1 des deux hémisphères. Une augmentation de la connectivité intrahémisphérique est également rapportée dans les deux hémisphères entre les différentes aires du cortex moteur.

L'avènement de la technique de stimulation magnétique transcrânienne en 1985 a permis d'augmenter nos connaissances sur les propriétés inhibitrices ou excitatrices des influx transitant par le corps calleux. Dans la section suivante, nous décrirons cette technique ainsi que son mécanisme de fonctionnement avant d'aborder les études des voies descendantes corticospinale et interhémisphérique par la TMS chez le sujet sain et chez les patients après un AVC.

## **1.4 La stimulation magnétique transcrânienne**

### **1.4.1 Description et mécanisme de fonctionnement**

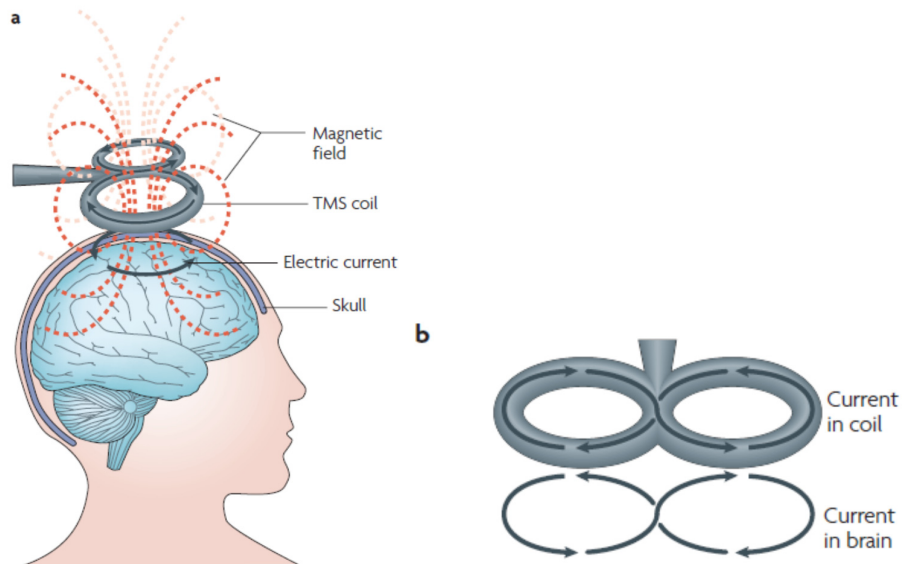
En 1980, Merton et Morton parvinrent pour la première fois à stimuler le cortex moteur chez l'homme à travers le crâne intact, en utilisant la stimulation électrique transcrânienne (TES). Ils ont montré qu'une impulsion électrique unique à haute intensité, délivrée sur le crâne, produit une contraction des muscles contralatéraux à la stimulation. Cette découverte a fourni une nouvelle approche pour l'étude de la voie corticospinale chez l'homme. Cependant, la majorité du courant se propageant entre les électrodes de stimulation sur le crâne, la TES provoque des contractions des muscles du crâne et une douleur locale considérable, limitant son utilisation en clinique. Ce problème fut contourné par le développement de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) (Abbruzzese & Trompetto 2002). Découverte par Baker et al en 1985, la TMS a permis pour la première fois d'étudier la fonction du cortex moteur humain de façon non invasive et indolore (Terao & Ugawa 2002).

Dans cette technique, un stimulateur génère un champ magnétique de courte durée, véhiculé dans une bobine de cuivre. Le changement rapide du champ magnétique (qui passe de son maximum à zéro) induit un courant électrique qui se propage dans la région

du cerveau située sous la bobine, générant une dépolarisation des neurones (Terao & Ugawa 2002). Les stimulateurs et bobines utilisés actuellement produisent un champ magnétique maximum de 1.5 à 2.0 Tesla et ont la capacité d'activer des neurones qui sont situés 1.5 à 2 cm sous la surface du crâne (Epstein et al 1990, Rudiak & Marg 1994).

Différentes bobines de stimulation variant dans leur taille, forme, matériaux de fabrication et modèle sont utilisées. Les bobines standard les plus utilisées en TMS sont des bobines plates circulaires de 80-100 mm de diamètre. Elles sont fabriquées avec un fil de conduction embobiné, et recouvertes d'une gaine en plastique qui permet une distribution circulaire du courant induit, sous sa surface (Valero-Cabre et al 2011). Bien que ces bobines aient un pouvoir de pénétration élevé, elles ne sont pas très sélectives spatialement (Amassian et al 1991). Les bobines doubles encore appelées 'figure-en-huit' ont été conçues pour permettre une stimulation plus précise. Elles sont faites de deux bobines, rattachées entre elle au centre, chacune d'elle passant le courant dans une direction opposée (Figure 3). Le courant circulant dans les deux bobines s'additionne au centre à la jonction entre les deux bobines, permettant ainsi une stimulation plus focale de la région ciblée (1-2 cm<sup>2</sup>) (Thielscher & Kammer 2004). Il existe également de larges bobines 'figure-en-huit' en forme de cône, conçues pour stimuler efficacement des régions corticales profondes par exemple la représentation des muscles des cuisses et des jambes (Pascual-Leone et al 2001).





**Figure 3 : Schématisation de la stimulation magnétique transcrânienne avec une bobine figure en huit**

a. Le champ magnétique pénètre aisément le crâne et produit un courant électrique qui active l'aire du cerveau située sous la bobine. b. Dans la bobine figure en huit le courant s'additionne à la jonction des deux anneaux permettant la stimulation d'une aire plus petite (1-2 cm<sup>2</sup>).

*Extraite de Ridding et Rothwell, 2007, Nature Reviews Neuroscience ; Reproduite avec permission de Nature Publishing group (annexe 1).*

Lorsque la bobine est tenue tangentielle par rapport au crâne, le courant induit se propage parallèlement à la surface du cerveau, activant préférentiellement les fibres neuronales horizontales (Day et al 1989, Day et al 1987). C'est une des différences principales avec la TES qui elle induit des courants se propageant à la fois verticalement et horizontalement (Cracco et al 1999). L'application d'une impulsion de TMS au niveau de M1 produit une activation de la voie corticospinale et des circuits associés, induisant une contraction dans les muscles dont la représentation corticale est ciblée par le centre de la bobine pour la stimulation (Amassian & Cracco 1987, Amassian et al 1990, Amassian et al 1987, Barker et al 1985).

Cette technique permet de mesurer l'excitabilité et la conductivité des voies motrices corticospinales chez le sujet sain et chez les personnes atteintes de pathologies touchant la fonction motrice (Rossini et al 2010). Par exemple, après un AVC, la TMS peut être utilisée pour investiguer les changements intervenant dans les circuits corticaux-cortical ou corticospinaux afin d'obtenir des informations sur la nature et l'étendue de la réorganisation corticale. Enfin, la TMS répétitive (rTMS) est maintenant employée comme stratégie thérapeutique afin de promouvoir la réorganisation cérébrale et d'augmenter la réponse aux traitements de réadaptation conventionnels (Talelli et al 2006).

#### **1.4.2 Mises en évidence de la génération des ondes directe et indirecte**

D'un point de vue électrophysiologique, la stimulation corticale génère une série d'ondes descendantes dans la voie corticospinale. Chez le singe, l'enregistrement direct dans la voie pyramidale, à l'aide d'une électrode placée contre la surface dorsolatérale de la moelle épinière cervicale, montre qu'un stimulus électrique appliqué à une intensité seuil, directement à la surface du cortex moteur, active une séquence d'onde dans la voie pyramidale. La première de ces ondes, appelées onde D (D pour Directe) est le résultat de l'activation directe des axones des neurones pyramidaux au niveau du segment initial. En augmentant l'intensité du stimulus, des ondes plus tardives, les ondes I (I pour Indirecte) apparaissent après les ondes D à des intervalles de 1.5 ms. Elles sont nommées I1 I2 I3 et I4 dans l'ordre de leur latence d'apparition. Étant donné que les ondes D mais pas les ondes I, demeurent après l'extraction du cortex et sous anesthésie profonde, les ondes I résulteraient de l'activation indirecte des neurones corticospinaux par les interneurons corticaux (Kernell & Chien-Ping 1967, Patton & Amassian 1954).

Chez l'homme, l'enregistrement direct dans l'espace épidual de la moelle épinière montre que la TES tout comme la TMS, évoque de multiples ondes descendantes dans la moelle

épineière, similaires aux ondes D et I observées chez l'animal. Ces ondes diffèrent cependant dans leur composition.

Une des différences majeures de la TMS et de la TES serait que la TMS évoque préférentiellement des ondes I. Ceci a été démontré notamment par des expériences de TMS et TES dans lesquelles la stimulation est appliquée au niveau du site d'activation de la main dans M1 (Di Lazzaro et al 1998a, Nakamura et al 1996). Lorsque la TMS est délivrée sur l'aire motrice de la main, à des intensités croissantes (avec la bobine orientée dans la direction postero-antérieure (PA)), les ondes I apparaissent en premier et les ondes D sont détectées uniquement à de hautes intensités. À l'inverse, la TES évoque en premier lieu des ondes D et les ondes I n'apparaissent qu'à des intensités élevées. Ainsi, à des intensités faible la TMS activerait les neurones corticospinaux de façon transsynaptique, générant des ondes I, alors que la TES activerait directement les neurones de la voie pyramidale, produisant des ondes D (Abbruzzese & Trompetto 2002).

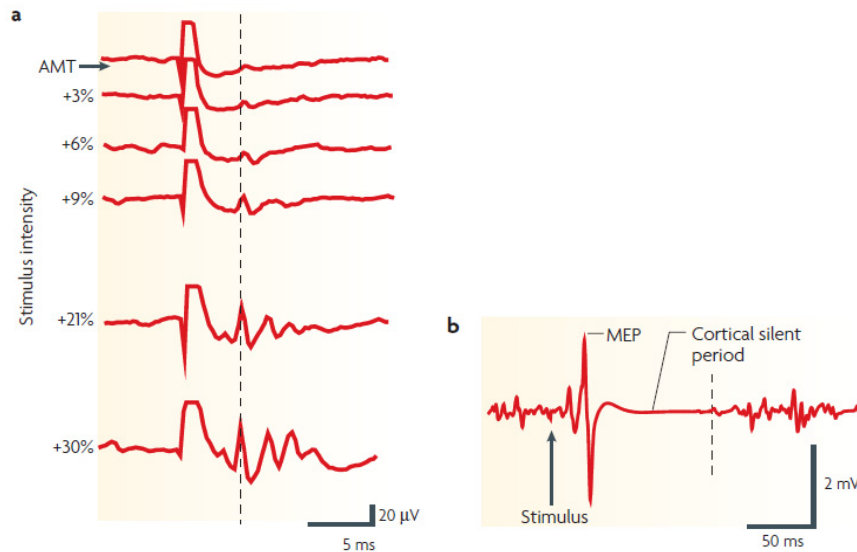
Une des explications les plus plausibles expliquant cette différence entre les deux méthodes, est que les neurones corticospinaux dans la représentation corticale de la main sont orientés perpendiculairement au gyrus précentral alors que les interneurons corticaux sont parallèles à la surface du cortex, les rendant plus sensibles aux courants horizontaux générés par le champ magnétique (Day et al 1989).

### **1.4.3 Le potentiel moteur évoqué**

La TMS du cortex moteur évoque des réponses EMG mesurables de courte latence, appelées potentiel moteur évoqué (MEP) dans les muscles contralatéraux à l'hémisphère stimulé. L'enregistrement de cette activité musculaire par des électrodes de surfaces rapporte une mesure indirecte de l'activation du cortex moteur et sert d'outil pour l'évaluation de l'intégrité fonctionnelle des voies corticospinale et corticobulbaire dans de

nombreuses atteintes neurologiques (Abbruzzese & Trompetto 2002, Rossini & Rossi 2007).

Deux caractéristiques principales composent la réponse corticale à une impulsion unique de TMS, ciblant un muscle de la main volontairement contracté. Dans l'exemple suivant, elles sont distinguées lors de la contraction du FDI, sur l'enregistrement EMG (Figure 4b) et dans les enregistrements correspondant au niveau de l'espace épidual de la moelle épinière cervicale (Figure 4a).



**Figure 4 : Réponse à une impulsion unique de stimulation magnétique transcrânienne**

a. Ondes descendantes évoquées par la TMS enregistrées dans l'espace épidual de la moelle épinière chez un sujet conscient. En augmentant l'intensité de stimulation, les ondes I1 apparaissent (ligne pointillée). b. Réponse EMG évoquée par la TMS, enregistrée sur le FDI contracté. 20 ms après la stimulation, un MEP apparaît suivi d'une période de silence corticale.

*Extrait de Ridding et Rothwell, 2007, Nature Reviews Neuroscience ; Reproduite avec permission de Nature Publishing Group (annexe 1)*

Tout d'abord, le stimulus évoque une bouffée d'activité qui peut durer de 5 à 10 ms après le stimulus (Day et al 1987). Cette dernière proviendrait de l'activation des circuits

intracorticaux. Avec l'augmentation de l'intensité de stimulation, cette bouffée d'activité déclencherait le recrutement des ondes I qui résultent de l'activation indirecte des neurones corticospinaux (Figure 4a ; ligne pointillée). Le MEP est donc la résultante de ces ondes. Dans un deuxième temps, le pic d'activité est suivi par une période de silence (100-200 ms) correspondant à une suppression de l'activité EMG. Cette interruption reflèterait l'inhibition des influx corticospinaux par les interneurons corticaux GABAergiques (Werhahn et al 1999, Ziemann 2003).

La taille de la réponse à un stimulus, de même que la composition de la réponse EMG en ondes D et I dépend (1) du niveau d'activité dans le cortex au moment où le stimulus est donné (2) de l'orientation de la bobine de TMS sur la tête du sujet (Ridding & Rothwell 2007).

(1) La réponse musculaire est plus grande si le stimulus est appliqué quand le muscle cible est préalablement contracté que lorsqu'il est relâché (Ridding & Rothwell 2007).

Ainsi, la contraction musculaire volontaire augmente l'amplitude du MEP et diminue sa latence. En effet l'activation synaptique dans le cerveau et la moelle épinière a lieu plus facilement si les neurones postsynaptiques sont proches du seuil de décharge que lorsqu'ils sont quiescents. Cela suggère que, lorsque le muscle cible est volontairement contracté, les ondes D ou les premières ondes I seraient suffisantes pour activer les motoneurons de la moelle épinière alors que lorsque le muscle est relâché les ondes D et/ou I1 pourraient être additionnées aux ondes I2 et I3 pour dépolariser les motoneurons (Abbruzzese & Trompetto 2002). Di Lazzaro et al 1998 ont enregistré les ondes descendantes directement dans la moelle épinière ainsi que les réponses EMG produites par la TMS au niveau du FDI, au repos et lors de la contraction volontaire à 20 ou 100% du maximum de contraction volontaire (MVC). La TMS à des intensités à 15% au-dessus du seuil de

stimulation évoque des ondes I uniquement. À des intensités plus élevées, des ondes D sont évoquées chez 2 des 3 sujets testés. La contraction volontaire augmente le nombre et la taille des ondes I, à toutes les intensités testées, particulièrement durant la contraction maximale. De même, l'amplitude de la réponse EMG enregistrée au niveau du FDI est augmentée par la contraction volontaire.

D'autres études suggèrent que l'augmentation de l'amplitude du MEP induite par la contraction volontaire du muscle cible impliquerait à la fois des mécanismes spinaux et corticaux. Stedmann et collaborateurs (1998), ont comparé les réponses motrices après la TMS avec celles évoquées par la stimulation électrique directe au niveau de la moelle épinière cervicale, à différents niveaux de contraction musculaire. Ils ont ainsi montré que pour de faibles contractions volontaires, la facilitation a lieu essentiellement au niveau cortical, alors que les mécanismes spinaux sont recrutés à de plus fortes contractions. Il semblerait donc qu'à de faibles niveaux de contraction, la facilitation du MEP serait un mécanisme purement cortical.

(2) Le mode d'activation du cortex moteur par la TMS change selon l'orientation du courant induit, plus spécifiquement en ce qui concerne la stimulation des représentations corticales des bras et de la main. Les courants se propageant dans une orientation latéro-médiale (LM) induisent des ondes D alors que les courants postéro-antérieur (PA) induisent des ondes I1, I2 et I3 (Di Lazzaro et al 1998a, Werhahn et al 1994). Les ondes les plus précoces recrutées par la stimulation LM ont la même latence que les ondes D évoquées par la stimulation TES anodale (Di Lazzaro et al 1998a).

La direction du courant est aussi importante. Sakai et collaborateurs (1997), ont appliqué des stimuli de faibles intensités sur l'aire motrice de la main avec une bobine 'figure-en-huit', pendant que les sujets effectuaient une contraction volontaire faible, de façon à analyser les ondes descendantes les plus facilement évoquées dans la moelle épinière. Ils

ont démontré que les ondes I1 (et parfois D) étaient recrutées préférentiellement pour des courants dirigés médialement et antérieurement, alors que les ondes I3 étaient évoquées pour des courants orientés latéralement et postérieurement. La génération successive de différentes ondes I et leur sensibilité à la direction du courant induit, seraient dues à la présence de différentes classes de neurones présynaptiques, chacune étant responsable de la génération d'un type d'onde I (Day et al 1989, Sakai et al 1997).

Le plus faible seuil nécessaire pour évoquer une réponse EMG dans les muscles de la main est atteint quand le stimulus induit un courant PA à travers le sillon central dans le cerveau (Di Lazzaro et al 1998a). De plus la stimulation monophasique est plus efficace pour induire des ondes D et I lorsque le courant passe dans le cerveau dans une direction PA que dans la direction inverse (antéro-postérieur (AP)) (Kammer et al 2001).

Se basant sur ces études, la position optimale de la bobine pour évoquer un MEP dans les muscles de la main a été déterminée à 45 degrés avec le manche dirigé postéro-latéralement par rapport à la ligne médiane. Avec la bobine dans cette position, le courant est orienté postéro-antérieurement et se propage antéro-médialement dans le cortex moteur activant les ondes I1 (et potentiellement D) préférentiellement.

#### **1.4.4 Le potentiel moteur évoqué cervico-médullaire**

La TMS au niveau du cortex activant à la fois des circuits intracorticaux et sous-corticaux, il est parfois difficile de distinguer si la modulation de la réponse MEP induite par la TMS dépend de changement d'excitabilité au niveau cortical ou spinal. Une façon d'élucider cette question est soit d'utiliser la technique de TES décrite précédemment soit de stimuler directement la voie corticospinale à la jonction cervico-médullaire (Taylor 2006). La stimulation électrique ou magnétique cervico-médullaire active directement les axones des neurones corticospinaux, qui activent à leur tour les motoneurones induisant une réponse

excitatrice de courte latence dans le muscle enregistré (CMEP). Dans les muscles du bras, le CMEP a une latence plus courte de 2 ms que le MEP et plus longue de 3-4 ms que la réponse évoquée par la stimulation au niveau des racines motrices (Ugawa et al 1991, Ugawa et al 1994). La stimulation cervico-médullaire active plus facilement les muscles proximaux du bras que les muscles distaux. Dans le biceps brachii droit, la meilleure réponse CMEP est obtenue lorsque le centre de la bobine de stimulation est placé 2 cm caudal et à droite de l'inion (point le plus proéminent de l'os occipital) et avec le courant se propageant vers le bas (Taylor 2006). Cette technique sera utilisée dans cette étude afin d'évaluer le niveau où se produit le changement d'excitabilité dans les réponses aux stimulations TMS.

## **1.5 La TMS : outil d'évaluation de la voie corticospinale et des connexions intra et interhémisphérique**

La TMS est communément appliquée en impulsion unique (SP) impulsion pairée (PP) ou de façon répétitive (rTMS) (Dayan et al 2013).

### **1.5.1 Évaluation de l'excitabilité corticospinale**

La TMS SP est utilisée pour cartographier les représentations fonctionnelles de M1 (Dayan et al 2013) ou encore étudier l'excitabilité et l'intégrité de la voie corticospinale par la mesure du seuil moteur ou de l'amplitude du MEP.

- **Le seuil moteur**

Quand une impulsion de TMS est appliquée au cortex moteur à une intensité de stimulation suffisante, des MEPs peuvent être enregistrés dans les muscles contralatéraux (Kobayashi & Pascual-Leone 2003). Le seuil moteur est défini comme étant la plus faible intensité de stimulation requise pour évoquer des MEPs d'une amplitude pic-a-pic  $\geq 50 \mu\text{V}$  dans au



moins 5 essais consécutifs sur 10 dans le muscle au repos (rMT pour *Resting Motor Threshold*) ou contracté (aMT pour *Active Motor Threshold*) (Rossini et al 1994). Le seuil moteur est souvent augmenté dans les pathologies affectant la voie corticospinale, tel que l'AVC (Boniface et al 1994).

- **La mesure de l'amplitude du MEP**

L'amplitude du MEP reflète non seulement l'intégrité de la voie corticospinale, mais aussi l'excitabilité du cortex moteur et des racines nerveuses, et la conduction le long de la voie motrice périphérique jusqu'aux muscles. Les patients présentant un dysfonctionnement à tout niveau de la voie corticospinale montrent des MEPs anormaux alors que la présence de MEPs intacts indique l'intégrité de la voie (Kobayashi & Pascual-Leone 2003). Par exemple, l'enregistrement de MEPs contralatéraux dans la phase aigüe post-AVC est relié à un bon pronostic de récupération motrice alors que l'absence de MEP présage un faible niveau de récupération (Escudero et al 1998).

## **1.5.2 Évaluation de l'excitabilité intracorticale**

- **La période de silence contralatérale**

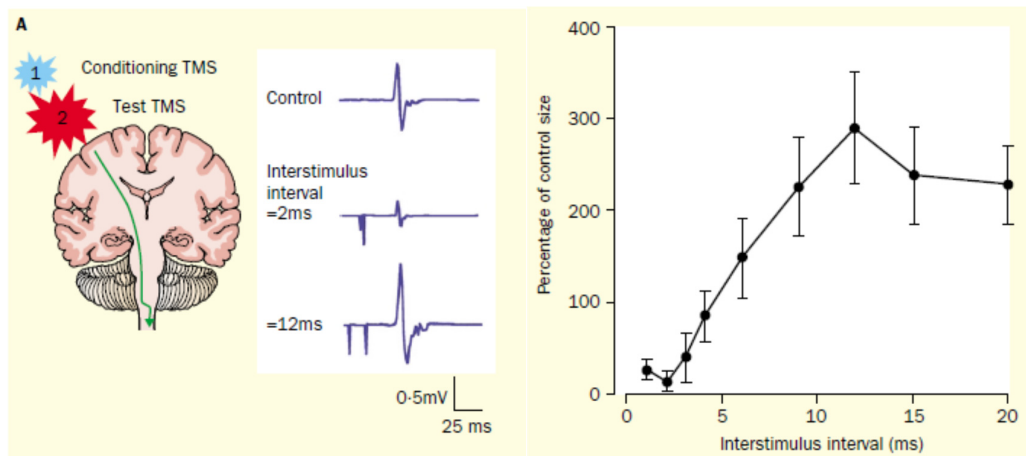
Quand la TMS est appliquée sur le cortex contralatéral au muscle cible, pendant la contraction isométrique, le MEP est suivi par une suppression de l'activité EMG de 50 à 300 ms appelée la période de silence contralatérale (cSP). Les 1<sup>ère</sup> 50-100 ms de la cSP sont attribuées à la période réfractaire des motoneurons spinaux qui déchargent pour produire le MEP. La seconde partie de la cSP serait générée au niveau cortical par l'activation des interneurons GABAergiques. Takechi et collaborateurs (2014), ont rapporté une augmentation significative de la durée de la cSP dans l'hémisphère ipsilésionnel chez les patients ayant eu un AVC sous-cortical, comparé aux sujets sains. La

cSP est prolongée en phase aigüe (40 jours) comme en phase chronique (1 an). Cette anomalie de la cSP chez les patients pourrait en partie refléter des changements d'excitabilité intracorticale des interneurons inhibiteurs.

- **Inhibition et facilitation intrahémisphérique**

Les expériences de PP ont permis d'investiguer la nature des circuits corticaux activés par la TMS. Elles permettent d'examiner par différents protocoles, les connections intracorticales ou cortico-corticales entre deux régions, par exemple entre les deux M1 (Di Lazzaro et al 1999, Murase et al 2004) ou encore entre le cortex prémoteur et M1 (Buch et al 2010).

L'excitabilité intracorticale peut être étudiée par la mesure de la courte inhibition intracorticale (SICI pour 'short intracortical inhibition') et de la facilitation intracorticale (ICF pour 'intracortical facilitation') induite par la technique de PP au niveau d'un même hémisphère. Un stimulus test (TS) au-dessus du seuil de stimulation est donné sur le cortex moteur, précédé par un stimulus conditionné (CS) sous le seuil de stimulation sur la même région. Le CS est trop faible pour activer les neurones corticospinaux, mais suffisamment fort pour activer les interneurons intracorticaux. À de courts intervalles interstimulus (1-4 ms) les interneurons inhibiteurs sont activés et une diminution de l'amplitude du MEP est observée. Ce phénomène est référé comme étant une SICI. À des intervalles plus longs (7-20 ms), les interneurons facilitateurs sont activés et une ICF peut être observée. De nombreuses études ont montré que la SICI et l'ICF reflètent l'excitabilité des circuits interneuronaux inhibiteurs et excitateurs distincts à l'intérieur du cortex moteur (Kujirai et al 1993, Ziemann et al 1996a, Ziemann et al 1996b).



**Figure 5 : Effet d'un stimulus conditionné (CS) sur la réponse du MEP test observé dans le FDI (paradigme de l'impulsion pairée)**

Le CS, délivré ici à 80% du seuil moteur au repos inhibe le MEP test à de courts intervalles interstimulus (1-4ms) mais le facilite à des intervalles plus long (6-20ms)

*Extraite de Kobayashi and Pascual-Leone, 2003, Lancet Neurology ; Reproduite avec permission d'Elsevier (annexe 2).*

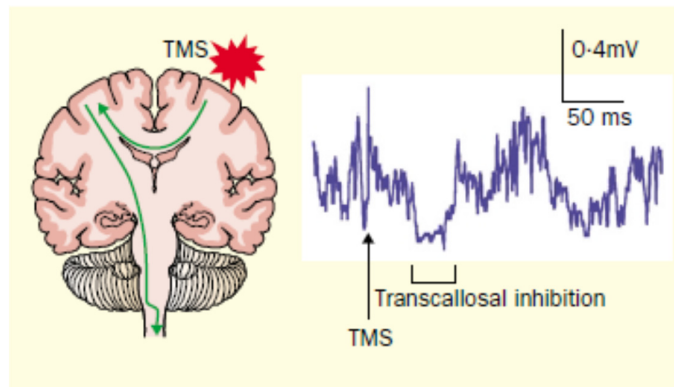
### 1.5.3 Evaluation de l'inhibition transcalleuse (interhémisphérique)

Les interactions interhémisphériques dans le contrôle moteur et les perturbations du mouvement peuvent être investiguées de deux façons :

- **La période de silence ipsilatérale par la technique de l'impulsion unique**

La période de silence ipsilatérale (iSP) est obtenue par la stimulation TMS du cortex moteur lors de la contraction volontaire tonique du muscle ipsilatéral. Elle se traduit par une brève suppression de l'activité volontaire dans l'EMG de ce muscle et refléterait l'inhibition interhémisphérique médiée par le corps calleux, du cortex stimulé vers le cortex non stimulé (ce dernier étant volontairement activé par la contraction musculaire) (Ferber et al 1992, Wassermann et al 1991). Enregistrée dans les muscles de la main, cette période d'inhibition commence 10-15 ms après le minimum de temps de conduction

corticospinal dans le muscle et a une durée d'environ 30 ms (Meyer et al 1995). Chez les patients présentant des lésions du corps calleux, cette inhibition transcalleuse est soit absente soit retardée (Meyer et al 1995, Meyer et al 1998).



**Figure 6 : Inhibition transcalleuse générée par la stimulation du cortex ipsilatéral**

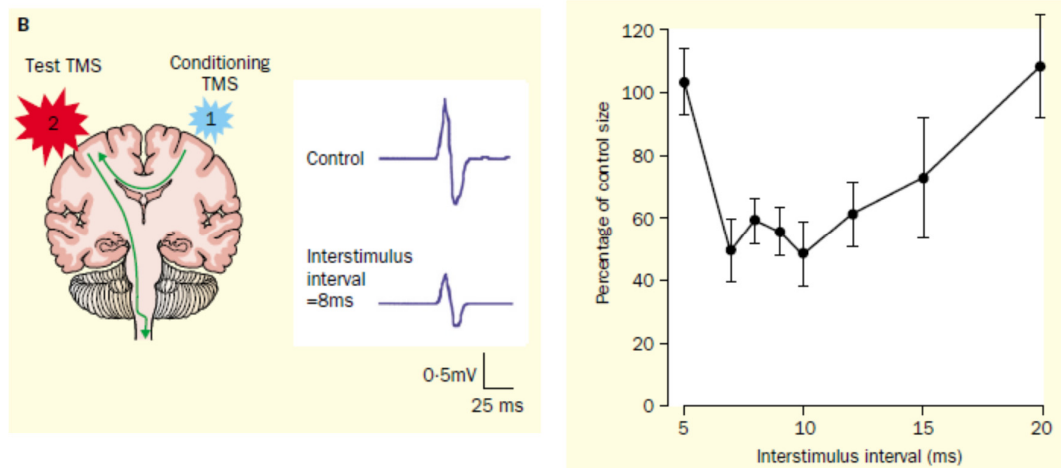
La stimulation du cortex moteur ipsilatéral (gauche) a une intensité au-dessus du seuil de stimulation, inhibe les neurones corticospinaux du cortex moteur de l'hémisphère non stimulé produisant une inhibition de l'activité EMG dans le FDI ipsilatéral.

*Extraite de Kobayashi et Pascual Leone, 2003, Lancet Neurology ; Reproduite avec permission d'Elsevier (annexe 2).*

- **L'inhibition interhémisphérique par la technique de l'impulsion pairée**

La mesure de l'inhibition interhémisphérique (IHI), par la technique du PP a été introduite pour la première fois par Ferbert et collaborateurs (1992). Elle est obtenue par la stimulation conditionnée du M1 ipsilatéral suivie par la stimulation test du M1 contralatéral. À des intervalles interstimulus compris entre 6 et 50 ms, le stimulus conditionné réduit l'amplitude du MEP contralatéral induit par le stimulus test dans le FDI. Des études suggèrent cependant que l'IHI évoquée à de courts ISI (8-10ms) est médiée par des mécanismes différents que l'IHI évoquée à de longs ISI (40 ms) (Chen et al 2003,

Gilio et al 2003) bien que les deux phénomènes soient supposément dépendant de la neurotransmission GABA-B dans l'hémisphère cible (Kukaswadia et al 2005).



**Figure 7 : Paradigme de l'impulsion pairée**

Effet d'un stimulus conditionné délivré sur l'hémisphère ipsilatéral, sur l'amplitude du potentiel moteur test évoqué dans le FDI gauche. Une inhibition significative est observée à des intervalles interstimulus de 7-12 ms.

*Extraite de Kobayashi et Pascual-Leone, 2003, Lancet Neurology ; Reproduite avec permission d'Elsevier (annexe 2).*

L'inhibition induite par ces deux méthodes étant absente chez les patients présentant des lésions ou une agénésie du corps calleux, cela suggère que l'iSP et l'IHI seraient véhiculées par les voies transcalleuses (Ferbart et al 1992) et constituerait donc deux mesures phare des interactions intercorticales.

Par les études de TMS, la présence d'interactions interhémisphériques inhibitrices et facilitatrices a été largement étudiée et démontrée entre les cortex moteurs primaires des muscles de la main tel que le FDI (Chen et al 2003, Ferbart et al 1992). Ces interactions ont été peu étudiées entre les représentations des autres muscles du membre supérieur. Cependant, plusieurs évidences anatomiques et fonctionnelles suggèrent que la nature et le

rôle des interactions transcalleuses entre les représentations corticales des différentes parties du membre supérieur pourraient différer. Chez le primate non humain, les projections transcalleuses reliant les représentations des muscles proximaux sont plus nombreuses qu'entre les représentations des muscles distaux (Gould et al 1986, Rouiller et al 1994). De plus, comme vu précédemment, les muscles distaux reçoivent une innervation plus nombreuse et plus forte de la voie corticospinale contralatérale que les muscles proximaux. Ces différences anatomiques pourraient être corrélées aux différentes contributions de ses muscles à la réalisation des tâches motrices. En effet, les tâches requérant un contrôle des muscles distaux sont plus précises, nécessitant moins d'effort, souvent unilatérale, demandant ainsi plus d'inhibition de l'activité miroir pour être réalisées (Duque et al 2005b, Swinnen 2002). Les muscles proximaux sont plus souvent impliqués dans les tâches moins précises, souvent bilatérales et symétriques en plus de jouer un rôle stabilisateur dans la performance de mouvements distaux (Harris-Love et al 2007).

Harris-Love et collaborateurs (2007), ont mesuré par la technique du PP l'inhibition interhémisphérique entre les représentations de deux muscles proximaux, le biceps et le triceps en comparaison avec le FDI. Ils ont ainsi montré que l'inhibition interhémisphérique est similaire et plus importante entre les représentations du biceps et du FDI qu'entre les représentations du triceps. Bien que de précédentes études suggéraient que l'intensité de l'inhibition entre les représentations de paires de muscles homologues différerait selon un gradient proximal-distal (Sohn et al 2003), leur étude propose que le degré d'inhibition ou facilitation interhémisphérique dépende du rôle fonctionnel du muscle plutôt que de sa position anatomique.

Matthews et collaborateurs (2013), ont étudié avec le protocole de PP les interactions interhémisphériques entre différents muscles de la ceinture scapulaire (serratus antérieur,

trapèze supérieur et inférieur). Ces muscles proximaux stabilisent l'omoplate dans le but d'aider au positionnement du bras et de la main dans l'espace. Cependant il semble que leur contrôle bilatéral soit différent. En effet, la stimulation de M1 dans un hémisphère induit des réponses bilatérales dans le trapèze mais seulement unilatérales dans le serratus antérieur (Alexander et al 2007). Ces différences dans leur contrôle bilatéral pourraient refléter des différences dans leur fonction.

Leurs résultats montrent que, lors d'une tâche unilatérale d'élévation de l'omoplate (scaption), une faible inhibition de courte latence est évoquée seulement entre les représentations corticales du trapèze supérieur (Matthews et al, 2013). Une tendance à l'IHI est observée dans les autres paires de muscles (trapèze inférieur et serratus antérieur). Aucune facilitation n'est observée à aucun des intervalles interstimulus testés. Lorsque cette même tâche est effectuée bilatéralement, aucune IHF n'est évoquée au niveau des différents muscles testés. L'absence de facilitation suggère que l'IHF ne serait pas un mécanisme important pour assister les actions bilatérales entre les paires de muscles scapulo-thoracique durant la performance de cette tâche. Le faible niveau d'IHI enregistré entre les cortex moteurs du trapèze pendant les tâches unilatérales et bilatérales pourrait permettre l'activité miroir entre cette paire de muscle, supportant un rôle stabilisateur de la colonne.

Concernant les muscles extenseurs du tronc impliqués dans le support postural, les études à ce jour ont majoritairement analysées l'implication des voies corticospinales ipsilatérale et contralatérale dans le contrôle des muscles du dos par la TMS SP.

Davey et collaborateurs (2002), ont étudié les MEPs bilatéraux des muscles inférieur du tronc (ES à T12), évoqués par la TMS, lors de l'abduction du bras droit à cinq différents niveaux de contraction isométrique volontaire en position debout et couché. Les deux ES sont activés lors de l'abduction du bras droit à 70% du MVC, avec une activité plus

importante observée dans l'ES gauche. De plus, l'amplitude du MEP évoqué dans l'ES gauche seulement augmente linéairement avec la force de contraction de l'abduction aussi bien lorsque le sujet réalise le mouvement en position debout que couché. De plus, lors de l'abduction isométrique unilatérale du bras en position assise, Kuppuswamy et collaborateurs, (2007) ont mis en évidence une activation bilatérale des ES L4, avec une activité électromyographique (EMG) plus importante dans l'ES contralatéral au bras en abduction que dans l'ES ipsilatéral.

Il semblerait donc que la TMS SP induise des réponses bilatérales dans les ES lors d'un mouvement unilatéral d'abduction du bras ce qui suggère une implication des deux hémisphères corticaux dans la réponse des muscles ES lors d'un tel mouvement. À notre connaissance, aucune étude n'a investigué la nature des interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles axiaux tels que les ES.

#### **1.5.4 Les changements d'excitabilité après un accident vasculaire cérébral**

La TMS a été utilisée dans de nombreuses études afin d'observer la réorganisation des circuits moteurs bilatéraux et des interactions interhémisphériques après un AVC.

##### **1.5.4.1 Voies corticospinales**

Chez les patients ayant eu un AVC, des études d'imagerie fonctionnelle ont mis en évidence une activation de l'hémisphère CL lors de mouvements de la main parétique. Cette activation des connexions corticomotoneuronales ipsilatérales de l'hémisphère CL vers la main parétique a été en majorité détectée chez des patients présentant une faible récupération motrice (Ward et al 2003, Werhahn et al 2003). Les études utilisant la TMS ont aussi confirmé une augmentation des réponses EMG ipsilatérales à la TMS, après un AVC, qui seraient évoquées en réponse à la perte des projections corticospinales



contralatérales chez les patients (Netz et al 1997, Turton et al 1996, Werhahn et al 2003). Cette augmentation des réponses ipsilatérales provenant de l'hémisphère non atteint auraient un impact négatif sur la récupération de la fonction motrice, particulièrement pour la partie distal du membre parétique (Netz et al 1997, Werhahn et al 2003). Cet effet pourrait s'expliquer par le fait que les muscles distaux sont principalement innervés par des projections contralatérales (Palmer & Ashby 1992) alors que l'innervation ipsilatérale des muscles distaux est rare (Bawa et al 2004).

Après un AVC, la partie proximale du membre supérieur est moins affectée que la partie distale (Colebatch & Gandevia 1989), cependant sa fonction normale est souvent altérée. Les déficits de la portion proximale se caractérisent dans de nombreux cas par une coordination anormale entre les muscles du coude et de l'épaule se manifestant par une co-activation des adducteurs de l'épaule et des extenseurs du coude (synergie d'extension) aussi bien que des abducteurs de l'épaule et des fléchisseurs du coude (synergie de flexion) (Dewald & Beer 2001, Dewald et al 1995, Ellis et al 2007). Il a été rapporté que l'augmentation de l'expression des projections ipsilatérales à la partie proximale du membre parétique pourrait contribuer à cette perte du contrôle indépendant des articulations et de la coordination des mouvements. Compte tenu du peu d'influx corticospinaux contralatéraux innervant les muscles proximaux, comparés aux muscles distaux, la perte de ces projections induite par la lésion et par la suite la surexpression des projections motrices ipsilatérales pourraient expliquer la génération de ces synergies de mouvement inadéquates à l'origine de mouvements inadaptés interférant avec la récupération motrice (Schwerin et al 2008).

En ce qui concerne les muscles axiaux (muscles oblique externe et ES), une étude de TMS a montré une corrélation positive entre l'augmentation des MEPs ipsilatéraux évoqués par la TMS du cortex CL, dans le muscle oblique externe, et le niveau de récupération motrice

suggérant un rôle bénéfique de la voie ipsilatérale du cortex CL dans la récupération des mouvements du tronc chez les patients avec des déficits sévères (Fujiwara et al 2001).

Le rôle fonctionnel des changements observés au niveau de la voie ipsilatérale du cortex CL dans la récupération du côté parétique varierait donc en fonction du groupe de muscles innervés.

#### **1.5.4.2 Etudes sur l'excitabilité interhémisphérique**

Chez le sujet sain, quand un mouvement unilatéral est effectué, l'hémisphère contralatéral (qui contrôle principalement le mouvement), inhibe l'hémisphère opposé pour prévenir tous mouvements miroirs non désirés (Duque et al 2005b). Chaque hémisphère maintient une influence inhibitrice sur l'hémisphère opposé. Après un AVC, plusieurs études de TMS ont montré que l'hémisphère CL inhibait l'hémisphère IL à travers une inhibition interhémisphérique anormale, ce qui entraverait la récupération des fonctions motrices (Duque et al 2005a, Murase et al 2004). Cette hypothèse a été renforcée par le fait que la stimulation inhibitrice (rTMS) de l'hémisphère CL améliore la récupération motrice (Takeuchi et al 2005, Takeuchi et al 2008).

Les changements d'excitabilité et leur impact négatif sur la récupération du membre paralysé sont généralement expliqués par le concept de 'déséquilibre interhémisphérique'.

Plusieurs études suggèrent qu'à la suite d'un AVC, il y aurait une perte de l'inhibition interhémisphérique de l'hémisphère IL vers l'hémisphère CL conduisant à une désinhibition de l'hémisphère CL et donc à une augmentation de son excitabilité. L'hémisphère CL désinhibé exercerait à son tour une inhibition supplémentaire et négative sur l'hémisphère IL, réduisant fortement son activité, ce qui conduirait à une diminution de l'excitabilité et de l'intensité des influx corticospinaux du cortex IL vers le membre hémiparétique (Borojerdi et al 1996, Liepert et al 2000, Shimizu et al 2002).

L'iSP et l'IHI permettent d'évaluer les modifications de la balance interhémisphérique survenant après un AVC. Associées à des tests comportementaux, ces mesures peuvent permettre de corrélérer les changements observés dans l'excitation corticale avec la récupération motrice du membre parétique. De récentes études ont confirmé que le déséquilibre interhémisphérique était fortement relié à la fonction motrice du membre parétique chez les patients ayant eu un AVC.

Murase et collaborateurs (2004), ont étudié l'IHI de l'hémisphère sain vers l'hémisphère lésé dans la période chronique suivant un AVC sous cortical, lors de brefs mouvements volontaires de l'index, effectués par les patients avec leur main paralysée. L'IHI ciblant la représentation du FDI dans M1 a été testée à différents intervalles de temps après le signal 'GO' lors d'une tâche de temps de réaction. L'IHI au repos et proche du signal 'Go' était comparable entre les sujets sains et les patients AVC. Proche de l'initiation du mouvement, une facilitation interhémisphérique a été observée chez les sujets sains alors que le degré d'inhibition est resté élevé chez les patients, ce qui était corrélé à une faible performance motrice. Ces résultats soulignent donc la présence d'une IHI anormalement élevée, véhiculée du M1 intact au M1 lésé lors du processus de génération d'un mouvement volontaire avec la main parétique.

Takechi et collaborateurs (2014), ont examiné les changements dans l'excitabilité intracorticale et interhémisphérique par la mesure de différents paramètres notamment l'iSP, chez 24 patients ayant eu un AVC sous-cortical. L'iSP de l'hémisphère CL à IL a pu être analysée seulement chez 14 patients présentant des déficits modérés et dont la TMS évoquait un MEP enregistrable. Chez ces patients, mesurée 30 jours après l'AVC (T1), la durée de l'iSP enregistrée dans le FDI du côté parétique (reflétant l'inhibition transcalleuse de l'hémisphère sain vers l'hémisphère lésé) est plus longue que celle enregistrée chez les sujets sains. La prolongation de l'iSP pourrait refléter une inhibition transcalleuse

augmentée de l'hémisphère intact vers l'hémisphère lésé. L'iSP prolongée est associée à des déficits plus prononcés à T1 mais ne prédit pas nécessairement un mauvais pronostique de récupération après 1 an.

Ainsi les interactions interhémisphériques compétitives ont été désignées comme un des mécanismes de plasticité maladaptative mis en place après un AVC et une cible de traitement pour les AVC (Murase et al 2004, Nowak et al 2009, Takeuchi et al 2005, Takeuchi et al 2008). À ce jour la plupart des études se sont intéressées aux IHIs entre les représentations distales du membre supérieur. Il y a peu d'information sur la façon dont sont modifiées les interactions interhémisphériques entre les aires du contrôle moteur des muscles proximaux du bras et du tronc.

## **1.6 Objectif de l'étude**

Aussi bien chez le sujet sain qu'à l'état pathologique, (à la suite d'un AVC par exemple), les interactions interhémisphériques ont davantage été étudiées entre les représentations des aires motrices corticales des muscles de la main. Ces études sont justifiées par le fait que le contrôle de l'équilibre interhémisphérique entre les deux mains est crucial pour la réalisation des activités quotidiennes. Cependant dans de nombreux mouvements du membre supérieur, le mouvement des mains fait intervenir les muscles proximaux du bras et axiaux du tronc pour assurer la stabilisation du mouvement (Matthews et al, 2013). À ce jour, seules quelques études se sont intéressées au contrôle interhémisphérique des muscles proximaux lorsqu'ils sont agonistes ou stabilisateurs du mouvement (Harris-Love et al 2007, Matthews et al 2013, Perez et al 2014), et les interactions interhémisphériques entre les muscles du tronc ont reçu peu d'attention.

Nous nous proposons dans cette étude d'investiguer les interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles du tronc (ES L1) et proximaux du bras (DA) lors de la flexion isométrique du bras, chez le sujet sain. Le but est de comparer la nature des interactions entre les représentations de ces muscles avec celles bien documentées des représentations des muscles distaux (FDI).

Notre hypothèse est que les interactions interhémisphériques seront moins inhibitrices entre les représentations des muscles axiaux qu'entre les représentations des muscles distaux et proximaux.

Pour adresser cette hypothèse notre objectif est d'évaluer et de comparer l'inhibition interhémisphérique entre les représentations corticales des muscles ES L1, DA et FDI en utilisant la stimulation ipsilatérale du cortex moteur et le paradigme de l'impulsion pairée à l'aide de la TMS.

L'objectif à long terme est d'étudier ces mêmes interactions chez le patient ayant eu un AVC et de les comparer avec les données des sujets sains afin de déterminer si l'AVC induit des modifications du contrôle cortical interhémisphérique des représentations des muscles axiaux/proximaux/distaux.

## **Chapitre 2: Assessment of interhemispheric interactions between shoulder and trunk muscle representations of the primary motor cortex**

Soumission du manuscrit prévu dans la revue Journal of Neuroscience

Auteurs :

Loyda Jean-Charles <sup>1,2</sup>

Jean-Francois Nepveu <sup>1,2</sup>

Joan Deffeyes <sup>1</sup>

Numa Dancause <sup>1</sup>

Dorothy Barthélemy <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Département de Neurosciences, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

<sup>2</sup> Laboratoire de neurophysiologie humaine, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR), site de l'Institut de réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal (IRGLM), Canada

<sup>3</sup> Ecole de réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

## **Avant-Propos**

Les auteurs de l'article '*Assessment of interhemispheric interaction between shoulder and trunk muscle representations of primary motor cortex*' sont dans l'ordre Loyda Jean-Charles, Jean-Francois Nepveu, Joan Deffeyes, Numa Dancause et Dorothy Barthélemy. L'article sera prochainement soumis à la revue Journal of Neuroscience.

L'auteure principale confirme avoir participé aux étapes suivantes : mise en place du protocole et du set-up expérimental, collectes et analyses des données, description et interprétation des résultats, rédaction de l'article.

Jean-Francois Nepveu a participé à toutes les expériences de TMS en qualité d'assistant. Joan Deffeyes a créé le programme MatLab utilisé pour analyser les données.

Ma directrice, Dre Dorothy Barthélemy a supervisé l'ensemble du travail, à toutes les étapes. Mon co-directeur, Dr Numa Dancause, a apporté son point de vue et ses conseils à l'interprétation et la présentation des résultats. Tous deux ont participé à la révision du manuscrit final.

## **Abstract**

Interhemispheric interactions link homologous areas of primary motor cortex and are involved in precision and coordination of limb movement. Most studies to date have focussed on the interactions between hand representations in the primary motor cortex. However, proximal arm and trunk muscles stability is essential to elicit purposeful arm movements. Hence, in this study we used two different transcranial magnetic stimulation (TMS) paradigms to compare interhemispheric interactions between axial and proximal arm muscles in healthy volunteers. In the first paradigm, we assessed the ipsilateral silent period (iSP) in right Anterior Deltoid (AD) and Erector spinae at L1 (ES L1) during right isometric shoulder flexion. Results from these muscles were compared to the right First Dorsal Interosseous (FDI), during isometric abduction of the index. Interhemispheric interactions were further assessed by the paired pulse paradigm. iSPs were elicited in ES L1, DA and FDI. Only in ES L1, we also evoked a facilitation that preceded the iSP. Facilitation in ES L1 was decreased when the muscle was voluntarily activated during the stimulation. Paired pulse paradigm showed interhemispheric inhibition in ES L1 at interstimulus interval of 6ms, in AD at 8ms and in FDI at 8ms. These results suggest a different pattern of reciprocal interactions between cortical representation of axial muscles compared to more proximal and distal muscles. Presence of facilitation in ES L1 may be related to the function of axial muscles in the movement and could underline different involvement of ipsilateral hemisphere in control of axial, proximal and distal muscles.

**Key words:** Interhemispheric interactions, arm, trunk, humans, transcranial magnetic stimulation



## **Introduction**

Interhemispheric interactions link homologous cortical areas through the corpus callosum (Jenny 1979, Rouiller et al 1994, van der Knaap & van der Ham 2011). Transcranial magnetic stimulation (TMS) studies have reported prominent interhemispheric inhibition (IHI) between motor areas of hand muscles (Ferber et al 1992, Salerno & Georgesco 1996). According to the inhibitory theory, IHI act to avoid mirror activity during unilateral hand movements (Hubers et al 2008) and IHI from the dominant to the nondominant hemisphere contributes to accuracy of fine motor movements with the dominant hand (Duque et al 2007). After stroke, increased inhibitory excitability from the unaffected to the affected hemisphere has been shown to correlate with a limited motor recovery of the paretic hand (Murase et al 2004, Nowak et al 2009). While many studies focused on reorganisation of interhemispheric interactions between hand motor areas, few have investigated the changes in interhemispheric communication between more proximal arm and trunk muscle representations after stroke. However these muscles were shown to be essential for reaching movement, for overall upper limb function, and were shown to be impaired after stroke (Cirstea & Levin 2000, Colebatch & Gandevia 1989, Dewald et al 1995, Michaelsen et al 2001). The lack of studies on the recovery mechanisms of proximal and axial muscles after stroke echoes our limited knowledge of cortical control of these muscles in healthy subjects. In order to improve recovery of arm movement after a stroke, greater knowledge about cortical control of proximal and axial muscles is needed.

Anatomical data showed that corticospinal innervation of distal, proximal and axial muscles is different. While distal arm muscles such as hand muscles receive corticospinal input mainly from the contralateral hemisphere, proximal and axial muscles are innervated by inputs from both contralateral and ipsilateral corticospinal tracts (Brinkman & Kuypers 1973, Kuypers 1962, Palmer & Ashby 1992). Recent TMS studies support these

anatomical data. Both contralateral and ipsilateral motor evoked potentials (MEP) could be evoked in trapezius muscles with TMS applied over primary motor cortex, during bilateral contraction (Alexander et al 2007, Bawa et al 2004) while no ipsilateral MEPs were obtained in forearm and hand muscles under the same conditions (Bawa et al 2004). These data may support different functions of these muscles for motor control. While hand muscles are more involved in unilateral task and fine motor skills, proximal and axial muscles are implicated in more sustained tasks and often act bilaterally to assist distal movements (Harris-Love et al 2007). One mechanism that could allow proximal and axial muscles to exert different functions during movement is the interaction between their respective representations in the two hemispheres. During reaching movements, proximal muscles like anterior deltoid (AD) are activated during the shoulder flexion phase of the reach, and axial muscles such as Erector spinae are involved before and during the arm movement in order to maintain stability of the trunk (Belen'kii et al 1967, Davey et al 2002, Lee et al 1987). Interactions between cortical representations of these muscles which are essential for reaching tasks have not been investigated yet. Therefore, in the present study, we assessed interhemispheric interactions between cortical representations of anterior deltoid (AD), a shoulder flexion muscle, and erector spinae (ES), that allow extension of the trunk and also contributes to maintain postural stability during arm movement (Bergmark 1989). The characteristics of interhemispheric interactions of these muscles were then compared with interhemispheric interactions in the representation of first dorsal interosseous (FDI), a distal arm muscle.

## **Methods**

### **Subjects**

Twenty right-handed healthy volunteers (9 women, 11 men) with an average age of  $28 \pm 8$  years (range 20-44 years) participated in the study (number of participant in each experiment is detailed below). Handedness was determined by the Edinburgh inventory (Oldfield 1971) and only right handers (100%) were tested. Subjects were included if they had no contraindication to TMS namely, epileptic history, pregnancy, surgery history and presence of surgical metallic fragment or clip. The experimental protocol was approved by the local ethics research board of Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation (CRIR) and was in accordance with the Declaration of Helsinki. Participants received oral and written information about the study and then gave their written consent.

### **Electromyographic (EMG) recordings**

EMG activity was recorded bilaterally from the anterior deltoid (AD), erector spinae at the level of spinous process L1 (ES L1) and first dorsal interosseous (FDI) using surface electrodes (Ag-AgCl, Blue sensor; interelectrode distance of 1.5-2 cm). EMG signals were filtered (band-pass 10Hz to 1kHz), amplified, sampled at 2kHz and recorded on a computer using Signal 4.07 software for online and offline analyses (CED micro1401 interface, Cambridge Electronic Design Ltd, Cambridge, UK).

### **Tasks**

#### *A) Unilateral isometric shoulder flexion task*

This task was performed with the right upper limb while the left upper limb remained at rest. During the isometric shoulder flexion task, subjects were seated on an instrumented chair with the back unsupported and were instructed to maintain their back as straight as

possible (Fig 1A). Both arms were suspended vertically at the side of the body, with elbow fully extended and the forearm in a neutral position. A fixation cuff was placed around the distal third of the right arm (above the elbow). The cuffs were mounted on force transducers and fixed to a rigid frame. Embedded strain gauges measured the onset of the force exerted by the arm. This task was chosen to assess interhemispheric interactions between cortical representations of AD, which is the main agonist of isometric shoulder flexion and representations of ES L1 that participate in stabilizing the trunk during the isometric shoulder flexion movement. Subjects were instructed to keep the contraction of AD at 10% of the Maximal Voluntary Contraction (MVC). MVC value was determined for AD with the following protocol. Subjects were asked to perform a maximal voluntary isometric shoulder flexion after first performing submaximal contractions at 25 and 50% of their maximum. MVC was assessed a second time and if its value exceeded the first MVC value by 10%, a third measurement of MVC was taken. Each MVC assessment was separated by a period of 5 minutes of rest and the MVC was determined as the highest value obtained between the two or three trials. Participants were given feedback on their MVC performance using an oscilloscope displaying the rectified and smoothed (2<sup>nd</sup> order 8-Hz low pass Butterworth filter) EMG activity of the AD. .

*B) Isometric right inclination and extension*

As a control for task A, interhemispheric interaction was assessed while ES L1 was the agonist of a movement. In a similar set-up as task A, subjects did a combined extension/right inclination of the trunk to activate right ES L1. Both right and left arms remained at rest in this task. Subjects were asked to maintain a contraction at 30% MVC for ES L1 and visual feedback was given to them throughout the task. The value for ES L1 MVC was determined with the same protocol as was described for AD.

### *C) Unilateral isometric index abduction*

As a control, interhemispheric interactions were also assessed between representations of FDI. This muscle has been the most targeted in the literature to study interhemispheric interactions. Subjects were seated on a simple chair with their hands resting on a table and the forearms pronated. A resistance supplied with a force transducer was provided in order for the subject to perform isometric abduction with the right index while the left hand remained at rest. Subjects were instructed to maintain 10% MVC contractions of the right FDI.

### **Transcranial magnetic stimulation (TMS) protocol**

To assess interhemispheric projections in human, two TMS techniques were used. 1) Single suprathreshold TMS induces a suppression of ongoing voluntary EMG activity in ipsilateral muscles. This ipsilateral silent period (iSP) is thought to reflect inhibition from the stimulated to the non-stimulated hemisphere (Ferbert et al 1992, Meyer et al 1995).

2) In the second technique, the paired pulse, a conditioning stimulus (CS) is applied to the cortex ipsilateral to the moving limb before a test stimulus (TS) delivered onto the contralateral hemisphere.

### *Ipsilateral cortical stimulation (ipsilateral silent period; iSP) (n=12)*

Assessment of iSP for right ES L1, AD and FDI took place in a single session. 12 subjects participated to this session. TMS was applied over the right hemisphere, ipsilateral to the movement performed with the right arm. To determine the optimal scalp positions for iSP (hotspot), the cortical area enabling activation of left ES L1, left DA and left FDI muscles, were targeted respectively (Fig. 1B). The hotspot was defined as the scalp position where the stimulus produces the largest motor evoked potential (MEP) amplitude at a given intensity in each of the muscle tested (Rossini et al 1994). The hotspot for each muscle was

visualized on a computer through a tracker placed on the coils (Brainsight system, Rogue Research, Montreal) which allow us to maintain the coil as the same position throughout the experiment. Stimulation was performed with the coil positioned tangentially over the scalp at around 45 degree to the midline with the handle directing posterolaterally. With this orientation, the current flowed into the brain in an antero-medial direction (Di Lazzaro et al 2004). The active motor threshold (aMT) was also found for left ES L1, AD and FDI. For AD and FDI, aMT is defined for each muscle as the lowest TMS stimulation output that produce MEPs of  $\geq 100 \mu\text{V}$  in 5 of 10 trials with a constant background EMG contraction at 10% of MVC of the targeted muscle. As it was difficult to evoke a MEP of  $100 \mu\text{V}$  in ES L1, for this muscle, the aMT was defined as the lowest stimulation output that produced recognizable MEPs of  $\geq 50 \mu\text{V}$  in 5 of 10 trials during contraction of ipsilateral AD at 10% MVC.

The iSP was recorded in right AD during isometric shoulder flexion (task A) (n=12), in right ES L1 during both isometric shoulder flexion (task A) (n=12) and isometric trunk inclination/extension (task B) (n=8) and in right FDI during isometric index abduction (task C) (n=12). During all recordings, either right AD or FDI was contracted at 10% MVC while the left muscle was at rest. Participants were given online feedback of the rectified and smoothed EMG activity of the agonist in order to maintain the appropriate level of contraction (Fig 1A). The iSPs were elicited by stimulation of the right motor cortex (ipsilateral to the recorded muscles) with intensities of 130% of aMT. The data acquisition consists in 30 control and 30 stimulated trials applied in a randomized manner with at least 7 seconds intervals between stimuli. Pauses were taken halfway through the acquisition or more frequently if required by the subject.

*Magnetic stimulation at cervicomedullary junction (n=5)*

To investigate whether the responses induced by ipsilateral stimulation on right ES L1 are due to changes in intracortical excitability, magnetic stimulation was applied at the cervicomedullary junction in a separate session. This stimulation directly activates corticospinal axons, to generate cervicomedullary motor evoked potentials (CMEPs). Thus it does not reflect changes due to intracortical activity (Taylor 2006). In this session, CMEPs were used as a test response and ipsilateral stimulation over the right motor cortex was used as a conditioning stimulus. The rationale is that if responses induced by the ipsilateral cortical stimulation are due to intracortical connections, the amplitude of the CMEP would not change. However, if responses to ipsilateral stimulation are due to changes in spinal or subcortical networks or to direct activation of the spinal cord by ipsilateral corticospinal tract, the amplitude of CMEP will change (Perez et al 2014). Therefore, to evoke the CMEP, the centre of a circular coil (90 mm diameter) was first placed 2 cm caudal and to the right of the inion (Taylor 2006) and moved along the cervical spine to determine the hotspot to elicit CMEPs in right ES L1. The aMT for CMEPs was assessed while subjects (n=5) performed a right isometric shoulder flexion at 10% of MVC, and an intensity of 1.2 times the aMT was used to elicit CMEP in right ES L1 (test response). A conditioning stimulus (CS) was applied on right motor cortex at 1.3 times the aMT found to elicit MEP in left ES L1 (see *Ipsilateral cortical stimulation* section). Ipsilateral stimulation over the right motor cortex induced a response composed of a facilitation followed by an inhibition in ESL1. Based on these responses, stimulation at the cervicomedullary junction was applied 10 ms after the conditioned TMS pulse in order to elicit the CMEP in the middle part of the facilitation observed and at 36 ms after the conditioned TMS pulse to elicit the CMEP in the middle part of the iSP.

*Assessment of interhemispheric interactions with paired pulse paradigm (PP) (n=14)*

A paired pulse paradigm was used to further assess interhemispheric interaction between cortical representations of ES L1, of AD and of FDI. Each muscle was evaluated in separate sessions. Interhemispheric interactions in DA and ES L1 were tested during isometric shoulder flexion (task A), whereas interhemispheric interactions targeting FDI were assessed during isometric finger abduction (Task C). The conditioning stimuli (CS) were applied to the right motor cortex at 130% aMT (as described in the section *Ipsilateral cortical stimulation*). This intensity was chosen according to studies of Harris Love et al, 2007 which evoked significant interhemispheric inhibition in distal and proximal muscles starting from 120% of resting motor threshold. The test stimulus (TS) was applied to the left motor cortex at 120% aMT found to elicit MEP in right ES L1, AD, and FDI. During assessment of either AD or FDI, both coils were positioned tangentially over the scalp at approximately 45 degrees to the midline with the handle directed posterolaterally (Fig. 1C). For ES L1, the coil used for the TS was positioned at 45° and the CS at 90° to the midline to enable the active part of both TMS coils to be over their respective hotspots, which were close to each other. Interhemispheric interactions were assessed in right ES L1 (10 subjects), in right AD (8 subjects) and in right FDI (7 subjects). However, a test MEP could only be evoked in 7 subjects out of 10 in ES L1 so the experiment was carried out on only 7 subjects for this muscle. For each muscle, 7 different interstimulus intervals (ISI) were tested: 2,4,6,8,10,12,40ms. These ISI were chosen according to a study by Chen et al, (2003) who used the same delays to reveal IHI in FDI and suggest that IHI at 8-10ms and IHI at 40ms may be mediated by different mechanisms (Chen et al 2003). For each ISI, 10 control (no TMS pulse), 10 TS pulses alone, 10 CS alone and 10 TS preceded by the CS were applied randomly.



## **Data analysis**

### *Ipsilateral silent period*

Three iSP measures (latency, duration, area) were determined from the average of 30 trials of rectified EMG signal with a custom-made MatLab program. Control and stimulated trials (30 of each) were averaged separately. The mean and standard deviation (SD) of the background EMG was calculated from a 200ms window prior to the onset of the TMS stimulation. Using data from the stimulated condition, the iSP onset was determined as the time point when the EMG dropped below the mean minus 1 SD for at least 10ms, and the offset of iSP was the time point when the EMG rebounded above the mean minus 1 SD. The iSP window was defined as the time window from the onset to the offset. The iSP window was determined for each subject from the stimulated condition, and then that same window was used for both the stimulated and control conditions for that subject. The iSP latency was defined by the onset, and the iSP duration was defined as the width of the iSP window, i.e. the time interval between the onset and the offset of the iSP. The total area of the rectified and averaged EMG was calculated by integrating the signal in the iSP window. The area of the iSP was determined by dividing the total area of the stimulated trial data by the total area of the non-stimulated trial data and multiplying by 100.

When a facilitation was observed before the iSP, we also analyzed its onset, offset and percentage of facilitation in a manner similar to the iSP analysis described above, but with the signal rising above the baseline rather than going below. The EMG signal used in the analysis was rectified and averaged across 30 trials and the mean and SD of a 200ms baseline prior to stimulation was determined. The onset of facilitation was defined as the time point when the EMG increased 1 SD above the baseline mean, and the offset was the time at which the EMG rebounded above to the mean plus 1 SD. The total area of the rectified and averaged EMG was calculated by integrating the signal in the window

defined by the onset and offset. The % of facilitation was determined by dividing the total area of the stimulated trials data by the total area of the non-stimulated trials data, and multiplying by 100.

#### *Paired Pulse and CMEP*

Peak-to-peak amplitudes of conditioned and unconditioned MEP (test MEP) were measured for each trial. The average amplitude of the 10 MEPs from conditioned trials was then expressed relative average amplitude of the 10 MEPs from test trials to determine the percentage of facilitation or inhibition. The following formula was used:

% inhibition or facilitation = *(mean amplitude of conditioned MEP / mean amplitude of unconditioned MEP) X 100*

The same formula was used to calculate the percentage of facilitation or inhibition for the CMEP.

All values are expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM).

### **Statistics**

#### *Ipsilateral silent period*

In order to compare iSP latency, duration and percentage across the muscles, repeated measures mixed model analyses were used. In all the analysis, muscle type was set as repeated measures indicator, with compound symmetry for the covariance structure. This structure was used instead of the unstructured type to reduce the number of estimated parameters, due to small sample size. Muscle type was entered as a fixed effect factor to determine if the outcome differed across the three types, and post-hoc analyses were conducted to determine which muscle types were different. To control for multiple testing in the post-hoc analysis, sequential Bonferroni corrections and Bonferroni corrections were used in the generalized linear model and mixed models, respectively.

### *ES L1 stabilizing/agonist*

A Student's paired t-test was performed to compare percentage of facilitation evoked by ipsilateral stimulation when ES L1 was a stabilizing versus an agonist muscle.

To determine if there was a difference in terms of mean EMG between right and left L1 muscles stabilizing or agonist, a repeated measures ANOVA across the four measures (right stabilization, left stabilization, right agonist, left agonist) was conducted to determine if they differed one from each other. Bonferroni-corrected pairwise comparisons were then analyzed post-hoc to determine which measures was significantly different.

### *CMEP*

One sample t-tests were conducted on for each of the two interstimulus intervals (10ms and 36ms) to determine if the percentage of facilitation differed significantly from 100% on average, i.e. to test if the conditioned CMEP was significantly inhibited or facilitated compare to the unconditioned CMEP.

### *Paired pulse*

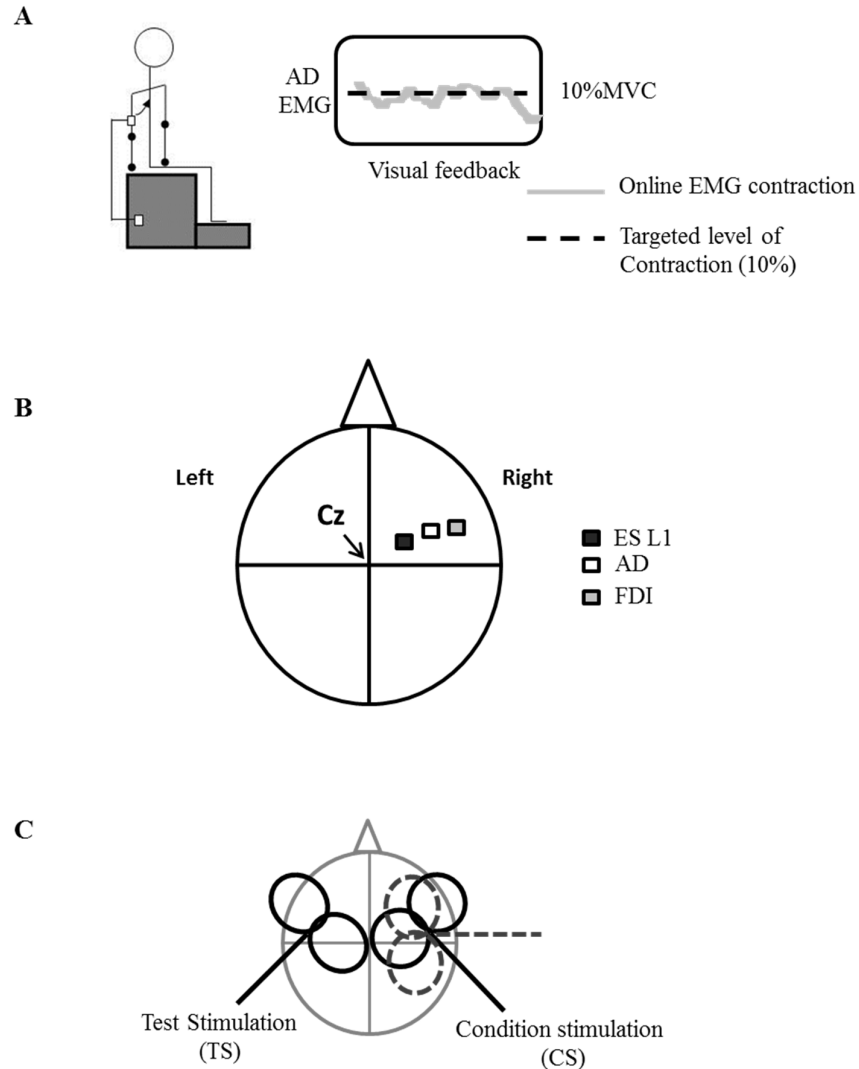
A repeated measures ANOVA, with interstimulus interval set as the repeated measures indicator, was conducted for each muscle type separately to determine if the percentage of facilitation within a given muscle differed from one interstimulus interval to the other. Also, post-hoc analysis were conducted to test whether or not there was interhemispheric inhibition or facilitation at each time point, which were corrected for multiple testing using Bonferroni.

Statistical significance was set  $\alpha=0.05$ . All analyses were conducted using SPSS version 20.0 (SPSS Inc, USA) for Windows (Microsoft Corporation, USA).

## **Results**

### **Characteristics of the ipsilateral stimulation**

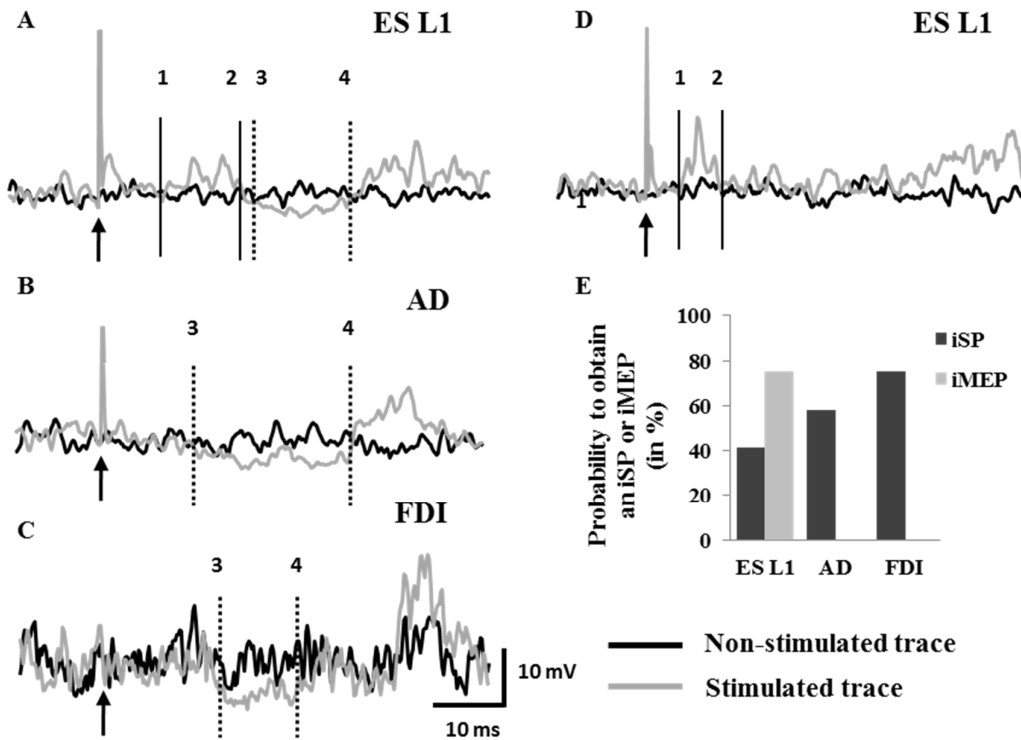
For each subject, latero-medial (LM; positive values to the right) and antero-posterior (AP; negative values in front of Cz) locations of the hotspot in relation to the vertex were determined for each muscle. Values for ESL1 were  $2.5 \pm 0.4$ cm LM and  $-1.3 \pm 0.3$ cm AP; for AD:  $4.1 \pm 0.3$ cm LM and  $-1.9 \pm 0.4$ cm AP; and for FDI :  $6.5 \pm 0.4$ cm LM and  $-2 \pm 0.3$ cm AP as illustrated on Fig. 1B. Over the 12 subjects tested, active motor threshold (aMT) was found to be  $79 \pm 3\%$  of maximum stimulator output for ES L1,  $48 \pm 2\%$  for AD and  $38 \pm 2\%$  for FDI.



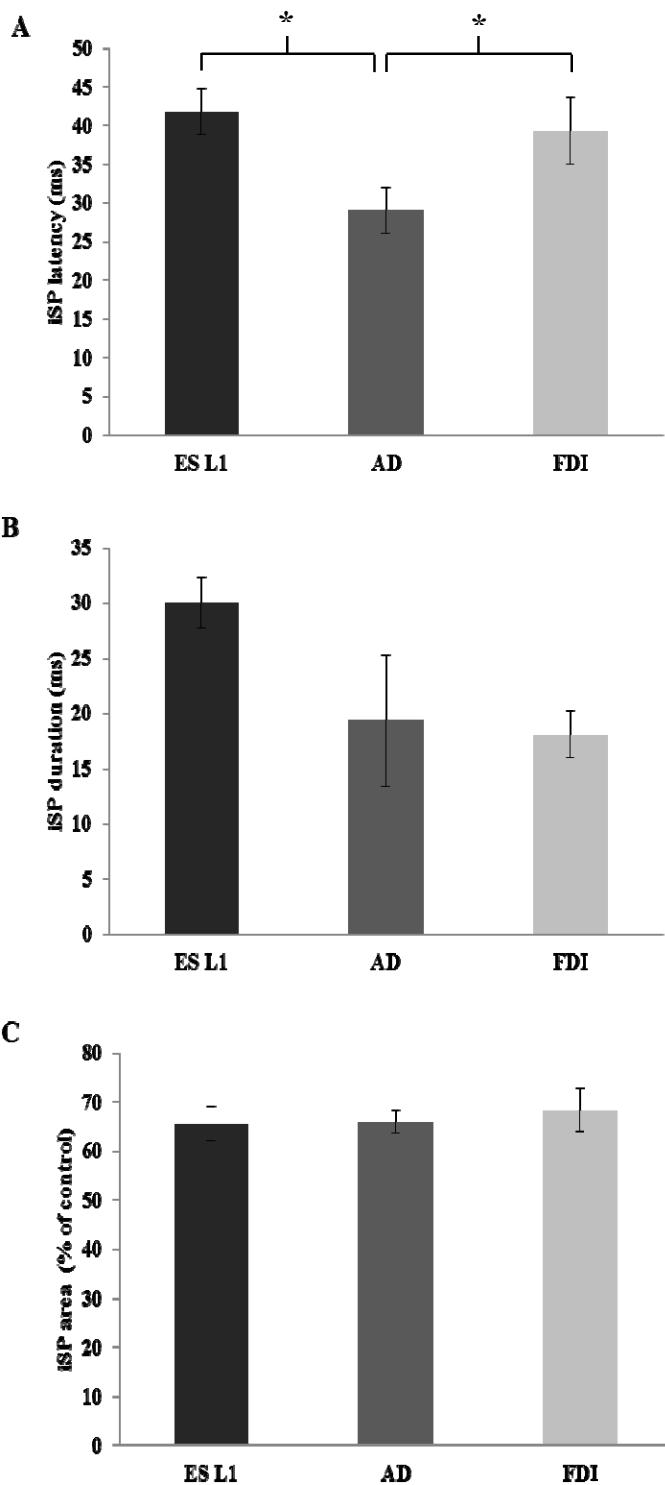
**Figure 1: Experimental setup.** A; Example of the isometric shoulder flexion task where subjects were instructed to perform a contraction with the right AD at 10% MVC. Visual display of online rectified and smooth AD EMG was presented to all subjects during testing so they could maintain the level of contraction throughout the experiment. The left upper limb was at rest. B; Schematic representation of the average hotspot used to evoke an iSP in each muscle. C; Diagram showing the position of the coil for paired pulse experiments. The solid line represents handle of the coil during assessment of DA and FDI, which was oriented at 45 degrees for both coils used for test and conditioned stimuli. The dotted line represents the handle of the coil used for conditioning stimulation of ES L1: the handle was oriented at 90 degrees, due to close proximity of the coils during these acquisitions.

### **Induction of ipsilateral silent period and ipsilateral motor evoked potential**

TMS was applied over the right motor cortex at 1.3 times the aMT. In Figure 2A, ipsilateral stimulation of the ES L1 representation induced a short latency facilitation (EMG between the two solid lines), which was followed by an iSP (between the two dashed lines) in a representative subject. In the same subject, ipsilateral stimulation over the cortical representations of AD (Fig. 2B) and FDI (Fig. 2C) induced an iSP with no prior facilitation. This pattern was observed in the majority of subjects: out of the 12 subjects tested, iSPs were clearly elicited in 5 subjects in right ES L1 (41.6%), 7 subjects in right AD (58.3%) and 9 subjects in right FDI (75%), (Fig. 2E). Three parameters were compared between iSP elicited in ES L1, AD and FDI: the latency, duration and area (% of inhibition compare to background EMG). Mixed model statistical analysis showed that the mean latency of iSP in AD ( $29.1 \pm 3\text{ms}$ ) was significantly shorter than the latency of iSP in FDI ( $39.4 \pm 2.9$ ;  $p=0.028$ ) and ES L1 ( $41.8 \pm 4.4$ ;  $p=0.024$ ) (Fig 3A). . No significant difference was found between iSP mean duration (Fig. 3B) and area (Fig. 3C) in the three muscles.. Ipsilateral TMS also induced a short latency facilitation (ipsilateral MEP; iMEP) in 9 subjects in ES L1 but could not induce iMEP in any of the other muscles tested (Fig.2D). More precisely, four patterns of responses were observed in ES L1. In 5 subjects the stimulation evoked only an iMEP (Fig 2E), in 4 subjects the iMEP was followed by an iSP (Fig. 2A), in 1 subject only an iSP was evoked and 2 subjects did not show any responses. On average, the latency of the ipsilateral MEP evoked was  $14.8 \pm 1.4\text{ms}$  (range from 10 to 23ms), the mean duration was  $18.1 \pm 3.1\text{ms}$  and mean percentage of facilitation compared to background EMG was  $201.8 \pm 17.8\%$ . Thus, ipsilateral cortical stimulation evoked only a iSP in distal and proximal muscle and both facilitation and iSP in axial ES L1 muscle.



**Figure 2: Ipsilateral responses induced by right motor cortex stimulation in ES L1, AD and FDI.** A, B, C; raw EMG data of a representative subject shows response to TMS (stimulation=black arrow) of right motor cortex, recorded in ipsilateral ES L1 (A), AD (B) and FDI (C). Solid cursors 1 and 2 represent onset and offset of iMEP. Dashed cursors 3 and 4 represent the onset and offset of iSP. D; in another subject raw EMG data, shows that only iMEP -without iSP- can be evoked in ES L1 by ipsilateral TMS stimulation. E; group data (n=12) show the probability of evoking an iSP or iMEP in each muscle, after ipsilateral TMS. \* p<0.05



**Figure 3: Comparison of iSP between right ESL1, AD and FDI.** Histograms comparing iSP latency (A), duration (B) and area (C) between the three muscles tested. \*  $p < 0.05$

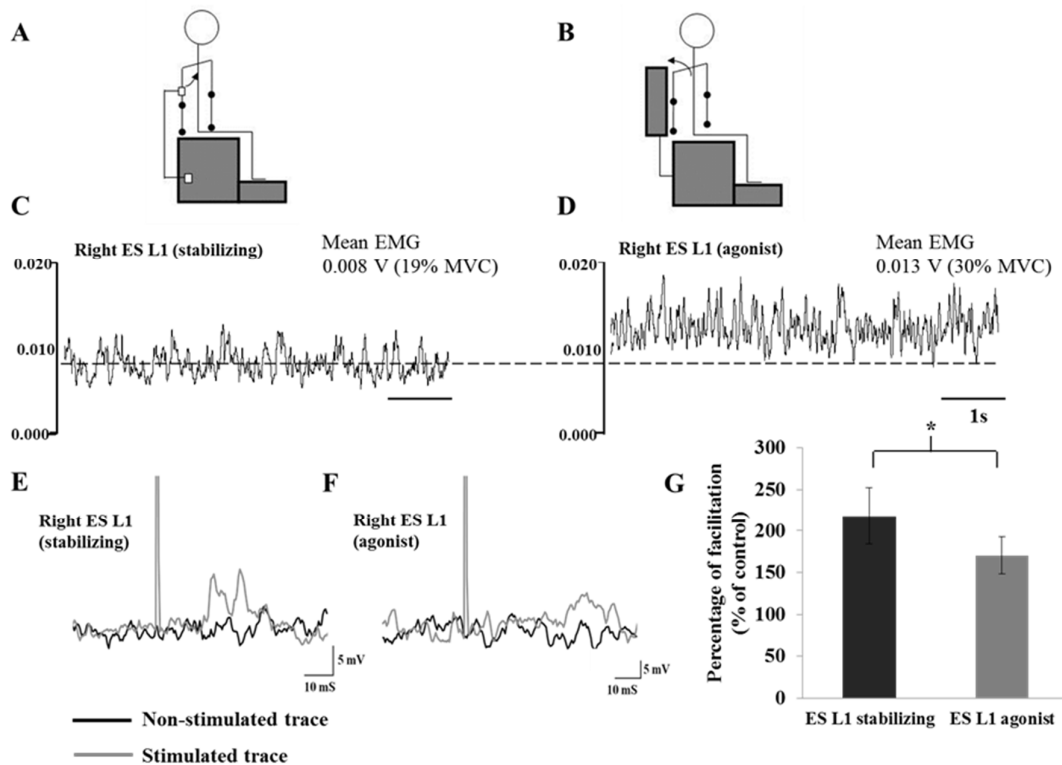


### **Amplitude of iMEP in ES L1 decreases during trunk extension**

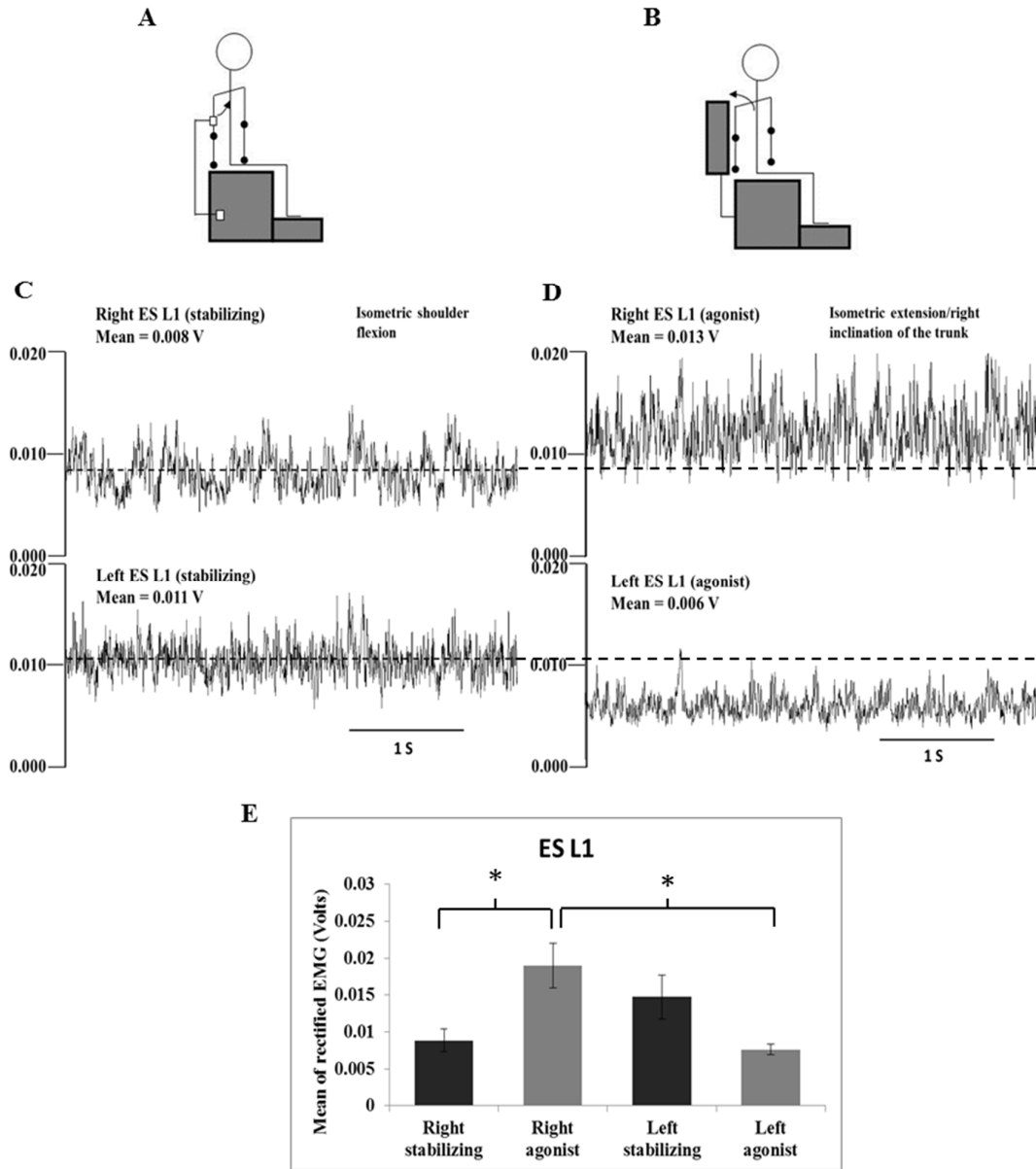
In the previous set of experiment ES L1 act as a stabilizing muscle during the shoulder flexion. To determine if the iMEP was more easily induced in ES L1 due to its role in stabilizing the trunk, compared to AD and FDI which were agonist of their respective tasks, ipsilateral stimulation of right motor cortex was applied when right ES L1 was an agonist. Eight subjects were asked to perform a combined isometric right inclination/trunk extension and to maintain a contraction level of 30% of MVC for ES L1. Stimulation of right motor cortex at 1.3 times aMT was given at the hotspot for activation of left ES L1, either during right inclination/extension or isometric shoulder flexion. Figure 4A-F shows data from a representative subject. During the shoulder flexion task (Fig. 4A), EMG activity of right ES L1 corresponded to basal level of activation to 19 % MVC (Fig. 4C). A clear facilitation could be induced by the stimulation (Fig. 4E). During isometric right inclination/extension, (Fig. 4B) EMG activity of right ES L1 increased to 30 %MVC as right ES L1 was now the agonist of the movement (Fig. 4D). No facilitation could be seen for that subject after stimulation of right motor cortex (Fig. 4F). These results are representative of the group data, where the facilitation observed during isometric shoulder flexion ( $218 \pm 34\%$ ) is decreased significantly during right inclination/extension of the trunk ( $170.3 \pm 22.5\%$ ;  $p=0.041$ ) (Fig. 4G). Thus these data show that the level of facilitation evoked by ipsilateral cortex stimulation is depending on the role of ES L1 muscle during the task.

Figure 5 shows comparison of background EMG activation of right and left ES L1 during shoulder flexion (Fig. 5A-task A) and right inclinasion/extension (Fig. 5B-task B). As observed on raw EMG from a representative subject, there was co-activation of right and left ES L1 during task A (Fig. 5C) and left ES L1 is slightly more activated than right ES

L1 (0.011V vs 0.008V). However there was no significant difference between activation level of left and right ES L1 during shoulder flexion (Fig. 5E). During task B, right ES L1 is more activated than left ES L1 and right ES L1 during task A. Group data (Fig. 5E) shows that right ES L1 agonist (task B) is significantly more activated than its left homologue ( $p=0.031$ ) and is also more activated than right ES L1 during its stabilizing function (task A) ( $p=0.026$ ). These data confirm that left and right ES L1 are activated at the same level during the shoulder flexion (stabilizing function) and that during trunk extension, the agonist of the movement, the right ES L1, is more contracted than the left muscle.



**Figure 4: Comparison of response induced by ipsilateral TMS in ES L1 during two different tasks.** A, B; Experimental set-up representing isometric shoulder flexion (A) and isometric right inclination/extension of the trunk (B); C,D; raw background EMG data in a representative subject, corresponding to the two tasks assessed in A and B, dashed line correspond to mean EMG of right ES L1 during isometric shoulder flexion; E,F; Motor responses induced by ipsilateral TMS in right ES L1 during the two tasks G; Histogram showing group data (n=8) of facilitation (iMEP) induced during tasks A (dark grey) and task B (light grey), respectively. \*  $p < 0.05$



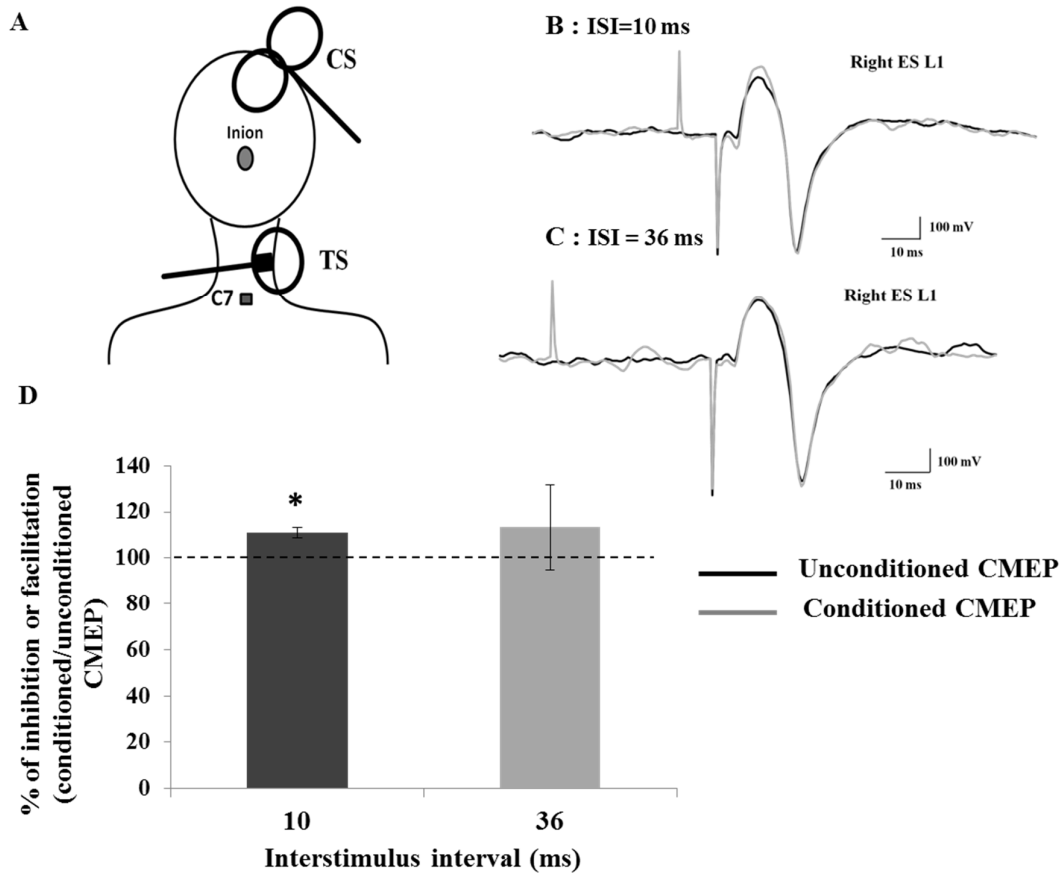
**Figure 5: Comparison of background EMG activation of ES L1 during two different tasks.** A, B; experimental set-up representing isometric shoulder flexion (A) and isometric extension/right inclination of the trunk (B); C,D; raw background EMG of right and left ES L1 in a representative subject performing task A (ES L1 stabilizing) or B (ES L1 agonist), dashed line represent mean EMG; E; comparison of mean EMG activation (n=8) between right and left ES L1 during task A (stabilizing-dark grey) and task B (agonist-light grey). \*p<0.05

### **Potential pathways responsible of iMEP and iSP in ES L1**

To investigate the possibility that the iMEP and iSP observed in ES L1 could be mediated by subcortical changes (notably by direct activation of the ipsilateral corticospinal tract) and not through intracortical mechanisms (such as interhemispheric inhibition), the effect of ipsilateral TMS on the amplitude of CMEPs evoked in ES L1 D was tested. To induce activation of the corticospinal pathways at the cervicomedullary junction, we placed the coil 2cm right and downward from theinion (see methods) and moved the coil over the vertebral column until a clear evoked potential was observed in the right ES L1. The average location of the coil for all subjects was at 8 cm below and 3.5 cm right of theinion, at the level of the C5 process (Fig. 6A). This position was thus mainly over the right cervical spine, and could activate the corticospinal tracts and produce reliable evoked potentials in right ES L1. Furthermore, as the coil was positioned rostrally to the thoracic and lumbar vertebrae, the magnetic stimulation does not activate ventral roots of ES L1, since these roots would be located more caudally along the spinal cord (at the thoracolumbar junction).

TMS over the right motor cortex induced a facilitation at a latency of  $14.8 \pm 1.4$ ms and lasting  $18 \pm 3.1$ ms and a iSP at a latency of  $41.8 \pm 4.4$ ms and lasting  $30.1 \pm 2.2$ ms. Therefore in a first experiment, the CMEP was induced at 10 ms after the conditioning stimulus over the right cortical hemisphere (5 subjects) to correspond to the time where iMEP was induced. Thus if there is change in the CMEP response induced at this delay, that would mean that subcortical mechanism contribute to generation of the facilitation. In a second experiment, CMEP was induced at 36 ms (4 subjects) after CS stimulus. . With this delay, the CMEP was induced in the middle part of the iSP, allow us to determine the site of activation for generation of iSP. A significant facilitation of the conditioned CMEP was observed at 10ms ( $111 \pm 2.4\%$ ;  $p=0.010$ ) (Fig. 6B and D). When the CS was given at

36ms, the CMEP was variable but was not inhibited and no significant changes were observed ( $113.3 \pm 18.6$ ;  $p=0.527$ ) (Fig. 6C and D). Occurrence of iMEP could thus be explained in part by changes in subcortical excitability, but iSP is likely to be caused by changes in intracortical excitability.

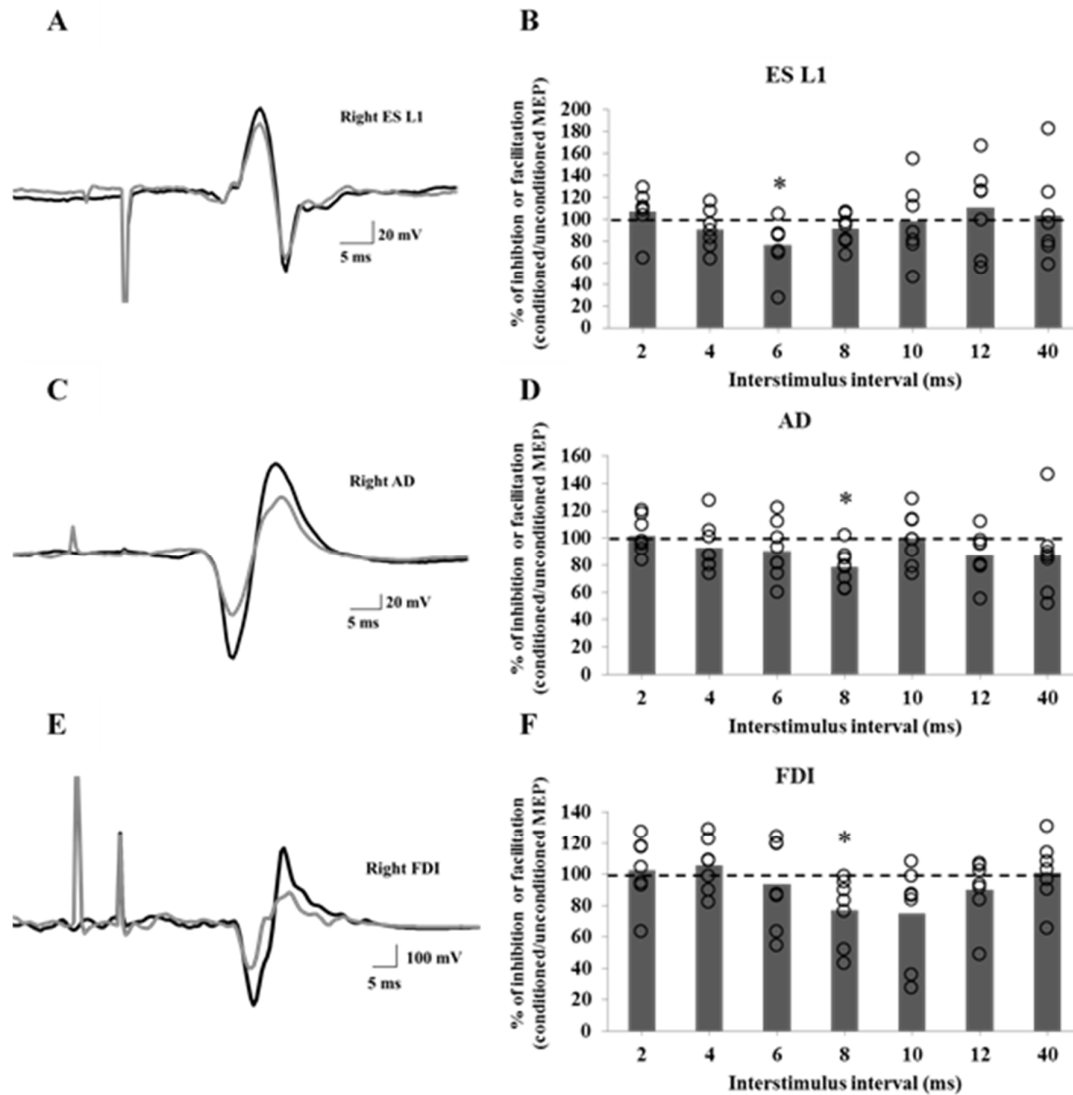


**Figure 6: Effect of ipsilateral cortical stimulation on CMEP elicited in right ES L1.**

A; experimental set up (CS = conditioned stimulus; TS = test stimulus; C7 = spinous process of C7 vertebrae). B,C; raw EMG data from a representative subject showing effect of ipsilateral stimulus on test CMEP response at ISI of 10 ms (B) and 36 ms (C). Black traces are unconditioned CMEP and grey traces conditioned CMEP. D; group data showing conditioned CMEP responses at 10 ms (black) (n=5) and at 36 ms (grey) (n=4). \* $p<0.05$

### **Assessment of transcallosal inhibition using the paired-pulse paradigm**

To further evaluate and characterize the nature of interhemispheric interactions between representations of ES L1, DA and FDI, a paired pulse paradigm was used. Interstimulus interval of 2,4,6,8,10,12 and 40ms were tested in 7 subjects for ES L1 and 8 subjects for AD. To compare interactions with a more distal muscle, interactions were also assessed in FDI in 7 subjects. IHI was observed in ES L1 at 4ms ( $90.9 \pm 6.8\%$ ), 6ms ( $76.4 \pm 9.2\%$ ) and 8ms ( $91.1 \pm 5.4\%$ ), reaching significance at ISI of 6ms ( $76.4 \pm 9.2\%$ ;  $p=0.043$ ; Fig. 7A and B). A trend to facilitation was present at an ISI of 12ms ( $110.6 \pm 15.2\%$ ) but did not reach significance ( $p=0.51$ ). In AD, the strongest inhibition was obtained at ISI of 8ms ( $78.2 \pm 6.7\%$ ;  $p=0.002$ ; Fig. 7 C and D). As expected from previous literature (Chen et al 2003, Harris-Love et al 2007), IHI was also observed in FDI, mainly at ISI of 8ms ( $76.8 \pm 8.1\%$ ) and 10ms ( $75.1 \pm 11.8\%$ ), reaching significance at 8ms ( $76.8 \pm 8.1\%$ ;  $p=0.029$ ; Fig. 7E and F). No facilitation was observed in AD and FDI at any of the ISI tested. Thus the paired pulse paradigm evidenced predominant interhemispheric inhibition between cortical representations of ES L1, DA and FDI.



**Figure 7: IHI revealed by the paired-pulse paradigm at different interstimulus intervals.**

A, C, E; superposition of test (black trace) and conditioned (grey trace) MEPs in one representative single subject in ES L1 at 6ms (A), AD at 8ms (C) and FDI at 10ms (E). B, D, F; group data showing the modulation of interhemispheric interactions with the different ISI used in ES L1, in AD and in FDI. Note the tendency to facilitation at 12 ms in ES L1. \* $p < 0.05$



## **Discussion**

In this study, we assessed interhemispheric interactions between cortical representations of ES L1 -an axial muscle-, of AD -a proximal muscle- and we compared these interactions to the ones of FDI- a distal muscle. The ipsilateral silent period (iSP) could be observed in all muscles tested. In contrast to other muscles, a facilitation (iMEP) often preceded the interhemispheric inhibition in ES L1. This facilitation was shown to be more prominent when ES L1 was acting as a stabilizing muscle than as an agonist.

We further investigated the nature of these interactions by assessing cervicomedullary motor evoked potentials (CMEPs) which are not affected by changes in cortical excitability and are sensitive to changes in subcortical excitability. Subcortically evoked CMEPs tested during the time at which the iMEP was present, were significantly facilitated whereas CMEPs elicited during iSP remained unchanged. This suggests that although the occurrence of iMEP may be due in part to direct spinal activation from the ipsilateral corticospinal tract (iCST) or to intrinsic spinal cord mechanisms, the iSP might be entirely due to intracortical inhibition.

To further characterize the nature of interhemispheric interactions between cortical representations of these three muscles, we used a paired-pulse paradigm and showed that IHI could be shown in all muscles, being more profound at 6 ms for ES L1 and 8 ms for AD and FDI. Tendency for facilitation could only be observed for ES L1 at 12 ms but was not statistically significant.

Together our data suggest a different pattern of reciprocal interaction between cortical representations of axial muscles compared to proximal and distal muscles. Only interhemispheric inhibition was evoked in AD and FDI while both facilitation and inhibition can be observed in muscles of the trunk. This facilitation could be the result of

activation of different pathway, a combination of interhemispheric interaction and/or direct descending activation from the ipsilateral corticospinal tract.

### **Possible neuronal mechanisms for induction of iMEP in axial muscles**

Our results showed that iMEP were induced only in the axial muscle (ES L1), in 75% of subjects and not in proximal and distal arm muscles. This is consistent with other studies reporting difficulty in evoking iMEP in distal and proximal muscles. In these studies, generation of iMEP in FDI required a high level of contraction of the target muscle (20% of MVC minimum, (Ziemann et al 1999)) and a higher TMS intensity than the one used to activate contralateral FDI (Chen et al 2003, Ziemann et al 1999). Furthermore, stimulation of right M1 produced ipsilateral excitatory responses in axial muscles (trapezius, pectoralis) during tonic co-contraction of right and left muscles while generation of iMEP in AD and biceps necessitated phasic bimanual contraction of homologous muscles (Bawa et al 2004). In back muscles (ES L4), Kuppuswamy et al (2008), reported induction of MEP in both right and left ES L4 by TMS at the vertex, during unilateral arm abduction. Moreover, comparison of ipsilateral responses evoked by TMS of left M1 in a trunk muscle (internal abdominis), AD and FDI also showed that iMEP was less frequent in arm muscles compared to trunk muscles (Strutton et al 2004). These differences in ipsilateral TMS-evoked responses between axial, proximal and distal muscles can be correlated with the difference in innervation of these muscles. Indeed, according to anatomical studies on primates, proximal and axial muscles receive bilateral corticospinal innervation while distal muscles are mostly controlled by the contralateral corticospinal tract (Brinkmans & Kuypers 1973). Thus, given these differences in cortical projections, the induction of iMEP in ES L1 and not in the other muscles suggests that the ipsilateral corticospinal tract may

mediate, at least in part, the change in excitability induced by ipsilateral stimulation of the cortical representation of ES L1 in M1.

Another possible pathway to mediate ipsilateral responses is the interhemispheric connections through the corpus callosum. Our data show that the conditioned CMEPs in right ES L1 were facilitated compared to the test CMEP, indicating a possible contribution from the ipsilateral corticospinal tract. However, as this facilitation was only of 11% and amplitude of iMEP corresponds to  $194.2 \pm 21.6\%$  of background EMG, it does not exclude the involvement of the transcallosal pathway in generation of the iMEP. An argument against a transcallosal pathway mediating ipsilateral responses comes from a study by Ziemman et al (1999). They showed that large iMEPs can be evoked in one patient with complete agenesis of the corpus callosum. However iMEPs in this patient may be mediated by different pathways than in normal subjects (Chen et al 2003) in compensation for the loss of callosal connections. Furthermore, the difference in latency between iMEP and cMEP (5.7ms) in FDI is consistent with interhemispheric facilitation observed in FDI when ISIs of 4 and 5ms are used in a paired pulse paradigm during bimanual tasks (Chen et al 2003, Hanajima et al 2001).

As the location of ES L1 representations are very close to the vertex, one could question whether the facilitation observed is due to current spread from ipsilateral to contralateral M1. Although we cannot exclude this possibility, our paired-pulse data suggest that it is not the case. If the iMEP was generated by current spread we could expect that IHF would be observed at all ISIs tested. However, we have shown that IHI can be induced at 4, 8 and significantly at 6ms between ES L1 cortical areas.

Lastly, other bilaterally organized pathways have been proposed to mediate ipsilateral excitatory responses like corticoreticulospinal or propriospinal pathways (Ziemman et al 1999). Studies on animals showed that corticospinal fibers send direct collateral

projections to the nuclei from which reticulospinal neurons originate. These projections come mainly from the areas of the motor cortex that control movements of proximal rather than distal parts of limbs (Keizer & Kuypers 1984, Keizer & Kuypers 1989). Furthermore, within the spinal cord, reticulospinal fibers terminate mainly on intermediate zone interneurons and medial motoneurons innervating axial and proximal limb muscles (Kuypers 1981). Outputs from medullary reticular formation have been demonstrated to have bilateral effects on limb muscles. In awake cats, repetitive microstimulation of the medullary reticular formation evoked at the same time flexion of ipsilateral forelimb and extension of contralateral forelimb (Drew & Rossignol 1990). In the monkey, Davidson and Buford (2004) showed that the reticulospinal tract can facilitate activity of flexors muscles (biceps and anterior deltoid) of the ipsilateral arm, during reaching movement. Furthermore, bilateral responses were observed in upper trapezius muscles, with prominent suppression of activity of ipsilateral trapezius and also a small number of large facilitation responses.

In humans, the reticulospinal tract has been less studied. However, some clinical studies have reported in patients, deficits in proximal musculature of arm and leg that could be related to damage of corticoreticular pathway (Freund & Hummelsheim 1985, Miyai et al 1999, Yeo et al 2013). Thus, regarding to its role in the bilateral control of proximal and axial muscles, this pathway may be an appropriate candidate to mediate ipsilateral facilitatory responses induced by TMS in ES L1.

### **The amplitude of iMEP change according to ES L1 function during the movement**

Presence of facilitation in ES L1 and not in AD or FDI may be related to the function of the muscles during the task. Evidence showed that trunk muscles including ES are involved in postural control during unilateral arm movement (Davey et al 2002). These

muscles are activated bilaterally to stabilize the trunk. Interhemispheric facilitation between ES L1 representations may act to enable symmetrical coordination of right and left ES L1 to support the trunk during the arm movement. When the right ES L1 is voluntarily activated during an extension/right inclination task, our results showed that the facilitation was significantly decreased. One hypothesis could be that this decrease of facilitation may be a mechanism to facilitate activation of the muscle involved in the task without mirroring activity of the other muscle. Our results support this hypothesis as they showing that during shoulder flexion, when the facilitation was induced in right ES L1, there was co-contraction of right and left ES L1. Conversely, the decreased of facilitation during extension/right inclination is associated with a more important activation of right ES L1 than left ES L1. These finding could corroborate studies in distal muscles which showed a greater interhemispheric inhibition between FDI representations during unilateral tasks of the hand when compared to bilateral tasks (Ferbart et al 1992, Perez & Cohen 2008). However in our results, we cannot rule out that the level of contraction (19% MVC in the shoulder flexion task versus 30% MVC in the back extension task) rather than the role of the muscle in the movement may influence the induction of facilitation in ES L1.

### **Possible neuronal mechanism for induction of iSP**

iSP is considered to reflect transcallosal inhibition between the two M1 since it is absent or delayed in patients with agenesis or surgical lesions of the corpus callosum (Meyer et al, 1995, 1998). In our study, iSP could be evoked in ES L1 and AD. As FDI is widely studied we used it to compare iSP obtained in proximal and axial muscles. The iSP observed in FDI had a similar latency to that reported by Chen et al 2003. When compared with other muscles, latency of iSP in FDI was similar to that obtained in ES L1 but was longer than that obtained in AD. This could be explained by the distance needed for the input to reach

hand (FDI) and lower back muscles (ES L1) compared to a more proximal muscle (AD). It was also observed that ES L1 had a longer duration than the other muscles. Thus responses obtained in ES L1 were distinct as iSP was preceded by a facilitation and had a longer duration. To determine whether the iSP in ES L1 was induced by cortical or subcortical/corticospinal mechanisms, CMEP was assessed during the period of time corresponding to the iSP. No change was observed in the amplitude of the CMEP induced. This suggests that iSP is due to changes in cortical excitability and may be mediated by transcallosal pathways. These findings are in agreement with a study by Perez et al, (2014). They observed iSP in proximal muscles (biceps and triceps brachii) during bilateral and unilateral tasks. To test if this modulation of iSP was due to changes in cortical or subcortical excitability they elicited CMEP by electrical cervicomedullary junction stimulation, 25 to 35ms after the ipsilateral application of TMS, during iSP. They found no change in CMEP amplitude during bilateral or unilateral contraction, indicating that modulation of iSP area, according to the task is more likely due to cortical mechanisms.

### **Transcallosal inhibition could be further characterized by paired pulse**

To further investigate interhemispheric interactions, we used the paired pulse paradigm. IHI could be attributed to change at cortical level as strongly suggested by electrical and H-reflex stimulation. A magnetic CS applied to one motor cortex does not change the amplitude of responses to electrical test stimuli in the contralateral FDI. Moreover, the CS does not inhibit the test-H reflex evoked in ipsilateral forearm flexor muscles (Ferber et al 1992) and biceps brachii (Harris-Love et al 2007).

In our study, significant IHI was observed in AD and FDI at 8ms. This is consistent with previous work which showed deeper IHI in FDI at 8 and 10 ms (Harris-Love et al 2007). It has been proposed that the degree of IHI may vary according to the function of the muscle

rather than its anatomical position. In fact, IHI measured by the paired pulse paradigm was comparable between a distal (FDI) and proximal (biceps brachii) muscle but was deeper in these two muscles compared to IHI in the triceps brachii. According to the authors, this finding may emphasize the different function of triceps muscles which are more engaged in performing less precise and bilateral arm movement (Harris-Love et al, 2007).

In our study, we had expected more interhemispheric facilitation (IHF) between ES L1 cortical representations compared to AD and FDI, according to the function of this muscle as a stabilizing muscle during the task. However, we observed a significant IHI in ES L1 at 6ms in ES L1. This finding corroborates the results of a study by Matthews et al, (2013). Using paired pulse, they investigated interhemispheric connections between serratus anterior and trapezius representations, two muscles that stabilize the scapula during arm movement. PP was performed during unilateral or bilateral elevation of the scapula (scaption). A low level of IHI was obtained at 8ms between upper trapezius representations, even during the bilateral task. Compared to our study where IHI was evaluated in ES L1 during a unilateral arm flexion, in their study, IHI was assessed while the pairs of muscles are directly activated (agonist) during the scaption movement. This different task may explain that in our data, a tendency for interhemispheric facilitation was observed at 12 ms, whereas no facilitation was observed in their study, as the muscles were acting as agonists in both tasks. A more direct comparison using paired pulse during activation of ES L1 as an agonist or as a stabilizing muscle could help further understand the impact of the role of the muscles on the nature of interhemispheric interactions.

### **Acknowledgements**

The authors wish to thank Daniel Marineau for the help with the set-up and Anatol Feldman and Nicolas Turpin for help with induction of CMEP. This research was funded by a SMRRT (Sensorimotor Rehabilitation Research Team) scholarship to LJC, and NSERC (DB).



## References

- Alexander C, Miley R, Stynes S, Harrison PJ. 2007. Differential control of the scapulothoracic muscles in humans. *The Journal of physiology* 580: 777-86
- Bawa P, Hamm JD, Dhillon P, Gross PA. 2004. Bilateral responses of upper limb muscles to transcranial magnetic stimulation in human subjects. *Experimental brain research* 158: 385-90
- Belen'kii VE, Gurfinkel VS, Pal'tsev EI. 1967. [Control elements of voluntary movements]. *Biofizika* 12: 135-41
- Bergmark A. 1989. Stability of the lumbar spine. A study in mechanical engineering. *Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum* 230: 1-54
- Brinkman J, Kuypers HG. 1973. Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain : a journal of neurology* 96: 653-74
- Chen R, Yung D, Li JY. 2003. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *Journal of neurophysiology* 89: 1256-64
- Cirstea MC, Levin MF. 2000. Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain : a journal of neurology* 123 ( Pt 5): 940-53
- Colebatch JG, Gandevia SC. 1989. The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. *Brain : a journal of neurology* 112 ( Pt 3): 749-63
- Davey NJ, Lisle RM, Loxton-Edwards B, Nowicky AV, McGregor AH. 2002. Activation of back muscles during voluntary abduction of the contralateral arm in humans. *Spine* 27: 1355-60
- Davidson AG, Buford JA. 2004. Motor outputs from the primate reticular formation to shoulder muscles as revealed by stimulus-triggered averaging. *J Neurophysiol* 92: 83-95
- Dewald JP, Pope PS, Given JD, Buchanan TS, Rymer WZ. 1995. Abnormal muscle coactivation patterns during isometric torque generation at the elbow and shoulder in hemiparetic subjects. *Brain : a journal of neurology* 118 ( Pt 2): 495-510
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al. 2004. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115: 255-66
- Drew T, Rossignol S. 1990. Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol* 64: 767-81
- Duque J, Murase N, Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, et al. 2007. Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition. *Journal of cognitive neuroscience* 19: 204-13
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. 1992. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of physiology* 453: 525-46
- Freund HJ, Hummelsheim H. 1985. Lesions of premotor cortex in man. *Brain : a journal of neurology* 108 ( Pt 3): 697-733
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, et al. 2001. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *The Journal of physiology* 531: 849-59

- Harris-Love ML, Perez MA, Chen R, Cohen LG. 2007. Interhemispheric inhibition in distal and proximal arm representations in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 97: 2511-5
- Hubers A, Orekhov Y, Ziemann U. 2008. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *The European journal of neuroscience* 28: 364-71
- Jenny AB. 1979. Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *The Journal of comparative neurology* 188: 137-45
- Keizer K, Kuypers HG. 1984. Distribution of corticospinal neurons with collaterals to lower brain stem reticular formation in cat. *Experimental brain research* 54: 107-20
- Keizer K, Kuypers HG. 1989. Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Experimental brain*
- Kuypers HG. 1962. Corticospinal connections: postnatal development in the rhesus monkey. *Science (New York, N.Y.)* 138: 678-80
- Kuypers HG. 1981. Anatomy of the descending pathways. *Brookhart & Mountcastle 1981*: 597-666
- Lee WA, Buchanan TS, Rogers MW. 1987. Effects of arm acceleration and behavioral conditions on the organization of postural adjustments during arm flexion. *Experimental brain research* 66: 257-70
- Matthews D, Murtagh P, Risso A, Jones G, Alexander CM. 2013. Does interhemispheric communication relate to the bilateral function of muscles? A study of scapulothoracic muscles using transcranial magnetic stimulation. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 23: 1370-4
- Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. 1995. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain : a journal of neurology* 118 ( Pt 2): 429-40
- Michaelsen SM, Luta A, Roby-Brami A, Levin MF. 2001. Effect of trunk restraint on the recovery of reaching movements in hemiparetic patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 32: 1875-83
- Miyai I, Suzuki T, Kang J, Kubota K, Volpe BT. 1999. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 30: 1380-3
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology* 55: 400-9
- Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. 2009. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabilitation and neural repair* 23: 641-56
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113
- Palmer E, Ashby P. 1992. Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. *The Journal of physiology* 448: 397-412
- Perez MA, Butler JE, Taylor JL. 2014. Modulation of transcallosal inhibition by bilateral activation of agonist and antagonist proximal arm muscles. *J Neurophysiol* 111: 405-14

- Perez MA, Cohen LG. 2008. Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28: 5631-40
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, et al. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 91: 79-92
- Rouiller EM, Babalian A, Kazennikov O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M. 1994. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Experimental brain research* 102: 227-43
- Salerno A, Georgesco M. 1996. Interhemispheric facilitation and inhibition studied in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 101: 395-403
- Strutton PH, Beith ID, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ. 2004. Corticospinal activation of internal oblique muscles has a strong ipsilateral component and can be lateralised in man. *Experimental brain research* 158: 474-9
- Taylor JL. 2006. Stimulation at the cervicomedullary junction in human subjects. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 16: 215-23
- van der Knaap LJ, van der Ham IJ. 2011. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural brain research* 223: 211-21
- Yeo SS, Kim SH, Jang SH. 2013. Proximal weakness due to injury of the corticoreticular pathway in a patient with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 32: 665-9
- Ziemann U, Ishii K, Borgheresi A, Yaseen Z, Battaglia F, et al. 1999. Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *The Journal of physiology* 518 ( Pt 3): 895-906

## **Chapitre 3 : Résumé général et discussion**

### **3.1 Résumé des résultats**

Dans cette étude nous avons évalué les interactions interhémisphériques entre les représentations corticales d'un muscle axial l'ES L1 et proximal le DA et nous avons comparé ces interactions avec celles présentes entre les représentations du FDI, un muscle distal. Deux techniques de TMS ont été utilisées afin de comparer la nature des interactions interhémisphériques, la stimulation corticale ipsilatérale et la technique de l'impulsion pairée (PP). Etant donné l'implication différente des muscles du tronc dans le mouvement, et leur activation souvent bilatérale dans la participation du support postural nous avons émis l'hypothèse que leur contrôle interhémisphérique différencierait de celui des muscles proximaux et distaux. Nous nous attendions à observer une facilitation interhémisphérique plus importante entre les représentations des muscles axiaux afin de faciliter leur activation bilatérale lors de la flexion isométrique du bras droit. Davantage d'inhibition interhémisphérique serait au contraire attendue au niveau des aires corticales des muscles distaux et proximaux afin de faciliter le mouvement unilatéral.

Les résultats de la stimulation du cortex ipsilatéral montrent que :

Une période de silence ipsilatérale est évoquée dans l'ES L1, le DA et le FDI. Dans l'ES L1 uniquement, un MEP ipsilatéral représentant une facilitation est généré par la stimulation (75% des cas) et précède la période de silence. Quand le muscle ES L1 est activé comme agoniste primaire du mouvement lors de l'inclinaison droite/extension du tronc, une diminution de la facilitation induite par la TMS ipsilatérale est observée,

comparée aux réponses obtenues lorsque le muscle est stabilisateur lors du mouvement du bras.

La stimulation à la jonction cervico-médullaire a été utilisée afin d'identifier les voies participant à la génération des réponses iSP et iMEP par la stimulation du cortex ipsilatéral, dans l'ES L1. Ainsi les changements observés au niveau de la réponse CMEP conditionnée, lorsqu'elle est induite à la latence d'apparition du iMEP ou à la latence d'apparition de l'iSP, permettront de déterminer les mécanismes (corticaux ou sous-corticaux) impliqués dans la génération de ces deux réponses (Perez et al 2014, Taylor 2006).

Les résultats de la stimulation à la jonction cervico-médullaire conditionnée par la stimulation du cortex ipsilatéral montrent une facilitation du CMEP conditionné de 11%, lorsqu'il est induit au moment de l'apparition de l'iMEP. Lorsqu'il est évoqué au moment de l'apparition de l'iSP, l'amplitude du CMEP conditionné n'est pas modifiée par rapport à celle du CMEP test.

Les résultats de l'ISP et du CMEP suggèrent l'existence d'une inhibition interhémisphérique entre les représentations corticales des trois muscles étudiés, ainsi que la présence d'une facilitation dans les muscles axiaux, qui n'est pas observée dans les deux autres muscles. Ces résultats suggèrent que cette facilitation serait due en partie à des mécanismes sous-corticaux.

Les résultats de l'impulsion pairée indiquent que :

Dans l'ES L1, une inhibition interhémisphérique significative est observée à un délai entre les deux stimulations de 6 ms ( $76.4 \pm 9.2\%$ ). Le plus important niveau d'IHI pour le DA est obtenu à 8 ms d'intervalle interstimulus (ISI) ( $78.2 \pm 6.7\%$ ). Dans le FDI, une IHI significative est observée à 8 ms ( $76.8 \pm 8.1\%$ ). Ces résultats viennent confirmer

l'existence de voies interhémisphériques inhibitrices au niveau des muscles proximaux et axiaux. Contrairement à notre hypothèse de départ, le paradigme du PP ne met pas en évidence la présence d'interactions facilitatrices entre les représentations des ES L1. Seule une tendance à la facilitation est aussi observée dans l'ES L1 à 12 ms d'ISI, qui n'est pas observée dans le DA et FDI.

## **3.2 iMEP et iSP**

### **Mécanismes neuronaux de l'iMEP**

Des iMEPs ont été évoqués chez  $\frac{3}{4}$  des sujets testés dans l'ES L1. Aucun iMEP n'a été observé dans le DA et le FDI. La génération d'iMEPs dans les muscles de la main et du bras requiert un haut niveau de contraction du muscle cible et une forte intensité de stimulation. Avec un courant de stimulation se propageant dans la direction antéro-médiale (AM), Chen et collaborateurs (2003), ont rapporté l'induction de iMEPs chez seulement 4 sujets sur 10 dans le FDI avec un niveau de contraction à 50% du MVC et une intensité de stimulation variant de 1.25 à 2.25 fois le seuil moteur actif. Ziemman et collaborateurs (1999), ont estimé à 20% le niveau de contraction volontaire minimum pour l'obtention de MEPs dans le FDI ipsilatéral avec une intensité de stimulation maximale. Concernant les muscles proximaux, selon les résultats de l'étude de Bawa et collaborateurs (2004), les MEPs ipsilatéraux sont évoqués dans le biceps brachii et le deltoïde seulement durant la contraction bimanuelle phasique. Des réponses ipsilatérales peuvent en revanche être facilement évoquées dans le trapèze et le pectoral durant de faibles niveaux de contraction bimanuelle tonique.

Dans notre étude, les sujets effectuaient une contraction à 10% du MVC du muscle cible (DA ou FDI) et l'intensité de stimulation était de 1.3 fois l'aMT, ce qui pourrait être une raison expliquant l'absence de iMEPs dans les muscles de la main et du bras. Avec ces

mêmes paramètres de stimulation les iMEPs sont évoqués dans le muscle axial ES L1. Kuppuswamy et collaborateurs (2008), ont également rapporté l'induction de MEPs bilatéraux dans les ES L4 par la stimulation TMS directement sur le vertex lors de l'abduction unilatérale du bras. Ils ont montré que la latence des MEPs contralatéraux au bras contracté était significativement plus longue que la latence des MEPs ipsilatéraux. Étant donné que la vitesse dans la voie corticospinale ipsilatérale est plus lente que dans la voie corticospinale contralatérale (Bawa et al 2004, Berardelli et al 1991, Wassermann et al 1991) ceci suggère l'implication de deux voies distinctes dans la génération des réponses ipsilatérales (la voie ipsilatérale non-croisée et la voie contralatérale croisée).

Notamment les collatérales des axones corticomotoneuronaux pourraient en partie générer des réponses ipsilatérales excitatrices car dans notre étude il n'y a pas de différence significative entre la latence des iMEP et cMEP ce qui serait en faveur de l'implication d'une même voie pour la génération des réponses. En effet, contrairement aux muscles distaux, les muscles axiaux et bulbaires semblent avoir une commande commune de la voie corticospinale provenant d'un ou des deux hémisphères (Carr et al 1994).

#### La voie corticospinale ipsilatérale du cortex moteur droit

La possibilité que la voie ipsilatérale participe à la génération des réponses excitatrices ipsilatérales dans l'ES L1 est soutenue par la différence d'innervation des muscles distaux, proximaux et axiaux (Kuypers 1981). Des réponses ipsilatérales peuvent être évoquées par la TMS du cortex moteur droit dans le trapèze et le pectoral avec de faibles niveaux de contraction basale tonique bilatérale (Bawa et al 2004). Strutton et collaborateurs (2004), ont de plus montré que la TMS unilatérale du M1 gauche évoque des iMEPs dans les muscles du tronc (oblique interne) et que ces réponses sont plus facilement évoquées dans les muscles axiaux que dans les muscles proximaux (Deltoïde) et distaux (FDI). Cette

différence dans les réponses ipsilatérales évoquées par la TMS pourrait être corrélée avec la différence d'innervation de ces muscles. En effet, alors que les muscles distaux sont principalement innervés par la voie corticospinale contralatérale, les muscles proximaux et axiaux reçoivent des projections bilatérales, des voies corticospinales ipsi- et contralatérale. Ainsi, la génération d'iMEPs dans les muscles axiaux pourrait être la résultante de l'activation des projections corticospinales ipsilatérale du cortex moteur droit contactant les motoneurones des muscles axiaux de l'arrière du tronc. Une façon de tester la contribution de la voie ipsilatérale est d'induire un potentiel moteur évoqué provenant de la stimulation directe au niveau des axones de la voie corticospinale ipsilatérale (CMEP) et de conditionner la réponse obtenue avec la TMS ipsilatérale du cortex droit. Dans notre étude, la stimulation du cortex ipsilatéral 10 ms avant la stimulation à la jonction cervico-médullaire, augmente de 11% l'amplitude du CMEP dans le muscle ES L1 droit. La facilitation de la réponse CMEP induite par le stimulus conditionné indique donc que la voie ipsilatérale du M1 droit serait impliquée dans la génération de l'iMEP observé dans ES L1. Cette idée est supportée par le fait que de larges iMEPs ont été rapportés dans les muscles distaux chez un patient avec une agénésie complète du corps calleux (Ziemann et al 1996b). Cependant la faible facilitation (11%) évoquée laisse supposer que cette voie n'est pas la seule impliquée.

#### La voie réticulospinale

D'autres voies motrices, projetant bilatéralement, pourraient aussi participer à la génération des réponses facilitatrices, notamment la voie corticoréticulospinale (Ziemann et al 1999). Des études chez l'animal ont montré que les neurones corticospinaux envoient des projections collatérales directes vers les noyaux où prennent origine les neurones réticulospinaux. Ces projections proviennent principalement des régions du cortex moteur



qui contrôlent les mouvements des parties proximales plutôt que des parties distales des membres (Keizer & Kuypers 1984, Keizer & Kuypers 1989). De plus, dans la moelle épinière, les fibres réticulospinales se terminent essentiellement sur les interneurons de la zone intermédiaire et sur les motoneurons médiaux innervant les muscles proximaux et axiaux des membres (Kuypers 1981). Il a été montré que les efférences de la formation réticulée médullaire ont des effets bilatéraux sur les muscles des membres. Chez le chat non-anesthésié, la microstimulation de la formation réticulée médullaire évoque simultanément la flexion de la patte antérieure ipsilatérale et l'extension de la patte antérieure contralatérale (Drew & Rossignol 1990). Chez le singe, Davidson et Buford (2004), ont montré que la voie réticulospinale peut faciliter l'activité des muscles fléchisseurs (biceps et deltoïde) du bras ipsilatéral au cours du mouvement d'atteinte. Des réponses bilatérales sont aussi observées dans les trapèzes supérieurs avec une suppression prédominante de l'activité du trapèze ipsilatéral et aussi un petit nombre de larges réponses facilitatrices dans le même muscle.

Peu d'études ont été réalisées sur la voie réticulospinale chez l'humain. Cependant, certaines études cliniques ont rapporté chez des patients, la présence de déficits au niveau de la musculature proximale des bras et des jambes, qui pourraient être reliés à une atteinte de la voie corticoréticulaire (Freund & Hummelsheim 1985, Miyai et al 1999, Yeo et al 2013). Ainsi, compte tenu de son rôle dans le contrôle des muscles proximaux et axiaux, la voie réticulospinale pourrait être impliquée dans la génération des réponses ipsilatérales facilitatrices induite par la TMS dans ES L1.

#### La voie interhémisphérique (fibres transcalleuses)

Une des principales voies décrite dans la littérature comme participant à l'induction des réponses ipsilatérales est la voie interhémisphérique transitant par les fibres transcalleuses.

Cependant les arguments en faveur d'une contribution de cette voie concernent principalement la composante inhibitrice de la réponse ipsilatérale (iSP). Qu'en est-il de la facilitation observée dans l'ES L1 ? En observant les résultats de l'IHI (voir section paradigme de l'impulsion pairée) il apparaît qu'une tendance à la facilitation soit obtenue lorsqu'un délai de 12 ms entre les deux stimulations corticales est appliqué, mais aucune IHF n'a été observée entre les représentations des muscles DA et FDI à aucun des délais testés. Ces données suggèrent que des interactions interhémisphériques excitatrices pourraient être présentes en plus grand nombre entre les représentations des muscles ES L1. D'autres études seraient nécessaires pour approfondir cette observation.

Une des façons de tester si des interactions interhémisphériques facilitatrices sont présentes entre les représentations des muscles du tronc serait d'utiliser le paradigme de l'impulsion pairée (PP) en modifiant l'orientation du courant afin de générer différents types d'ondes (D, I1, I3). Hanajima et collaborateurs (2001), ont ainsi étudié avec la technique du PP, les effets transcalleux facilitateurs, sur les réponses préférentiellement induites par la génération des ondes D, I1 ou I3, dans le FDI. Le courant dirigé antérieurement active préférentiellement des ondes I1 alors que le courant dirigé postérieurement active des ondes I3 (Sakai et al, 1997). Ils ont ainsi montré que les réponses à un stimulus test peuvent être facilitées à de courts intervalles interstimulus (4-5 ms) (facilitation précoce). Cet effet n'est observé que si le stimulus test évoque des ondes I3 et que le courant utilisé pour induire le stimulus conditionné est dirigé médialement. À l'inverse, l'amplitude des réponses aux ondes D et I1 n'est pas augmentée par le stimulus conditionné à des ISI de 4 et 5 ms. En tenant compte de l'ISI auquel est généré la facilitation (4 ms) et du temps requis pour l'activation des neurones corticospinaux par les ondes I3, les auteurs ont conclu que la facilitation précoce de la réponse motrice conditionnée est compatible avec le temps

de conduction de l'influx à travers le corps calleux et serait médiée par la voie transcalleuse.

Dans notre étude cette même expérience pourrait être conduite afin de comparer l'amplitude des réponses conditionnées induite par les ondes I3 entre les trois muscles (FDI, DA et ES L1) afin de savoir si la facilitation serait induite de façon plus fréquente et à une plus grande amplitude dans les muscles axiaux, par rapport aux muscles distaux et proximaux.

De plus, il serait aussi intéressant de tester un protocole d'impulsion pairée sur un seul hémisphère afin d'évaluer la facilitation et l'inhibition intracorticale au niveau de la représentation corticale de ES L1. Il serait convenu, par exemple, de comparer les ISI auxquels sont induit la facilitation et l'inhibition dans ES L1, avec ce qui a été démontré dans le FDI (Kujirai et al 1993).

#### Rôle d'une facilitation interhémisphérique au niveau de la fonction

Si les iMEPs sont générés au niveau cortical, la présence de facilitation dans ES L1 et non dans les autres muscles testés comme agonistes (AD et FDI) pourrait être liée à la différence de fonction des muscles pendant la tâche. Les muscles ES L1 sont activés pendant des mouvements du membre supérieur tel que la flexion du bras (Aruin & Latash 1995, Belen'kii et al 1967, Friedli et al 1984, Zattara & Bouisset 1988) ou l'abduction de l'épaule (Davey et al 2002, Kuppuswamy et al 2008). Ainsi l'IHF entre les représentations des ES L1 pourrait agir pour permettre la coordination des ES droit et gauche pour supporter le tronc durant le mouvement de flexion du bras. Cette hypothèse est corroborée par les résultats de la stimulation du M1 ipsilatéral lors de l'extension du dos, qui montre une diminution significative de l'iMEP dans ES L1 droit lorsque le muscle est volontairement contracté au cours de la tâche. Cette diminution de la facilitation pourrait

être un mécanisme visant à faciliter l'activation unique du muscle ES L1 étant agoniste du mouvement, sans l'activité miroir de l'autre muscle. Des résultats similaires ont été démontrés dans les muscles de la main où une plus forte IHI a été observée entre les représentations du FDI pendant les tâches unilatérale comparé aux tâches bilatérales (Ferber et al 1992, Perez & Cohen 2008). Outre le rôle du muscle, il est possible que seul le niveau de contraction intervienne dans la modulation de l'iMEP (19% versus 30% MVC pendant la flexion du bras et l'extension unilatérale du dos).

### Propagation du courant

La localisation des aires corticales des muscles du tronc proche du vertex, soulève la possibilité que la facilitation ipsilatérale observée soit due simplement à la propagation du courant ('current spread') de l'hémisphère ipsilatéral vers l'hémisphère contralatéral. Cette interrogation est d'autant plus légitime que le seuil du courant TMS pour évoquer des MEPs dans ES L1 est plus fort que celui des autres muscles. Si la facilitation était due à une propagation du courant, nous nous attendions à observer une facilitation à tous les délais de stimulation. Or les données du PP indiquent que pour une même intensité de stimulation, une IHI peut être évoquée entre les représentations de ES L1 à 6 ms, ce qui signifie que la modulation de la réponse ipsilatérale dans ES L1 pourrait être dû à une activation de différents types de neurones intra et intercorticaux en fonction du délai de stimulation.

### **Mécanismes neuronaux pouvant sous-tendre la période de silence ipsilatérale**

La stimulation ipsilatérale du M1 à 1.3 fois le seuil moteur génère une iSP dans les 3 muscles. Bien que l'iSP a été induite dans un plus grand nombre de sujets au niveau du FDI que du DA ou de l'ES L1, cette probabilité n'est pas différente significativement.

Dans notre étude, la latence moyenne de l'iSP dans le FDI était de  $39.4 \pm 2.9$ , ce qui est en accord avec l'étude de Chen et collaborateurs (2003), qui rapportait une latence moyenne de l'iSP dans le FDI de  $36.9 \pm 7.7$  ms. Plusieurs voies ont été portées candidates dans la littérature pour expliquer la provenance des réponses ipsilatérales inhibitrices générées par la TMS. Une des voies principales implique les interactions interhémisphériques passant par le corps calleux et projetant sur le cortex moteur ipsilatéral (Chen et al 2003). L'iSP serait générée par le mécanisme suivant : lorsqu'une stimulation TMS est délivrée sur le cortex moteur ipsilatéral, à une intensité au-dessus du seuil de stimulation, celle-ci inhibe les neurones corticospinaux (déjà activés par la contraction volontaire du muscle ipsilatéral) du M1 de l'hémisphère non stimulé et produit une inhibition transcallosale de l'activité EMG du muscle ipsilatéral ciblé (Kobayashi & Pascual-Leone 2003). Plusieurs arguments sont en faveur d'un mécanisme interhémisphérique de la génération de l'iSP. Tout d'abord, chez les patients présentant une agénésie ou des lésions chirurgicales du corps calleux, l'iSP est absente ou retardée ce qui indique que celle-ci serait au moins en partie médiée par des fibres transitant par le corps calleux (Meyer et al 1995, Meyer et al 1998). Un moyen de tester si l'effet observé est dû à un changement de l'excitabilité corticale ou motoneuronale est de stimuler directement les voies corticospinales à la jonction cervico-médullaire. Les potentiels moteur cervico-médullaire (CMEPs) induits, proviennent de l'activation directe de l'axone des neurones corticospinaux et ne sont pas affectés par des changements dans l'excitabilité intracorticale. Dans leur étude de 2014, Perez et collaborateurs ont observé des modulations de l'iSP en fonction de la contraction unilatérale ou bilatérale des muscles agonistes versus antagonistes proximaux du bras. Afin de savoir si la modulation observée provenait de changements d'excitabilité corticale ou spinale, ils ont testé la stimulation cervico-médullaire. Les CMEPs ont été induits dans le milieu de l'iSP, dans le biceps et le triceps, durant la flexion/extension unilatérale ou

durant la contraction bilatérale des muscles agonistes et antagonistes. Aucune modification de l'amplitude du CMEP n'a été observée lorsqu'il est conditionné par la stimulation TMS dans aucune des conditions. Si la stimulation corticale de la voie ipsilatérale n'induit pas de changement de la réponse CMEP cela signifierait que la modulation de l'iSP observée serait principalement un mécanisme intracortical. Ces observations peuvent être corrélées à nos résultats qui ne montrent aucun changement de l'amplitude de la réponse CMEP conditionnée par la stimulation TMS du cortex droit 36 ms avant (dans la période de l'iSP).

### **3.3 Paradigme de l'impulsion pairée**

Pour le FDI, nos résultats indiquent une plus profonde inhibition interhémisphérique (IHI) à 8 ms et 10 ms d'ISI, significative à 8 ms. Ces résultats sont concordants avec les précédentes études qui ont observé une plus grande inhibition entre les représentations du FDI à 10 ms (Gerloff et al 1998) et à 8 et 10 ms (Harris-Love et al 2007). Plus généralement, un stimulus conditionné (CS) appliqué sur un des M1 réduit la taille du MEP produit par la stimulation test du M1 opposé, à des ISI de 6 à 30 ms (Ferber et al, 1992). Des études suggèrent que l'inhibition du MEP test se ferait au niveau cortical. Tout d'abord, la TMS est connue pour stimuler les cellules pyramidales de façon trans-synaptique, produisant en majorité des ondes corticospinales indirectes (ondes I-voir introduction). Ces ondes sont sujettes aux modulations de l'excitabilité corticale et donc possiblement aux interactions cortico-corticales inhibitrices provenant du corps calleux (Gerloff et al 1998). Dans le but d'identifier à quel niveau de l'axe corticospinal se produit l'IHI, Ferbert et collaborateurs (1992), ont testé l'effet d'un stimulus conditionné sur les réponses test évoquées par un stimulus électrique délivré sur l'hémisphère opposé, dans le FDI. La TES et la TMS activent les mêmes voies descendantes mais de manière différentes (voir introduction). En effet la TES activerait directement les neurones au niveau de leur

axones dans la substance blanche. Ainsi, si l'IHI est affectée par des changements d'excitabilité corticale, les réponses test induites par la TES ne devraient pas être modifiées par le CS au niveau du cortex. Leurs résultats indiquent que le stimulus conditionné n'induit aucune modification de l'amplitude pic-à-pic du MEP test induit par la TES, à des ISI de 7, 9, 15 ms. Pour ces mêmes délais, une forte diminution de la réponse test induite par la TMS était observée. Concernant les muscles de l'avant-bras, le CS n'induit pas d'inhibition du H-reflex test évoqué dans le fléchisseur de l'avant-bras ipsilatéral (Ferber et al 1992) et dans le biceps brachii (Harris-Love et al 2007) ce qui tend à confirmer que l'inhibition dans les muscles proximaux ne provient pas de changements d'excitabilité au niveau des motoneurones de la ME mais plutôt de changements au niveau cortical (voie transcallosale). Cependant d'autres sites sous-corticaux pourraient véhiculer l'IHI, comme montré par les travaux de Gerloff et collaborateurs (1998).

### **Implication des mécanismes sous-corticaux**

Un stimulus conditionné appliqué sur le M1 ipsilatéral induit une inhibition significative du MEP test dans le FDI droit au repos, à des ISI de 10, 20, 30 40 et 50 ms. L'IHI est plus importante à 10 ms ( $37.7 \pm 16.2\%$  du MEP non-conditionné). Si l'influence inhibitrice entre les M1 droit et gauche était uniquement transmise par le corps calleux, les réponses motrices évoquées par la stimulation à un niveau sous cortical, ne devraient pas être affectées par la stimulation du M1 droit. Afin de vérifier cette hypothèse, Gerloff et collaborateurs (1998), ont étudié l'effet d'un stimulus TMS ipsilatéral sur la réponse MEP évoquée par un stimulus électrique au niveau de la décussation pyramidale dans le FDI au repos ou préalablement contracté. Les MEPs sont significativement inhibés par le stimulus conditionné aussi bien dans le muscle au repos que lors de la contraction. Ces résultats

viennent supporter l'interprétation selon laquelle l'influence inhibitrice du M1 sur les réponses des muscles de la main ipsilatérale est aussi médiée au niveau sous-cortical et ne s'effectue pas uniquement au travers des connexions transcalleuses cortico-corticales.

### **Influence de la fonction du muscle sur l'inhibition interhémisphérique**

Le degré d'IHI varierait selon la fonction du muscle plutôt que de sa position anatomique. En effet, l'IHI mesurée par le paradigme du PP est comparable entre le FDI (distal) et le biceps brachii (proximal) mais est moins importante dans le triceps brachii comparé à ces deux muscles. Ces résultats pourraient mettre en exergue la fonction différente des muscles triceps qui sont plus sollicités lors de la performance de tâches moins précises et de mouvements bilatéraux du bras (Harris-Love et al 2007). Ainsi dans notre étude, nous nous attendions à observer une plus grande facilitation interhémisphérique dans les muscles ES L1 par rapport aux muscles distaux et proximaux, afin de permettre une coordination entre l'activation des ES L1 droit et gauche pour la fonction de stabilisation. Cependant, les résultats montrent une IHI significative à 6 ms et une tendance à la facilitation à 12 ms. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Matthews et collaborateurs, (2013) qui ont obtenu une IHI à 8 ms entre les représentations du trapèze supérieur, un muscle stabilisateur de l'omoplate. Aucune facilitation n'a été observée entre les représentations corticales de ce muscle, même lorsqu'un mouvement bilatéral d'élévation de l'omoplate était réalisé.

De plus dans notre étude, le délai de 6 ms auquel se produit l'IHI, pourrait être un argument en faveur d'une conduction interhémisphérique de l'influx inhibiteur. Si l'IHI est médiée par des projections transcalleuses, le délai de 6 ms pour obtenir un effet est en accord avec la position des représentations corticales de l'ES L1 par rapport au vertex (2.5



cm latéral en moyenne dans notre étude). De même, l'IHI entre les représentations du DA, qui sont plus éloignées du vertex que les représentations des ES, survient à un délai de 8 ms.

Les résultats du PP indiquent donc que le contrôle interhémisphérique des muscles axiaux ne différerait pas de celui des muscles proximaux et distaux étant donné qu'une IHI est observée dans les 3 muscles à plusieurs délais et que le maximum d'IHI observé pour chacun des muscles respectivement est similaire (ES L1 :  $76.4 \pm 9.2\%$  ; AD :  $78.2 \pm 6.7\%$  ; FDI :  $76.8 \pm 8.1\%$ ).

### **3.4 Limites de l'étude**

Alors que la plupart des travaux qui ont étudié l'activation des muscles ES L1 par la TMS le faisait lors d'un mouvement d'abduction du bras (Davey et al 2002, Kuppuswamy et al 2008) nous avons choisi ici d'étudier le contrôle interhémisphérique de ces muscles lors de la flexion isométrique de l'épaule. La flexion de l'épaule est une des phases du mouvement d'atteinte et de préhension qui est souvent altérée chez les patients victimes d'un AVC (Heller et al 1987, Sunderland et al 1989, Wade et al 1983). Une des limites de cette étude résiderait dans le fait que nous ayons choisit une contraction isométrique plutôt qu'un mouvement dynamique. La contraction isométrique n'entraîne pas de raccourcissement de la fibre musculaire et les mécanismes corticaux mis en jeu pendant cette contraction pourraient différer de ceux qui ont lieu pendant un mouvement dynamique. Dans la perspective de conduire cette même expérience chez les patients AVC, le choix de la contraction isométrique a été dicté par le fait qu'elle entraîne moins de fatigue chez le sujet. En effet lors d'expériences pilotes menées chez les patients, ceux-ci ont rapporté une fatigue après la performance de 10 mouvements de flexion dynamique. De plus, des expériences préliminaires conduites au laboratoire sur l'activation anticipatoire des

muscles du tronc (ES T8) au cours d'une flexion isométrique versus une flexion dynamique de l'épaule, ne montrent aucune différence dans le délai d'activation EMG de ces muscles entre le mouvement isométrique et dynamique ce qui indique donc que le mouvement isométrique serait tout aussi bien approprié que le mouvement dynamique (données non publiées).

Une autre limite à cette étude est le nombre de sujet. En particulier lors des expériences d'impulsion pairée ciblant ES L1, il nous a été difficile d'évoquer systématiquement un MEP test chez tous les sujets. Ainsi, alors que 10 sujets ont été recrutés pour cette partie de l'étude, l'expérience n'a pu être conduite que chez 7 sujets. Il aurait été important d'augmenter le nombre de participants afin notamment de voir si la facilitation observée à 12 ms dans ES L1 aurait pu être confirmée.

D'autres facteurs méthodologiques qui auraient pu influencer les interactions interhémisphériques incluent le niveau de contraction musculaire et l'intensité de stimulation (Perez et al 2014, Perez & Cohen 2008). Concernant le niveau de contraction, les sujets avaient pour instruction de maintenir un niveau de contraction à 10% du MVC et disposait pour cela d'un feedback visuel. De plus, des pauses étaient attribuées au milieu de chaque expérience pour éviter toute fatigue musculaire. La contraction a donc été contrôlée avec précision tout au long des expériences et il est de ce fait peu probable qu'elle ait eu un impact sur nos résultats. Les intensités de stimulation de 130% de l'aMT pour l'iSP et de 120% pour le TS et 130% pour le CS pour l'impulsion pairée, ont été choisies conformément à ce qui avait déjà été fait dans la littérature (Chen et al 2003, Harris Love et al 2007). Pour une même intensité de stimulation (1.3X le seuil), le fait d'obtenir une réponse différente dans ES L1 droit (iMEP et iSP) par rapport aux réponses obtenues dans le DA et le FDI, soutient que l'intensité de la stimulation n'est pas un facteur

affectant nos résultats. Toujours d'un point de vue méthodologique, pour les expériences d'impulsion pairée, pour chaque muscle, chaque délai (ISI) a été testé dans le même ordre à savoir 2, 4, 6, 8, 10, 12, 40 ms. Il aurait été intéressant de tester ces délais de façon randomisé afin de s'assurer que l'effet observé sur l'amplitude du MEP conditionné n'est pas dû à l'ordre de présentation des intervalles de stimulation.

Dans notre étude, l'activité du muscle ES L1 droit, ipsilatéral au mouvement de flexion isométrique de l'épaule a été étudié. Or la plupart des études rapportent une activité EMG plus importante dans le muscle ES contralatéral au mouvement du bras (Davey et al 2002, Kuppuswamy et al 2008). De ce fait il aurait été intéressant d'analyser aussi les modulations d'activité de l'ES L1 gauche en réponse à la stimulation ipsilatérale du M1 droit et lors du paradigme de l'impulsion pairée.

Des études ont suggéré que la contraction bilatérale versus unilatérale a un impact sur le degré d'inhibition interhémisphérique dans les muscles proximaux et distaux (Perez et al, 2014, Ferbert et al 1992). Une des hypothèses concernant le rôle de l'IHI chez le sujet sain est qu'elle permettrait de prévenir les mouvements miroirs lorsqu'un mouvement uni-manuel est réalisé, alors que l'excitation interhémisphérique entre les deux cortex moteurs pourrait promouvoir le contrôle synchronisé des deux mains pour la performance d'une tâche bi-manuelle (Aramaki et al 2006, Grefkes et al 2008, Maki et al 2008). Ainsi, un des points qui aurait pu être investigué dans cette étude est la modulation de l'iSP et de l'IHI dans l'ES L1 et le DA droit au cours de la flexion isométrique bilatérale et dans le FDI droit au cours de l'abduction bilatérale des index. Ainsi nous aurions pu voir si la probabilité d'obtenir une iSP ou un iMEP dans les 3 muscles varie en fonction d'une contraction bilatérale ou unilatérale. Si par exemple moins d'iSP avait été évoquée dans le DA et le FDI au cours d'une contraction bilatérale, cela aurait pu être un argument en

faveur d'une contribution de la voie interhémisphérique dans la génération de l'iSP, inhibition qui diminuerait lorsqu'une tâche bilatérale est effectuée.

### **3.5 Perspectives et implications cliniques**

Une prochaine étape à ces travaux serait l'étude de ces mêmes interactions chez les patients ayant eu un AVC et de les comparer avec nos résultats obtenus chez les sujets sains. Après un AVC une augmentation de l'excitabilité dans le cortex non lésé a été observée. Elle résulterait d'une diminution de l'inhibition interhémisphérique suite à la dégénérescence des fibres transcallosales, de l'hémisphère IL vers l'hémisphère CL. Cette perturbation de l'équilibre interhémisphérique a été corrélée à une faible récupération de la fonction motrice de la main parétique (Ward et al 2003 Wernhan et al 2003). L'hypothèse du déséquilibre interhémisphérique et son impact négatif sur le membre parétique est supporté par des études ayant rapporté que la stimulation inhibitrice du M1 CL par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) améliore la fonction motrice (Takeuchi et al 2005, Takeuchi et al 2008). Alors que l'augmentation d'activité de l'hémisphère CL a été associée à une mauvaise récupération de la fonction de la main, il y a peu d'information sur l'impact de ce changement d'activité sur les muscles plus proximaux du bras et les muscles axiaux.

Une hypothèse serait que l'activation du cortex CL observée après un AVC pourrait refléter une augmentation d'activité des aires corticales innervant les muscles axiaux, -à travers des changements d'excitabilité à la fois dans la voie corticospinale ipsilatérale et dans les connexions interhémisphériques- pour compenser la diminution d'innervation de ses muscles par la voie contralatérale. Lors de la stimulation TMS de l'hémisphère non atteint, les iMEPs sont plus facilement évoqués dans le trapèze chez les patients AVC que chez les sujets contrôles (73% vs 21%). De plus la présence de iMEPs a été associée à une

parésie moins sévère du trapèze suggérant que la facilitation de la voie ipsilatérale innervant les muscles du tronc après un AVC pourrait compenser la perte de fonction de ces muscles (Misawa et al 2008). De plus Fujiwara et collaborateurs (2001), ont investigué la relation entre les MEP obtenus dans les muscles du tronc et la fonction clinique de ses muscles chez les patients AVC. Ils ont montré qu'une augmentation des iMEP évoqués dans le muscle oblique externe par la stimulation de l'hémisphère CL, était associée à une meilleure récupération de la fonction du tronc.

De même qu'une augmentation de l'activation de la voie corticospinale ipsilatérale, notre hypothèse est qu'une plus grande facilitation interhémisphérique entre les représentations des muscles du tronc serait observée après un AVC. Si de tels changements sont observés, ils pourraient être bénéfiques à la récupération de la fonction du tronc et de la posture chez les patients ayant un AVC.

L'étude de la nature des interactions interhémisphériques après un AVC pourrait permettre de développer des stratégies notamment pour faciliter les interactions interhémisphériques au niveau du tronc ou de l'output du cortex moteur contralésionnel, chez les patients les plus sévèrement atteints, en utilisant la modulation de l'activité corticale par la rTMS par exemple.

## **Chapitre 4 : Conclusion générale**

Les muscles proximaux du bras et les muscles du tronc occupent un rôle important dans la réalisation des mouvements quotidiens effectués par le membre supérieur, cependant leur contrôle interhémisphérique a suscité jusqu'alors moins d'attention que celui des muscles distaux. Aussi, nous avons dans cette étude choisi d'examiner les interactions interhémisphériques entre les représentations corticales d'un muscle proximal du bras, le deltoïde antérieur, et les muscles érecteurs spinaux du tronc, au cours du mouvement de flexion isométrique de l'épaule, chez le sujet sain. Nous avons pour ce faire, utilisé deux techniques de stimulation magnétique transcrânienne. En plus de l'inhibition interhémisphérique démontrée entre les représentations des muscles distaux, proximaux et axiaux, nos résultats semblent indiquer une contribution de la voie corticospinale ipsilatérale du cortex moteur dans la génération de réponses de nature facilitatrices, réponses évoquées uniquement dans les muscles axiaux. D'autres études seront nécessaires pour mieux identifier la part de contribution de cette voie par rapport à la voie interhémisphérique dans l'induction des réponses facilitatrices. Cependant, ces données peuvent dès lors servir de base comparative pour l'évaluation de ces mêmes interactions chez les patients ayant subi un AVC, évaluation qui pourrait par exemple contribuer à mieux identifier l'impact d'un AVC sur l'activation des muscles du tronc lors d'un mouvement d'atteinte. La mise en évidence par la TMS de possibles changements survenant dans l'excitabilité des interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles axiaux chez les patients présentant des anomalies du mouvement impliquant le tronc, pourrait permettre de cibler de nouvelles approches thérapeutiques ou de mieux adapter les stratégies d'intervention existantes en fonction du degré de déficits et des besoins de chaque patients.

## Bibliographie

- Abbruzzese G, Trompetto C. 2002. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 19: 307-21
- Alexander C, Miley R, Stynes S, Harrison PJ. 2007. Differential control of the scapulothoracic muscles in humans. *The Journal of physiology* 580: 777-86
- Amassian VE, Cracco RQ. 1987. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 20: 148-55
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB. 1991. Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 43: 3-28
- Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. 1990. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 77: 390-401
- Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. 1987. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20: 74-93
- Aramaki Y, Honda M, Sadato N. 2006. Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 141: 2147-53
- Aruin AS, Latash ML. 1995. Directional specificity of postural muscles in feed-forward postural reactions during fast voluntary arm movements. *Experimental brain research* 103: 323-32
- Asanuma H. 1975. Recent developments in the study of the columnar arrangement of neurons within the motor cortex. *Physiological reviews* 55: 143-56
- Asanuma H, Rosen I. 1972. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Experimental brain research* 14: 243-56
- Asanuma H, Ward JE. 1971. Patterns of contraction of distal forelimb muscles produced by intracortical stimulation in cats. *Brain research* 27: 97-109
- Banich M. 1995. Interhemispheric processing : Theoretical considerations and empirical approaches. In Davidson, RJ and Hugdahl K, *Brain Asymmetry*, MIT Press, Cambridge, MA: 427-50
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-7
- Bawa P, Hamm JD, Dhillon P, Gross PA. 2004. Bilateral responses of upper limb muscles to transcranial magnetic stimulation in human subjects. *Experimental brain research* 158: 385-90
- Belen'kii VE, Gurfinkel VS, Pal'tsev EI. 1967. [Control elements of voluntary movements]. *Biofizika* 12: 135-41
- Belhaj-Saif A, Cheney PD. 2000. Plasticity in the distribution of the red nucleus output to forearm muscles after unilateral lesions of the pyramidal tract. *J Neurophysiol* 83: 3147-53

- Belhaj-Saif A, Karrer JH, Cheney PD. 1998. Distribution and characteristics of poststimulus effects in proximal and distal forelimb muscles from red nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 79: 1777-89
- Berardelli A, Priori A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M. 1991. Corticobulbar and corticospinal projections to neck muscle motoneurons in man. A functional study with magnetic and electric transcranial brain stimulation. *Experimental brain research* 87: 402-6
- Bergmark A. 1989. Stability of the lumbar spine. A study in mechanical engineering. *Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum* 230: 1-54
- Bernstein N. 1967. The coordination and regulation of movement. *Pergamon Press, London*
- Bloom JS, Hynd GW. 2005. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology review* 15: 59-71
- Boniface SJ, Schubert M, Mills KR. 1994. Suppression and long latency excitation of single spinal motoneurons by transcranial magnetic stimulation in health, multiple sclerosis, and stroke. *Muscle & nerve* 17: 642-6
- Borojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. 1996. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *Journal of the neurological sciences* 144: 160-70
- Bouisset S, Zattara M. 1987. Biomechanical study of the programming of anticipatory postural adjustments associated with voluntary movement. *Journal of biomechanics* 20: 735-42
- Brinkman J, Kuypers HG. 1973. Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain : a journal of neurology* 96: 653-74
- Buch ER, Mars RB, Boorman ED, Rushworth MF. 2010. A network centered on ventral premotor cortex exerts both facilitatory and inhibitory control over primary motor cortex during action reprogramming. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30: 1395-401
- Buford JA. 1996. A preliminary description of movement-related and preparatory activity in primate reticular formation *J Jpn Physical Ther Assn* 23: 456-66
- Butefisch CM, Kleiser R, Korber B, Muller K, Wittsack HJ, et al. 2005. Recruitment of contralesional motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. *Neurology* 64: 1067-9
- Buys EJ, Lemon RN, Mantel GW, Muir RB. 1986. Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurones in the conscious monkey. *The Journal of physiology* 381: 529-49
- Carr LJ, Harrison LM, Stephens JA. 1994. Evidence for bilateral innervation of certain homologous motoneurone pools in man. *The Journal of physiology* 475: 217-27
- Chen R, Yung D, Li JY. 2003. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89: 1256-64
- Cirstea MC, Levin MF. 2000. Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain : a journal of neurology* 123 ( Pt 5): 940-53
- Cirstea MC, Mitnitski AB, Feldman AG, Levin MF. 2003. Interjoint coordination dynamics during reaching in stroke. *Experimental brain research* 151: 289-300
- Clarke JM, Zaidel E. 1994. Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization. *Behavioural brain research* 64: 185-202



- Clough JF, Kernell D, Phillips CG. 1968. The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm. *The Journal of physiology* 198: 145-66
- Colebatch JG, Gandevia SC. 1989. The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. *Brain : a journal of neurology* 112 ( Pt 3): 749-63
- Colebatch JG, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. 1990. Cortical outflow to proximal arm muscles in man. *Brain : a journal of neurology* 113 ( Pt 6): 1843-56
- Cracco RQ, Cracco JB, Maccabee PJ, Amassian VE. 1999. Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. *Journal of neuroscience methods* 86: 209-19
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. 2002. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *The Journal of physiology* 543: 317-26
- Davey NJ, Lisle RM, Loxton-Edwards B, Nowicky AV, McGregor AH. 2002. Activation of back muscles during voluntary abduction of the contralateral arm in humans. *Spine* 27: 1355-60
- Davidson AG, Buford JA. 2004. Motor outputs from the primate reticular formation to shoulder muscles as revealed by stimulus-triggered averaging. *J Neurophysiol* 92: 83-95
- Davidson AG, Buford JA. 2006. Bilateral actions of the reticulospinal tract on arm and shoulder muscles in the monkey: stimulus triggered averaging. *Experimental brain research* 173: 25-39
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, et al. 1989. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *The Journal of physiology* 412: 449-73
- Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD. 1987. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neuroscience letters* 75: 101-6
- Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. 2013. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature neuroscience* 16: 838-44
- Dewald JP, Beer RF. 2001. Abnormal joint torque patterns in the paretic upper limb of subjects with hemiparesis. *Muscle & nerve* 24: 273-83
- Dewald JP, Pope PS, Given JD, Buchanan TS, Rymer WZ. 1995. Abnormal muscle coactivation patterns during isometric torque generation at the elbow and shoulder in hemiparetic subjects. *Brain : a journal of neurology* 118 ( Pt 2): 495-510
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al. 2004. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115: 255-66
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, et al. 1999. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Experimental brain research* 124: 520-4
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, et al. 1998a. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 109: 397-401

- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, et al. 1998b. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *The Journal of physiology* 508 ( Pt 2): 625-33
- Dickstein R, Shefi S, Marcovitz E, Villa Y. 2004. Anticipatory postural adjustment in selected trunk muscles in post stroke hemiparetic patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 85: 261-7
- Dobkin BH. 2005. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *The New England journal of medicine* 352: 1677-84
- Donoghue JP, Leibovic S, Sanes JN. 1992. Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Experimental brain research* 89: 1-19
- Drew T. 1991. Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J Neurophysiol* 66: 919-38
- Drew T, Dubuc R, Rossignol S. 1986. Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J Neurophysiol* 55: 375-401
- Drew T, Rossignol S. 1990. Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol* 64: 767-81
- Dum RP, Strick PL. 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 11: 667-89
- Dum RP, Strick PL. 2002. Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & behavior* 77: 677-82
- Dum RP, Strick PL. 2005. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25: 1375-86
- Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. 2005a. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *NeuroImage* 28: 940-6
- Duque J, Mazzocchio R, Dambrosia J, Murase N, Olivier E, Cohen LG. 2005b. Kinematically specific interhemispheric inhibition operating in the process of generation of a voluntary movement. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 15: 588-93
- Duque J, Murase N, Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, et al. 2007. Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition. *Journal of cognitive neuroscience* 19: 204-13
- Ellis MD, Acosta AM, Yao J, Dewald JP. 2007. Position-dependent torque coupling and associated muscle activation in the hemiparetic upper extremity. *Experimental brain research* 176: 594-602
- Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. 1990. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40: 666-70
- Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M, Lopez-Trigo J. 1998. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 29: 1854-9
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. 1992. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of physiology* 453: 525-46

- Fetz EE, Cheney PD. 1980. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* 44: 751-72
- Freund HJ, Hummelsheim H. 1985. Lesions of premotor cortex in man. *Brain : a journal of neurology* 108 ( Pt 3): 697-733
- Friedli WG, Cohen L, Hallett M, Stanhope S, Simon SR. 1988. Postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements. II. Biomechanical analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51: 232-43
- Friedli WG, Hallett M, Simon SR. 1984. Postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements 1. Electromyographic data. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 47: 611-22
- Fujiwara T, Sonoda S, Okajima Y, Chino N. 2001. The relationships between trunk function and the findings of transcranial magnetic stimulation among patients with stroke. *Journal of rehabilitation medicine* 33: 249-55
- Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, et al. 2006. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain : a journal of neurology* 129: 791-808
- Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. 1998. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *The Journal of physiology* 510 ( Pt 1): 249-59
- Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. 2003. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *The Journal of physiology* 551: 563-73
- Gould HJ, 3rd, Cusick CG, Pons TP, Kaas JH. 1986. The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *The Journal of comparative neurology* 247: 297-325
- Grefkes C, Eickhoff SB, Nowak DA, Dafotakis M, Fink GR. 2008. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *NeuroImage* 41: 1382-94
- Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB. 1998. Survival and functional status 20 or more years after first stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 29: 793-7
- Hakim AM, Silver F, Hodgson C. 1998. Organized stroke care: A new era in stroke prevention and treatment. *Canadian Medical Association Journal* 159(6 SUPPL):S1
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, et al. 2001. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *The Journal of physiology* 531: 849-59
- Harris-Love ML, Perez MA, Chen R, Cohen LG. 2007. Interhemispheric inhibition in distal and proximal arm representations in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 97: 2511-5
- Heart&Stroke Foundation.  
<http://www.heartandstroke.com/site/c.ikIQLcMWJtE/b.3483991/k.34A8/Statistics.htm#stroke>.
- Heffner RS, Masterton RB. 1983. The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain, behavior and evolution* 23: 165-83

- Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. 1987. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 50: 714-9
- Hodges P, Cresswell A, Thorstensson A. 1999. Preparatory trunk motion accompanies rapid upper limb movement. *Experimental brain research* 124: 69-79
- Hodges PW, Richardson CA. 1996. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain. A motor control evaluation of transversus abdominis. *Spine* 21: 2640-50
- Horak FB, Esselman P, Anderson ME, Lynch MK. 1984. The effects of movement velocity, mass displaced, and task certainty on associated postural adjustments made by normal and hemiplegic individuals. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 47: 1020-8
- Hubers A, Orekhov Y, Ziemann U. 2008. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *The European journal of neuroscience* 28: 364-71
- Illert M, Lundberg A, Tanaka R. 1976. Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 1. Pyramidal effects on motoneurons. *Experimental brain research* 26: 509-19
- Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. 1975. Projections of pyramidal tract cells to alpha-motoneurons innervating hind-limb muscles in the monkey. *The Journal of physiology* 249: 637-67
- Jeannerod M. 1988. The neural and behavioral organization of goal-directed movements. *Oxford University Press, New York*
- Jenny AB. 1979. Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *The Journal of comparative neurology* 188: 137-45
- Kaminski TR, Bock C, Gentile AM. 1995. The coordination between trunk and arm motion during pointing movements. *Experimental brain research* 106: 457-66
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. 2001. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112: 250-8
- Kasser RJ, Cheney PD. 1985. Characteristics of corticomotoneuronal postspike facilitation and reciprocal suppression of EMG activity in the monkey. *J Neurophysiol* 53: 959-78
- Keizer K, Kuypers HG. 1984. Distribution of corticospinal neurons with collaterals to lower brain stem reticular formation in cat. *Experimental brain research* 54: 107-20
- Keizer K, Kuypers HG. 1989. Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Experimental brain research* 74: 311-8
- Kennedy PR. 1990. Corticospinal, rubrospinal and rubro-olivary projections: a unifying hypothesis. *Trends in neurosciences* 13: 474-9
- Kernell D, Chien-Ping WU. 1967. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *The Journal of physiology* 191: 653-72
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet. Neurology* 2: 145-56
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, et al. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology* 471: 501-19

- Kukaswadia S, Wagle-Shukla A, Morgante F, Gunraj C, Chen R. 2005. Interactions between long latency afferent inhibition and interhemispheric inhibitions in the human motor cortex. *The Journal of physiology* 563: 915-24
- Kuppuswamy A, Catley M, King NK, Strutton PH, Davey NJ, Ellaway PH. 2008. Cortical control of erector spinae muscles during arm abduction in humans. *Gait & posture* 27: 478-84
- Kuypers HG. 1962. Corticospinal connections: postnatal development in the rhesus monkey. *Science (New York, N.Y.)* 138: 678-80
- Kuypers HG. 1981. Anatomy of the descending pathways. *Brookhart & Mountcastle 1981*: 597-666
- Kuypers HG, Ugolini G. 1990. Viruses as transneuronal tracers. *Trends in neurosciences* 13: 71-5
- Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. 2003. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 34: 2181-6
- Lacquaniti F, Soechting JF. 1982. Coordination of arm and wrist motion during a reaching task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2: 399-408
- Lawrence DG, Kuypers HG. 1968a. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain : a journal of neurology* 91: 1-14
- Lawrence DG, Kuypers HG. 1968b. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain : a journal of neurology* 91: 15-36
- Lee WA. 1980. Anticipatory control of postural and task muscles during rapid arm flexion. *Journal of motor behavior* 12: 185-96
- Lee WA, Buchanan TS, Rogers MW. 1987. Effects of arm acceleration and behavioral conditions on the organization of postural adjustments during arm flexion. *Experimental brain research* 66: 257-70
- Lemon RN. 2008. Descending pathways in motor control. *Annual review of neuroscience* 31: 195-218
- Levin MF, Kleim JA, Wolf SL. 2009. What do motor "recovery" and "compensation" mean in patients following stroke? *Neurorehabilitation and neural repair* 23: 313-9
- Levin MF, Michaelsen SM, Cirstea CM, Roby-Brami A. 2002. Use of the trunk for reaching targets placed within and beyond the reach in adult hemiparesis. *Experimental brain research* 143: 171-80
- Liepert J, Hamzei F, Weiller C. 2000. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle & nerve* 23: 1761-3
- Liu CN, Chambers WW. 1964. AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE CORTICO-SPINAL SYSTEM IN THE MONKEY (MACACA MULATTA). THE SPINAL PATHWAYS AND PRETERMINAL DISTRIBUTION OF DEGENERATING FIBERS FOLLOWING DISCRETE LESIONS OF THE PRE- AND POSTCENTRAL GYRI AND BULBAR PYRAMID. *The Journal of comparative neurology* 123: 257-83
- Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. 2006. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26: 6096-102

- Maki Y, Wong KF, Sugiura M, Ozaki T, Sadato N. 2008. Asymmetric control mechanisms of bimanual coordination: an application of directed connectivity analysis to kinematic and functional MRI data. *NeuroImage* 42: 1295-304
- Massion J. 1992. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Progress in neurobiology* 38: 35-56
- Matsuyama K, Mori F, Nakajima K, Drew T, Aoki M, Mori S. 2004. Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. *Progress in brain research* 143: 239-49
- Matsuyama K, Takakusaki K, Nakajima K, Mori S. 1997. Multi-segmental innervation of single pontine reticulospinal axons in the cervico-thoracic region of the cat: anterograde PHA-L tracing study. *The Journal of comparative neurology* 377: 234-50
- Matthews D, Murtagh P, Risso A, Jones G, Alexander CM. 2013. Does interhemispheric communication relate to the bilateral function of muscles? A study of scapulothoracic muscles using transcranial magnetic stimulation. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 23: 1370-4
- McKiernan BJ, Marcario JK, Karrer JH, Cheney PD. 1998. Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J Neurophysiol* 80: 1961-80
- Merton PA, Morton HB. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227
- Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. 1995. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain : a journal of neurology* 118 ( Pt 2): 429-40
- Meyer BU, Roricht S, Woiciechowsky C. 1998. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Annals of neurology* 43: 360-9
- Michaelsen SM, Jacobs S, Roby-Brami A, Levin MF. 2004. Compensation for distal impairments of grasping in adults with hemiparesis. *Experimental brain research* 157: 162-73
- Michaelsen SM, Luta A, Roby-Brami A, Levin MF. 2001. Effect of trunk restraint on the recovery of reaching movements in hemiparetic patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 32: 1875-83
- Misawa S, Kuwabara S, Matsuda S, Honma K, Ono J, Hattori T. 2008. The ipsilateral cortico-spinal tract is activated after hemiparetic stroke. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 15: 706-11
- Miyai I, Suzuki T, Kang J, Kubota K, Volpe BT. 1999. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 30: 1380-3
- Muakkassa KF, Strick PL. 1979. Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain research* 177: 176-82
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology* 55: 400-9
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. 1996. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neuroscience letters* 210: 45-8

- Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. 1994. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 75: 394-8
- Nathan PW, Smith MC. 1955. Long descending tracts in man. I. Review of present knowledge. *Brain : a journal of neurology* 78: 248-303
- Netz J, Lammers T, Homberg V. 1997. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain : a journal of neurology* 120 ( Pt 9): 1579-86
- Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. 2009. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabilitation and neural repair* 23: 641-56
- Nudo RJ, Milliken GW. 1996. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 75: 2144-9
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. 1996. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16: 785-807
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113
- Palmer E, Ashby P. 1992. Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. *The Journal of physiology* 448: 397-412
- Palmer E, Downes L, Ashby P. 1996. Associated postural adjustments are impaired by a lesion of the cortex. *Neurology* 46: 471-5
- Pascual-Leone A, Wassermann EM, Rothwell J, Puri J. 2001. Handbook of transcranial magnetic stimulation *London Arnold Press*
- Patton HD, Amassian VE. 1954. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17: 345-63
- Penfield W, Boldrey E. 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain: A Journal of Neurology* 60: 389-443
- Penfield W, Rasmussen T. 1950. The cerebral cortex of man. *New York : MacMillan*
- Penfield W, Welch K. 1951. The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *A.M.A. archives of neurology and psychiatry* 66: 289-317
- Perez MA, Butler JE, Taylor JL. 2014. Modulation of transcallosal inhibition by bilateral activation of agonist and antagonist proximal arm muscles. *J Neurophysiol* 111: 405-14
- Perez MA, Cohen LG. 2008. Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *J Neurosci* 28: 5631-40
- Porter R. 1985. The corticomotoneuronal component of the pyramidal tract: corticomotoneuronal connections and functions in primates. *Brain research* 357: 1-26
- Public Health Agency of Canada. 2011c. Tracking Heart Disease and Stroke in Canada-Stroke Highlights 2011.
- Ralston DD, Ralston HJ, 3rd. 1985. The terminations of corticospinal tract axons in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology* 242: 325-37
- Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, et al. 1995. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology* 45: 919-24

- Rathelot JA, Strick PL. 2006. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103: 8257-62
- Rathelot JA, Strick PL. 2009. Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106: 918-23
- Ridding MC, Rothwell JC. 2007. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature reviews. Neuroscience* 8: 559-67
- Roby-Brami A, Feydy A, Combeaud M, Biryukova EV, Bussel B, Levin MF. 2003a. Motor compensation and recovery for reaching in stroke patients. *Acta neurologica Scandinavica* 107: 369-81
- Roby-Brami A, Fuchs S, Mokhtari M, Bussel B. 1997. Reaching and grasping strategies in hemiparetic patients. *Motor Control* 1: 72-91
- Roby-Brami A, Jacobs S, Bennis N, Levin MF. 2003b. Hand orientation for grasping and arm joint rotation patterns in healthy subjects and hemiparetic stroke patients. *Brain research* 969: 217-29
- Rogers MW, Kukulka CG, Soderberg GL. 1987. Postural adjustments preceding rapid arm movements in parkinsonian subjects. *Neuroscience letters* 75: 246-51
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, et al. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 91: 79-92
- Rossini PM, Rossi S. 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 68: 484-8
- Rossini PM, Rossini L, Ferreri F. 2010. Brain-behavior relations: transcranial magnetic stimulation: a review. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* 29: 84-95
- Rouiller EM, Babalian A, Kazennikov O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M. 1994. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Experimental brain research* 102: 227-43
- Rudiak D, Marg E. 1994. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 93: 358-71
- Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I. 1997. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Experimental brain research* 113: 24-32
- Salerno A, Georgesco M. 1996. Interhemispheric facilitation and inhibition studied in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 101: 395-403
- Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S. 1995. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science (New York, N.Y.)* 268: 1775-7
- Schepens B, Drew T. 2003. Strategies for the integration of posture and movement during reaching in the cat. *J Neurophysiol* 90: 3066-86
- Schieber MH, Hibbard LS. 1993. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science (New York, N.Y.)* 261: 489-92
- Schwerin S, Dewald JP, Haztl M, Jovanovich S, Nickeas M, MacKinnon C. 2008. Ipsilateral versus contralateral cortical motor projections to a shoulder adductor in



- chronic hemiparetic stroke: implications for the expression of arm synergies. *Experimental brain research* 185: 509-19
- Sessle BJ, Wiesendanger M. 1982. Structural and functional definition of the motor cortex in the monkey (*Macaca fascicularis*). *The Journal of physiology* 323: 245-65
- Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, et al. 2002. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain : a journal of neurology* 125: 1896-907
- Shinoda Y, Yokota J, Futami T. 1981. Divergent projection of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey. *Neuroscience letters* 23: 7-12
- Siebner HR, Rothwell J. 2003. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Experimental brain research* 148: 1-16
- Silva CC, Silva A, Sousa A, Pinheiro AR, Bourlinova C, et al. 2014. Co-activation of upper limb muscles during reaching in post-stroke subjects: an analysis of the contralesional and ipsilesional limbs. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 24: 731-8
- Soechting JF, Lacquaniti F. 1981. Invariant characteristics of a pointing movement in man. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1: 710-20
- Sohn YH, Jung HY, Kaelin-Lang A, Hallett M. 2003. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Experimental brain research* 148: 176-85
- Statistics Canada. December 2012. Canada Health Measures Survey – Cholesterol levels of Canadians
- Stedman A, Davey NJ, Ellaway PH. 1998. Facilitation of human first dorsal interosseous muscle responses to transcranial magnetic stimulation during voluntary contraction of the contralateral homonymous muscle. *Muscle & nerve* 21: 1033-9
- Stoney SD, Jr., Thompson WD, Asanuma H. 1968. Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: effective extent of stimulating current. *J Neurophysiol* 31: 659-69
- Strutton PH, Beith ID, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ. 2004. Corticospinal activation of internal oblique muscles has a strong ipsilateral component and can be lateralised in man. *Experimental brain research* 158: 474-9
- Sunderland A, Tinson D, Bradley L, Hewer RL. 1989. Arm function after stroke. An evaluation of grip strength as a measure of recovery and a prognostic indicator. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 52: 1267-72
- Swinnen SP. 2002. Intermanual coordination: from behavioural principles to neural-network interactions. *Nature reviews. Neuroscience* 3: 348-59
- Takechi U, Matsunaga K, Nakanishi R, Yamanaga H, Murayama N, et al. 2014. Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 125: 2055-69
- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. 2005. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 36: 2681-6
- Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. 2008. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation

- enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *Journal of rehabilitation medicine* 40: 298-303
- Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. 2006. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117: 1641-59
- Taylor JL. 2006. Stimulation at the cervicomedullary junction in human subjects. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 16: 215-23
- Terao Y, Ugawa Y. 2002. Basic mechanisms of TMS. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 19: 322-43
- Thielscher A, Kammer T. 2004. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115: 1697-708
- Turton A, Wroe S, Trepte N, Fraser C, Lemon RN. 1996. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 101: 316-28
- Ugawa Y, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. 1991. Percutaneous electrical stimulation of corticospinal pathways at the level of the pyramidal decussation in humans. *Annals of neurology* 29: 418-27
- Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. 1994. Magnetic stimulation of corticospinal pathways at the foramen magnum level in humans. *Annals of neurology* 36: 618-24
- Ustinova KI, Goussev VM, Balasubramaniam R, Leven MF. 2004. Disruption of coordination between arm, trunk, and center of pressure displacement in patients with hemiparesis. *Motor Control* 8: 139-59
- Valero-Cabre A, Pascual-Leone A, Coubard OA. 2011. [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. *Revue neurologique* 167: 291-316
- van der Fits IB, Klip AW, van Eykern LA, Hadders-Algra M. 1998. Postural adjustments accompanying fast pointing movements in standing, sitting and lying adults. *Experimental brain research* 120: 202-16
- van der Knaap LJ, van der Ham IJ. 2011. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural brain research* 223: 211-21
- van Kordelaar J, van Wegen EE, Nijland RH, de Groot JH, Meskers CG, et al. 2012. Assessing longitudinal change in coordination of the paretic upper limb using on-site 3-dimensional kinematic measurements. *Physical therapy* 92: 142-51
- Verheyden G, Nieuwboer A, Van de Winckel A, De Weerd W. 2007. Clinical tools to measure trunk performance after stroke: a systematic review of the literature. *Clinical rehabilitation* 21: 387-94
- Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. 1983. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 46: 521-4
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. 2003. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain : a journal of neurology* 126: 1430-48
- Ward NS, Frackowiak RS. 2006. The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury. *Journal of physiology, Paris* 99: 425-36

- Wassermann EM, Fuhr P, Cohen LG, Hallett M. 1991. Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology* 41: 1795-9
- Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. 2003. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Annals of neurology* 54: 464-72
- Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, et al. 1994. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 93: 138-46
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. 1999. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *The Journal of physiology* 517 ( Pt 2): 591-7
- Winzeler-Mercay U, Mudie H. 2002. The nature of the effects of stroke on trunk flexor and extensor muscles during work and at rest. *Disability and rehabilitation* 24: 875-86
- Woolsey C, Settlage P, Meyer D, Sencer W, Hamuy T, Travis A. 1952. Patterns of localization in precentral and ``supplementary`` motor areas and their relation to the concept of the premotor area. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Mental. Dis.* 30: 238-64
- Yang HW, Lemon RN. 2003. An electron microscopic examination of the corticospinal projection to the cervical spinal cord in the rat: lack of evidence for cortico-motoneuronal synapses. *Experimental brain research* 149: 458-69
- Yang N, Zhang M, Huang C, Jin D. 2002. Synergic analysis of upper limb target-reaching movements. *Journal of biomechanics* 35: 739-46
- Yazgan MY, Wexler BE, Kinsbourne M, Peterson B, Leckman JF. 1995. Functional significance of individual variations in callosal area. *Neuropsychologia* 33: 769-79
- Yeo SS, Kim SH, Jang SH. 2013. Proximal weakness due to injury of the corticoreticular pathway in a patient with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 32: 665-9
- Zattara M, Bouisset S. 1988. Posturo-kinetic organisation during the early phase of voluntary upper limb movement. 1. Normal subjects. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51: 956-65
- Ziemann U. 2003. Pharmacology of TMS. *Supplements to Clinical neurophysiology* 56: 226-31
- Ziemann U, Ishii K, Borgheresi A, Yaseen Z, Battaglia F, et al. 1999. Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *The Journal of physiology* 518 ( Pt 3): 895-906
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. 1996a. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Experimental brain research* 109: 127-35
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. 1996b. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of physiology* 496 ( Pt 3): 873-81

# Annexe 1 : Licence Nature Publishing Group

14/7/2015

Rightslink Printable License

## NATURE PUBLISHING GROUP LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 14, 2015

---

This is a License Agreement between Loyda Jean ("You") and Nature Publishing Group ("Nature Publishing Group") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Nature Publishing Group, and the payment terms and conditions.

**All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.**

License Number	3667820480435
License date	Jul 14, 2015
Licensed content publisher	Nature Publishing Group
Licensed content publication	Nature Reviews Neuroscience
Licensed content title	Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation?
Licensed content author	Michael C. Ridding and John C. Rothwell
Licensed content date	Jul 1, 2007
Volume number	8
Issue number	7
Type of Use	reuse in a dissertation / thesis
Requestor type	academic/educational
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
High-res required	no
Figures	Box 1 : What TMS stimulates in the brain (Fig a, b) Fig 1 : Responses to single pulse TMS (Fig 1a, 1b)
Author of this NPG article	no
Your reference number	None
Title of your thesis / dissertation	Étude des interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles de l'épaule et du tronc dans le cortex moteur primaire
Expected completion date	Jul 2015
Estimated size (number of pages)	111
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Terms and Conditions for Permissions

<https://s100.copyright.com/App/PrintableLicenseFrame.jsp?publisherID=52&publisherName=NPG&publication=Nature%20Reviews%20Neuroscience&public...> 1/3

Nature Publishing Group hereby grants you a non-exclusive license to reproduce this material for this purpose, and for no other use, subject to the conditions below:

1. NPG warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of this material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to Nature Publishing Group and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version). If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted by NPG with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.
2. Permission granted free of charge for material in print is also usually granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to the work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version. Where print permission has been granted for a fee, separate permission must be obtained for any additional, electronic re-use (unless, as in the case of a full paper, this has already been accounted for during your initial request in the calculation of a print run). NB: In all cases, web-based use of full-text articles must be authorized separately through the 'Use on a Web Site' option when requesting permission.
3. Permission granted for a first edition does not apply to second and subsequent editions and for editions in other languages (except for signatories to the STM Permissions Guidelines, or where the first edition permission was granted for free).
4. Nature Publishing Group's permission must be acknowledged next to the figure, table or abstract in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figure/table/abstract, and must be hyperlinked to the journal's homepage.

5. The credit line should read:  
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)  
For AOP papers, the credit line should read:  
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)

**Note: For republication from the *British Journal of Cancer*, the following credit lines apply.**

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)  
For AOP papers, the credit line should read:  
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)

6. Adaptations of single figures do not require NPG approval. However, the adaptation should be credited as follows:

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

**Note: For adaptation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.**

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

7. Translations of 401 words up to a whole article require NPG approval. Please visit <http://www.macmillanmedicalcommunications.com> for more information. Translations of up to a 400 words do not require NPG approval. The translation should be credited as follows:

14/7/2015

Rightslink Printable License

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication).

**Note: For translation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.**

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

We are certain that all parties will benefit from this agreement and wish you the best in the use of this material. Thank you.

Special Terms:

v1.1

**Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.**

# Annexe 2 : Licence Elsevier

14/7/2015


RightsLink - Your Account

## ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 14, 2015

This is an Agreement between Loyda Jean-Charles ("You") and Elsevier ("Elsevier"). It consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

**All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.**

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Loyda Jean-Charles
Customer address	
License number	3654410054095
License date	Jun 22, 2015
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	The Lancet Neurology
Licensed content title	Transcranial magnetic stimulation in neurology
Licensed content author	Masahito Kobayashi, Alvaro Pascual-Leone
Licensed content date	March 2003
Licensed content volume number	2
Licensed content issue number	3
Number of pages	12
Start Page	145
End Page	156
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	French
Original figure numbers	Figures 4 and 5
Title of your thesis/dissertation	Étude des interactions interhémisphériques entre les représentations des muscles de l'épaule et du tronc dans le cortex moteur primaire
Expected completion date	Jul 2015

<https://s100.copyright.com/MyAccount/viewPrintableLicenseDetails?ref=a86c9287-0599-4d95-ae34-d90dfdc93327>

1/5

Estimated size (number of pages)	111
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Price	0.00 CAD
VAT/Local Sales Tax	0.00 CAD / 0.00 GBP
<b>Total</b>	<b>0.00 CAD</b>
Terms and Conditions	

#### INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

#### GENERAL TERMS

- Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.
- Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:  
"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."
- Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.
- Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at [permissions@elsevier.com](mailto:permissions@elsevier.com))
- If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.
- Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
- Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.
- Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.
- No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.
- No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).
- Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations



established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

#### LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article. If this license is to re-use 1 or 2 figures then permission is granted for non-exclusive world rights in all languages.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>. Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

**Posting licensed content on Electronic reserve:** In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

#### Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.). Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

**Accepted Author Manuscripts:** An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
  - via their non-commercial person homepage or blog
  - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
  - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
  - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
  - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- after the embargo period
  - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
  - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

**Published journal article (JPA):** A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

**Subscription Articles:** If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

**Gold Open Access Articles:** May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

#### **Elsevier Open Access Terms and Conditions**

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

#### **Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:**

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

#### **Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:**

**CC BY:** The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

**CC BY NC SA:** The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works

must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>

**CC BY NC ND:** The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee. Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions:**

v1.7

Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

---

---